—מהדורת 2015—

המדריך לטיפול בסוכרת

המועצה הלאומית לסוכרת





המועצה הלאומית
לסוכרת
The National Council
of Diabetes

עורכים מדעיים
ד"ר אביבית כהן | ד"ר עופרי מוסנזון | פרופ' איתמר רז

—מהדורת 2015—

המדריך לטיפול בסוכרת

המועצה הלאומית לסוכרת



המועצה הלאומית
לסוכרת
The National Council
of Diabetes



עורכים מדעיים

ד"ר אביבית כהן | ד"ר עופרי מוסנזון | פרופ' איתמר רז

מו"ל: The MEDICAL Group
מנכ"ל: שלמה בואנו
סמנכ"ל: רונית בואנו
עורכים מדעיים: ד"ר אביבית כהן, ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' איתמר רז
עורכת: רינת אלוני
עיצוב גרפי: רונן סאס
מנהלת הפקה: שירה אביסרור
בית דפוס: רב-גון
הפצה: א.ד הפצות

פורום מדיה בע"מ, הברזל 34 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 הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. ט.ל.ח

תודה לחברות התומכות במהדורה השניה.

חסות PLATINUM:



חסות GOLD:







חסות SILVER:







בשנת 2013 אובחנו כ-382 מיליון איש ברחבי העולם כסובלים מסוכרת והצפי הוא כי עד שנת 2035 יסבלו מסוכרת עד 592 מיליון מתושבי העולם. בשנת 2012 התגוררו במדינת ישראל למעלה מחצי מיליון חולי סוכרת (מאובחנים ולא מאובחנים) וגם בישראל, צפויה מגמת עלייה בשכיחות מחלת הסוכרת בשנים הבאות.

מחלת הסוכרת הינה מחלה כרונית וההתמודדות עימה מחייבת התגייסות של כל הדיסיפלינות הרפואיות והפרה-רפואיות בנוסף למעגלי התמיכה החברתיים והמשפחתיים של המטופל. מספר הרופאים האנדוקרינולוגים המומחים המטפלים בחולי סוכרת הינו מצומצם וההערכה היא כי כ-15% בלבד מחולי הסוכרת פונים מדי שנה להתייעצות במרפאות מומחים ובמכוני הסוכרת ואילו היתר מטופלים על ידי רופאי המשפחה בקהילה בלבד.

הטיפול בסוכרת "זינק" באופן משמעותי בשנים האחרונות. תרופות חדשות נכנסו לשוק ותרופות חדשות נוספות תיכנסנה בשנה הקרובה; אינסולינים אנלוגים חדשים הינם בשלבי פיתוח מתקדמים ויש אשר נכנסו כבר השנה לשוק בישראל. גם מבחינת הטכנולוגיות לטיפול בסוכרת חל שיפור הן באיכות הטכנולוגיות והן ביכולתנו להנגיש אותן ליותר מטופלים. בנוסף, תפיסות עולם לגבי הטיפול בסוכרת הולכות ומתגבשות כאשר מושם יותר דגש על טיפול אינדיבידואלי, יעדי מטרה אישיים והתאמת הטיפול הספציפי למטופל. מחקרי תוצאים קרדיווסקולריים של תרופות לטיפול בסוכרת התפרסמו בשנה האחרונה ורבים עתידים להתפרסם בשנים הקרובות. יש להעריך את תרומתם של מחקרים אלו לקידום הבנתנו את המהלך הטבעי של המחלה, סיבוכיה ויתרונות וחסרונות הטיפולים הפרטניים.

מדריך זה, היוצא עתה במהדורה שלישית ומעודכנת, נכתב עם הפנים לקהילה ומופנה בעיקר לצוותים הראשוניים אשר מטפלים באופן בלעדי בלמעלה מ-80% מחולי הסוכרת. הספר מיועד לרופאים, אחיות, דיאטניות וכל אנשי המקצוע אשר עוסקים בטיפול בחולי הסוכרת ומעוניינים להתעדכן בספרות האחרונה. הספר נכתב בעברית באופן תמציתי וברור בכדי להוות מדריך זמין בכל שאלה או התלבטות. במהדורה זו של הספר עודכנו הפרקים באופן המשקף את ההתפתחויות אשר חלו בתחום וכן נוספו נושאים חדשים בתחום מניעת סוכרת, אפידמיולוגיה של נפרופתיה סוכרתית, והנחיות להכנת החולה הסוכרתי לצום והורחב הדיון בטיפול בסוכרת בקהילה.

ברצוננו להודות לכל שותפינו הרבים שתרמו מזמנם, מידיעותיהם המעמיקות ומניסיונם הרב בכתיבת ועדכון המדריך.

בשנה האחרונה הלך לעולמו ד"ר יוסף קלינמן, שהיה אחד הרופאים מובילי הדעה בתחום הסוכרת בישראל. ד"ר קלינמן הרבה להרצות בפורומים של רופאי משפחה ובפני הקהל הרחב, שימש כעורך של diabetes update עבור רופאי המשפחה וכתב מאמרים רבים בתחום. מצאנו לנכון להקדיש מהדורה זו של הספר לזכרו.

ד"ר אביבית כהן, מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים,
מנהלת מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות, ירושלים
ד"ר עופרי מוסנזון, מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים
פרופ' איתמר רז, מנהל מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

השמנת היתר, אשר התפתחה לממדי מגיפה בעשורים האחרונים במקביל לתת פעילות גופנית ואכילת יתר של מזון מהיר ומעובד, הובילה לעלייה חדה בהתפתחות הסוכרת בעולם בכלל ובמדינת ישראל בפרט. סוכרת הוכרזה כמגפה על ידי ארגון הבריאות העולמי WHO בשנת 2006 ונמצאת בעלייה מתמדת בעשורים האחרונים. על פי הערכת ארגון הבריאות העולמי, בשנת 2013 היו בעולם 382 מיליון חולי הסוכרת ועד שנת 2035 צפוי מספרם להגיע לכ-592 מיליון חולים.

מחלת הסוכרת הינה מחלה כרונית אשר מעלה את שכיחותן של מחלות כרוניות נוספות כגון מחלות לב וכלי דם, מחלות עיניים ומחלות כליה. בנוסף, מבחינה לאומית, מחלה זו אחראית על מספר הולך וגובר של נכויות, על כל המשתמע מכך, אשר להן השלכות רפואיות וכלכליות נרחבות על כלל שירותי הרפואה הניתנים בישראל. כל אלה מצביעים על הצורך הדחוף בהתערבות מעמיקה ונרחבת במגיפה זו. ניהול יעיל של מחלת הסוכרת דורש שילוב של צוות רב מקצועי במקביל למחויבות המטופל לטיפול עצמי שוטף, שינוי באורח החיים ושאיפה לאורח חיים מאוזן ובריא.

איזון סוכרת בעיקר בשלביה המקודמים מוביל לירידה בשכיחות סיבוכי סוכרת ולשיפור בתוחלת ואיכות החיים של המטופלים. בשנים האחרונות יצאו לשוק מספר קבוצות של תרופות חדשות לטיפול בסוכרת ויש צורך בלמידה של היתרונות והחסרונות של כל קבוצה והתאמה פרטנית של הטיפול למטופל, תוך התחשבות במחלות הרקע שלו, בגורמי הסיכון ובהעדפותיו האישיות.

כיום מתגבשת ההבנה כי מניעת סוכרת הינה האמצעי החשוב ביותר לעצירת התפשטות מגיפת הסוכרת הן ברמת עידוד אורח חיים פעיל ובריא בכלל האוכלוסייה והן ברמת איתור אוכלוסיות בסיכון והתערבות אינטנסיבית בהן.

גם במדינת ישראל, בשיתוף משרד הבריאות, המועצה הלאומית לסוכרת וגופים התנדבותיים רבים נוספים, הולכת ומתגבשת תוכנית לאומית למניעת סוכרת ולקידום אורח חיים פעיל ובריא. כבר כיום קיימות תוכניות רבות בשיתוף משרדי ממשלה שונים לקידום בריאות האוכלוסייה הפועלות בגני הילדים, בבתי הספר, במתנ"סים, במקומות עבודה, ברשויות מקומיות ועוד. קיימות גם תוכניות המתאימות לאוכלוסיות ולעדות הייחודיות בישראל.

מעבר לדרכי פעולה אלו, פועל משרד הבריאות באמצעים נוספים למנוע את מחלת הסוכרת ולטפל בה באופן עקיף ע"י מתן פתרונות ארוכי טווח, אשר הבולטים שבהם הינם צמצום פערים בבריאות ע"י העצמת אוכלוסיות מוחלשות בהן שיעור מחלת הסוכרת גבוה משמעותית, פיתוח ושיפור שירותי טלרפואה תוך שיתוף פעולה עם קופות החולים בתחום זה, שיתוף פעולה עם משרדי ממשלה נוספים לצורך מתן תמריצים לצריכת מזון המסייע במניעת סוכרת, ועוד.

ספר זה, אשר יוצא עתה במהדורה השלישית, נועד לענות על הצורך במדריך מקיף ומעודכן אך גם תמציתי ונוח לקריאה וליישום, אשר יקל על הצוותים הרפואיים והפרה-רפואיים במרפאות הראשוניות לתת את הטיפול המיטבי והעדכני ביותר לחולי הסוכרת.

פרופ' ארנון אפק, מנכ"ל משרד הבריאות

רופא המשפחה ומחלת הסוכרת

מגפת הסוכרת כבר כאן. במדינת ישראל חיים למעלה מ-500,000 חולי סוכרת ומחלת הסוכרת, על היבטיה השונים, מהווה כיום עומס כבד על מערכת הבריאות, בבתי החולים ובקהילה. בישראל, בניגוד למדינות אחרות, אין כנראה תת-אבחון של סוכרת בשל סיבות רבות הקשורות למבנה מערכת הבריאות בישראל ולחוק ביטוח בריאות ממלכתי המעניק, בין היתר, בדיקות מעבדה ללא כל עלות למטופל. מאמצינו צריכים להיות מכוונים בראש ובראשונה למניעה. חינוך לתזונה מאוזנת, מניעת השמנת-יתר ועידוד פעילות גופנית מהווים אתגר עבור כולנו ולנושא זה מוקדשים מספר פרקים בספר. אולם לטיפול בסוכרת היבטים רבים נוספים, חלקם ייחודיים לישראל. בחוברת נסקרים הטיפול בכל שלבי המחלה לאורך זמן וההתמודדות עם סיבוכי המחלה והשפעתם על החולה, בני משפחתו והסובבים אותו. בכל השלבים הללו יש לרופא המשפחה, יחד עם הצוות הרב מקצועי בקהילה, תפקיד מפתח. התוצאות בתחום הפחתת הסיבוכים ובתחום הטיפול והאיזון של מחלת הסוכרת מרשימות בכל קנה מידה עולמי, הרבה בזכות הצוותים ברפואה הראשונית שלומדים, מתעדכנים ומטפלים במרבית חולי הסוכרת במרפאות לרפואת המשפחה.

המדריך לטיפול בסוכרת, היוצא כעת במהדורתו השלישית, מיועד בעיקר לרופאי הקהילה וכולל מאמרים מעודכנים העוסקים בהיבטים השונים של מחלת הסוכרת. פרקים אלה נכתבו ע"י מיטב הרופאים בישראל בצורה בהירה ועניינית.

ספר זה מהווה נדבך נוסף בכלים שאנו מעניקים לרופאי המשפחה על מנת לשפר את מיומנותם בטיפול במגפת הסוכרת. ברצוני להודות לעורכים, לכל הכותבים ובייחוד לכותבים מקרב רופאי המשפחה ולאחל לקוראים בו קריאה מהנה ומועילה.

פרופ' שלמה וינקר, יו"ר איגוד רופאי המשפחה

דברים לזכרו של ד"ר יוסף קלינמן 1948-2013



לפני כשנה הסתלק מאיתנו ד"ר יוסף קלינמן, אחד מרופאי הסוכרת הבולטים במדינת ישראל.

ד"ר קלינמן, יליד קרקוב שבפולין, בן בכור להורים ניצולי שואה, עלה לארץ בגיל 8 והתגורר בתל אביב. התחנך בתיכון צייטלין ובהמשך למד בבית הספר לרפואה של האוניברסיטה העברית, ובמקביל בישיבת מרכז הרב בירושלים. התגייס לצבא במסגרת עתודה רפואית ושירת כרופא גדודי במלחמת יום כיפור, ובהמשך בתפקידי שדה ופיקוד. עבודת הדוקטורט שלו בנושא ניתוחי בטן-שדה התבססה על התנסותו בתקופה זו.

התמחה ברפואה פנימית בבית החולים הדסה בירושלים ולאחר מכן השתלם בארה"ב באוניברסיטת וושינגטון שבסנט לואיס במחקר בתחום הליפידים.

בשנת 1997 מונה למנהל החטיבה הפנימית בבית החולים ביקור חולים בירושלים. במהלך שנות ניהולו השיג הכרה אקדמית מלאה להתמחות במחלקה ודאג לקידום מקצועי של הצוות הרפואי ולהפעלת המערך הדיאטני כחלק מהטיפול הכולל בחולים. בעזרת גיוס תרומות הביא לשיפוץ נרחב של החטיבה ולרכישת ציוד מתקדם ומעל הכול, עשה לילות כימים בטיפול בחולים ובבני משפחותיהם מתוך התמסרות מלאה ובמאור פנים.

ד"ר קלינמן היה חלוץ הטיפול בגפיים סוכרתיות. בשנת 1989 ייסד מרפאת פצעים ייחודית שטיפלה בפצעי סוכרת ובפצעים קשי ריפוי ופרסם עבודות קליניות ומחקריות בתחום זה. חולים רבים ניצלו מקטיעת גפיים בזכות הטיפול במרפאתו. שיטת הטיפול הייחודית שפיתח שילבה חמצן היפרברי עם טיפול בלייזר וחבישות מתקדמות, והביאה לכ-85% הצלחה.

ד"ר קלינמן ראה במקצוע הרפואה שליחות. הוא היה מרצה, מחנך ומדריך של חולי סוכרת, אחיות, רוקחים ורופאי קהילה. היה העורך הראשי של Diabetes Update, חבר באגודות לסוכרת ולטרשת עורקים בארץ ובעולם ובחברה הישראלית לרגל סוכרתית. פרסם עשרות מאמרים, היה שותף פעיל בכנסים ובימי עיון וניהל מספר שנים את הפורום לחולי סוכרת ב-YNET. ד"ר קלינמן פעל רבות לקידום המודעות לאורח חיים בריא והיה מהדוגלים בדיאטה דלת פחמימות, בה נקט בעצמו. הוא תדרך מטופלים לעבור לאורח חיים הכולל תזונה נכונה, פעילות גופנית ושמירה על איזון.

יותר מכול הלך שמו לפניו כרופא מסור בגישתו האבהית אל חוליו ובהתייחסות הוליסטית לחולה, לגוף ולנפש. היה קשוב, תומך ומעודד. הקדיש שעות רבות לישיבה לצד החולה, לשמיעת דרכי ההתמודדות שלו ולבחינת מערך התמיכה בו. שמר על קשר עם מטופליו לאורך שנים, והיה שותף בשמחותיהם ובהצלחותיהם. אישיותו הנדירה שהתבטאה במקצועיות לצד אנושיות מופלאה, הביאה רבים למצוא בו לא רק רופא דגול, אלא גם אב, מנהיג ומורה דרך.

בשנה וחצי האחרונות סבל מהישנות של מחלת הסרטן. הוא התמודד עם המחלה בתעצומות נפש עילאיות והמשיך לעבוד, לטפל ולתת מענה לחולים עד יומו האחרון.

בן 65 היה במותו והותיר אחריו את רעייתו, ארבע בנותיו, משפחה, ידידים וקהילה אדירה של מטופלים ומשפחות המבכים את לכתו.

על דגלו חרט את האמרה "יש לטפל בחולה ולא רק במחלה". יהא זה נר לרגלנו.

יהי זכרו ברוך.

פרק 1. אפידמיולוגיה של מחלת הסוכרת

12 **סוכרת בישראל – תמונת מצב**
אניקה יפרח, ד"ר הדר ארדיטי, ד"ר ענבר צוקר, אורית בלומנפלד, פרופ' תמי שוחט

21 **אפידמיולוגיה של נפרופתיה סוכרתית**
ד"ר אורלי רומנו-זליכה, ד"ר אלי גולן, פרופ' ג'פרי בונר, פרופ' תמי שוחט

33 **סוכרת באוכלוסיה הערבית בישראל**
ד"ר עזאם אבראהים, הדיל עבוד

39 **סוכרת בקרב עדות בישראל**
ד"ר ענת יפה

44 **הגנטיקה של סוכרת וסיבוכיה**
פרופ' בנימין גלזר

51 **סיווג סוגי הסוכרת והמשמעות הטיפולית**
ד"ר מריאלה גלאנט, ד"ר עופרי מוסנזון

60 **הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת**
ד"ר אורלי טמיר

פרק 2. תסמונת מטבולית ומניעת סוכרת

66 **אבחון סוכרת – עבר והווה**
ד"ר דרור קנטרל, פרופ' מיכה רפופורט

71 **התסמונת המטבולית וטרום סוכרת**
ד"ר ברוך יצחק

77 **תוכניות למניעת סוכרת בישראל**
ד"ר אביבית כהן

פרק 3. הטיפול בסוכרת

80 **קביעת יעד מטרה לאיזון סוכרת בחולה הבודד**
פרופ' איתמר רז, ד"ר עופרי מוסנזון, ד"ר אביבית כהן

85 **שינוי אורחות חיים – תיאוריה ומעשה: הטיפול התזונתי**
גילה פיימן, ד"ר מיכל גילאון קרן

91 **פעילות גופנית וסוכרת**
ד"ר דליה נבות-מינצר, פרופ' נעמה קונסטנטיני

100 **עישון בקרב חולי סוכרת**
פרופ' אנטוני היימן, ליאורה ולינסקי

106 **התאמת הטיפול התרופתי לחולה הסוכרת**
ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' איתמר רז

118 הטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2
ד"ר ענת צור

127 הטיפול באינסולין בחולים מבוגרים עם סוכרת מסוג 1
ד"ר ג'ואל זינגר

135 הנחיות לצום לחולה הסוכרתי
פרופ' נעים שחאדה, ד"ר ריאד מחאמיד, ד"ר אביבית כהן, הרב משה כהן

141 תרופות חדשות לסוכרת מסוג 2
פרופ' אברהם קרסיק

145 השתלת איי לבלב בסוכרת
פרופ' גיל ליבוביץ'

150 רפואה משלימה/משולבת בטיפול בסוכרת: סקירה מבוססת הוכחות
ד"ר עופר כספי

156 נוהל מתן אישורי נהיגה ברכב פרטי לחולי סוכרת
פרופ' גיל ליבוביץ, פרופ' יוסף ריבק

פרק 4. הטיפול במחלות נלוות לסוכרת

160 הגישה הטיפולית להשמנה
ד"ר רות פרצ'יק

166 הקשר בין ניתוחים בריאטריים וסוכרת מסוג 2: עדכונים מעשיים
ד"ר הדר ספיבק

172 הגישה לניהול יתר לחץ דם בחולה הסוכרתי
פרופ' יהונתן שרעבי

178 דיסליפידמיה סוכרתית
ד"ר רפי ביצור

185 הכבד השומני – הקשר לסוכרת מסוג 2 ודרכי טיפול
ד"ר שירה זלבר-שגיא, ד"ר חני ישועה, פרופ' אורן שבולת, פרופ' רן אורן

196 סוכרת כהסתמנות של מחלה אנדוקרינית
ד"ר לאונרד סאיג, ד"ר מוחמד שיח' אחמד

פרק 5. הטיפול בסיבוכי הסוכרת: מכף רגל ועד ראש

201 מחלה וסקולרית מוחית בחולה הסוכרתי: מניעתה והטיפול בה
ד"ר ליהיא שפיר, פרופ' בלה גרוס

208 סוכרת כמחלה של הזדקנות קוגניטיבית מואצת: הקשר בין סוכרת, דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים
ד"ר טלי צוקרמן-יפה

217 סוכרת ודיכאון
ד"ר סבטלנה וינוקור, יעל איל

224 גישה טיפולית בעין הסוכרתית
ד"ר עירית רוזנבלט

230 בעיות אף אוזן גרון בחולי סוכרת
פרופ' יוסף אלידן

236 סוכרת וחלל הפה
ד"ר אורית אטינגר ברק

243 הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרתי
פרופ' מוריס מוסרי, ד"ר יואב ארנסון

253 ההשפעות הקרדיווסקולריות של טיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2
פרופ' הילה קנובלר

258 מחלת כלי דם פריפריים
ד"ר דלית מנהיים

262 הגישה הטיפולית למחלת כליות סוכרתית
פרופ' יורם יגיל, ד"ר רוזה שניידר, ד"ר אלכסנדר וקסלר, ד"ר מרינה ספוג'ניקוב, ד"ר לריסה לבדב, ד"ר לואיס גריפל

268 נוירופתיה סוכרתית: נוירופתיה סנסורית, אוטונומית ומוטורית והטיפול בה
ד"ר יוספה בר דיין, פרופ' דניאלה יעקובוביץ', ד"ר חוליו וינשטיין

274 סיבוכי סוכרת המערבים את מערכת העיכול
ד"ר רם דיקמן

280 הפרעות בתפקוד המיני בקרב גברים חולי סוכרת
ד"ר שלומי ברק

291 סוכרת ופוריות בנשים
פרופ' מ.ק. עידו שולט, פרופ' מ. ליאור לבנשטיין

296 הפרעות בתפקוד המיני בקרב נשים חולות סוכרת
פרופ' מ. ליאור לבנשטיין, פרופ' מ.ק. עידו שולט

301 כף רגל סוכרתית והטיפול בה
ד"ר אביבית כהן, ד"ר יוסף קלינמן

פרק 6. הטיפול בסוכרת באוכלוסיות מיוחדות

309 סוכרת והריון
ד"ר דוד קניגין, פרופ' אוריאל אלחלל

324 סוכרת בבני נוער ובצעירים
פרופ' שלומית שליטין

330 קווי הנחייה לטיפול בקשיש הסוכרתי
ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' דניאלה יעקובוביץ', ד"ר יוספה בר דיין

337 מגדר וסוכרת
ד"ר רונית קלמנוביץ-דיקשטין

פרק 7. טכנולוגיות ושימושן בחולה הסוכרת

345 הטיפול במשאבת אינסולין
ד"ר מוריאל מצגר

350 מדי סוכר ומדי סוכר רציפים בטיפול בחולי סוכרת מסוג 1
ד"ר רויטל נימרי, פרופ' משה פיליפ

פרק 8. הטיפול בסוכרת בצוות רב מקצועי

358 מקומם של רופא המשפחה והמרפאה הראשונית בניהול מחלת הסוכרת מסוג 2
פרופ' מרגלית גולדפרכט

362 אחות הסוכרת - החזון והתפקיד
אהובה ספיץ, רחל מאיר, רוחמה כהן

367 הטיפול הנפשי בסוכרת
עודד המרמן

373 זכויות סוציאליות של חולי הסוכרת בישראל ותפקידה של העובדת הסוציאלית במרפאת הסוכרת
עתרת וינשטוק

383 מעבר מ-patient ל-e-patient: רשתות חברתיות, אינטרנט ורפואה מקוונת
ד"ר דינה ראלט

388 חשיבותן של סדנאות קבוצתיות בטיפול בחולי סוכרת בקהילה
שושי להבי

סוכרת בישראל – תמונת מצב

אניקה יפרח, ד"ר הדר ארדיטי, ד"ר ענבר צוקר, אורית בלומנפלד, פרופ' תמי שוחט

מספר חולי הסוכרת נמצא בעלייה מהירה הן בארצות מפותחות והן בארצות מתפתחות. בין הגורמים לעלייה ניתן למנות את הזדקנות האוכלוסייה, עלייה במספר האנשים עם גורמי סיכון למחלה, כולל בעלי עודף משקל ואלה שאינם עוסקים בפעילות גופנית ושיפור תוחלת החיים של חולי סוכרת. על פי אומדנים שונים, מספר חולי הסוכרת מסוג 2 בעולם יגיע בשנת 2025 ל-319 מיליון, ועוד 418 מיליון יסבלו מהפרעה בהעמסת סוכר[1].

בישראל, כמו במדינות אחרות, סוכרת היא בין המחלות הכרוניות השכיחות ביותר ומהווה נטל כבד על מערכת הבריאות, על החולה ועל משפחתו. מדדים שונים נמצאים בשימוש להערכת נטל תחלואה ממחלה כרונית כדוגמת סוכרת, ובהם: שיעורי היארעות והימצאות, שיעורים של סיבוכי המחלה, אשפוזים, תמותה ואובדן שנות חיים (Potential years of life lost). הנתונים בישראל לגבי סוכרת זמינים לחלק מהמדדים האלה, כפי שיפורט בהמשך.

נתוני היארעות

סוכרת מסוג 1 בילדים בגילאי 0–17 שנים: בשנת 1997 החל לפעול הרישום הלאומי לסוכרת מסוג 1 ביוזמה משותפת של רופאי ילדים מומחים באנדוקרינולוגיה והמרכז הלאומי לבקרת מחלות (מלב"ם)[2]. במסגרת הרישום מדווחים כל המקרים החדשים של סוכרת מסוג 1 בגילאי 0–17 שנים. ממצאי הרישום מהשנים 1997–2012 מצביעים על עלייה מתמשכת בהיארעות סוכרת מסוג 1. מספר המקרים החדשים בשנת 1997 היה 161 ובשנת 2012 – 341. בשיעורים, זאת עלייה של 64%, מ-8.0 מקרים ל-100,000 ב-1997, ל-13.1 מקרים ל-100,000 בשנת 2012 (ראה תרשים 1).

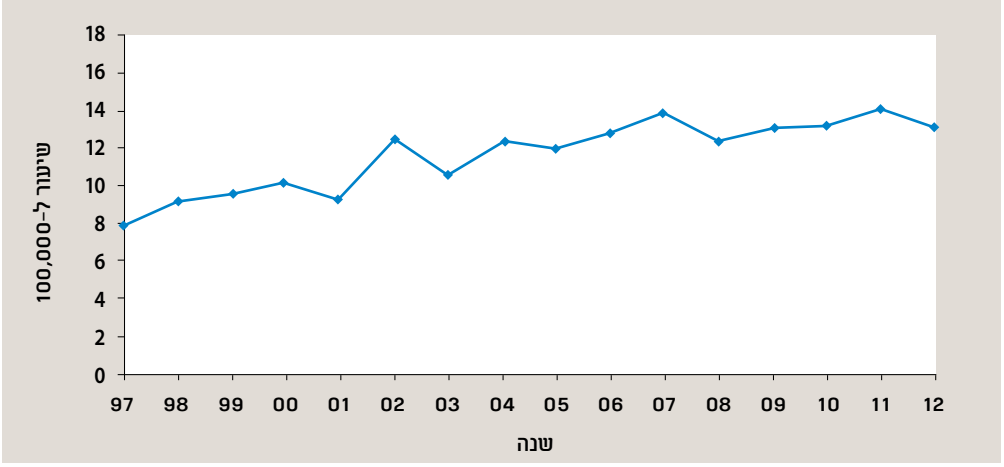
על פי נתוני הרישום בשנת 2012, שיעור ההיארעות היה 13.5 ל-100,000 בבנים ו-12.7 ל-100,000 בבנות. השיעורים היו דומים ביהודים (13.1 ל-100,000) ובערבים (13.2 ל-100,000). בחלוקה לקבוצות גיל, השיעור הגבוה ביותר דווח בקבוצת הגיל 10–14 שנים (17.0 ל-100,000). העלייה בשיעורי ההיארעות במהלך השנים נצפתה הן ביהודים והן בערבים, כאשר העלייה השנתית הממוצעת הייתה 3.6% ביהודים ו-4.0% בערבים[3].

העלייה בהיארעות סוכרת מסוג 1 בקבוצת הגיל 0–17 תוארה גם בארצות מערביות רבות אחרות. כך לדוגמה, בבריטניה, העלייה התקופתית בשיעורי ההיארעות של סוכרת מסוג 1 בגילאי 0–15 הייתה 63% במהלך 15 שנים, בבלגיה 46.5% ובפינלנד 70.5%[4].

מעבר לקבוצת הגיל 0–17, אין כיום בישראל נתונים לאומיים על מספר חולי הסוכרת החדשים המאובחנים בכל שנה. נתונים אלה קיימים בארצות אחרות והם תורמים להבנת מגמות התחלואה בסוכרת. כך לדוגמה, מספר החולים החדשים

בגילאי 20 ומעלה שאובחנו בארצות הברית עלה מ-493,000 בשנת 1980 לכ-1,700,000 בשנת 2012. השיעורים עלו ב-123%, מ-3.3 ל-1,000 ל-7.8 ל-1,000[5]. אם השיעורים בישראל היו דומים לאלה שבארצות הברית, היינו מצפים לכ-39,900 חולים חדשים בגילאי 20 ומעלה כל שנה.

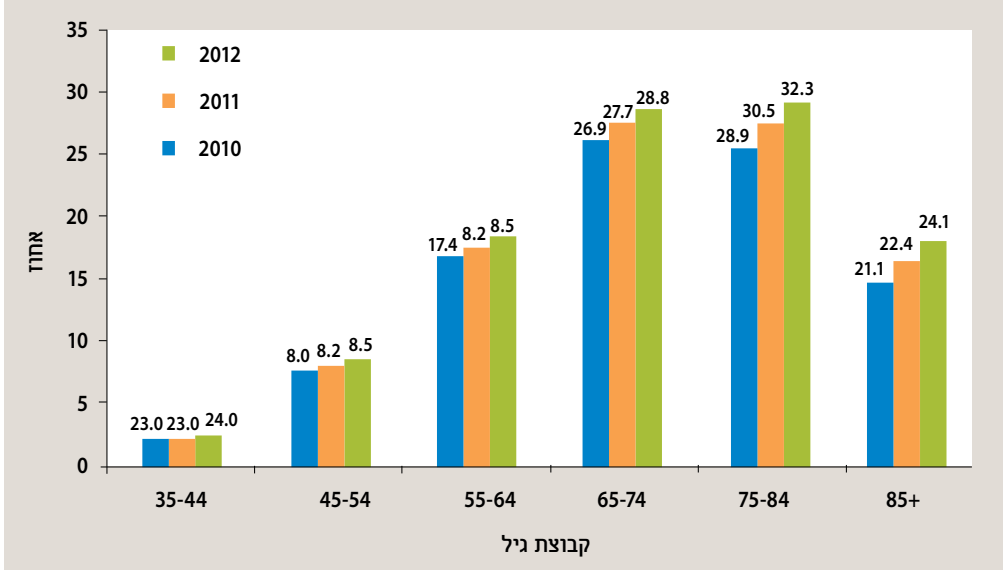
תרשים 1. היארעות סוכרת מסוג 1 בקרב בני 0-17 שנים בישראל, 1997-2012 (שיעורים ל-100,000)



נתוני הימצאות

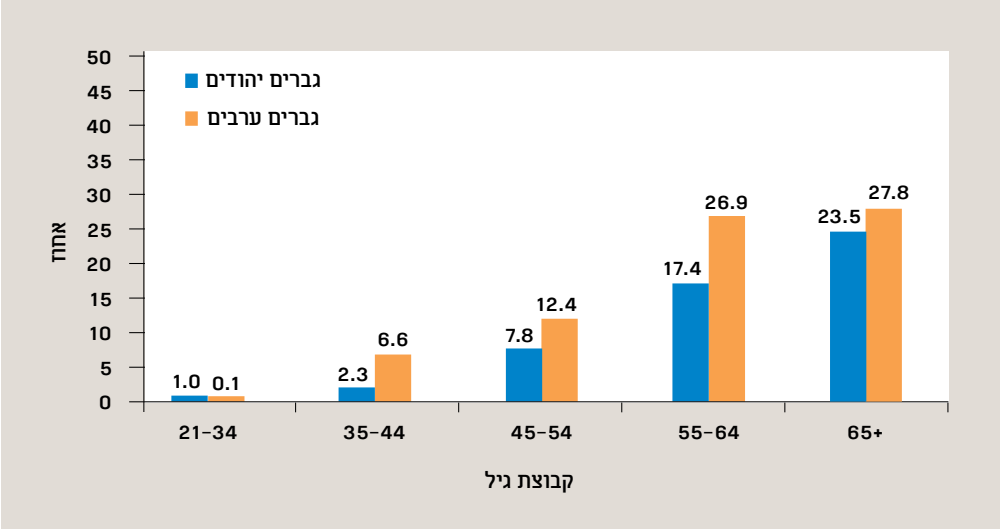
הנתונים המוצגים להלן מבוססים על התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל[6] וממצאים מסקרי בריאות לאומיים - סקר INHIS (Israel National Health Interview Survey) מהשנים 2007-2010, סקר "ידע, עמדות והתנהגויות בריאות" (Knowledge Attitudes and Practices - KAP) מהשנים 2008-2009 שנערכו על ידי המלב"ם, וסקר בריאות 2009 שנערך על ידי הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה (למ"ס).

תרשים 2. הימצאות סוכרת בישראל לפי גיל (בני 35 שנים ומעלה), התוכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה, 2010-2012 (%)

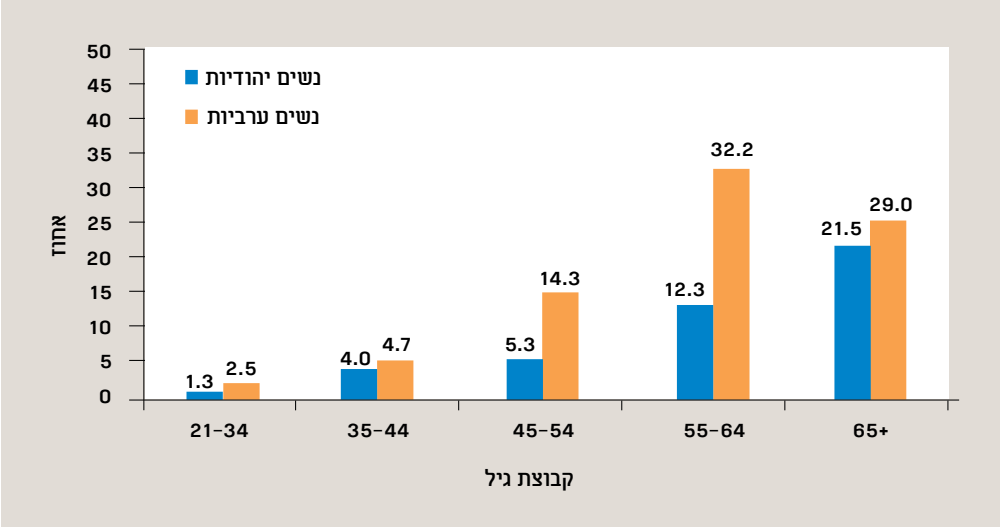


תרשים 3. הימצאות סוכרת מאובחנת ע"י רופא, לפי גיל, קבוצת אוכלוסייה ומין. סקר בריאות לאומי INHIS 2007-2010 (%)

גברים



נשים



הימצאות סוכרת על פי התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה

התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל החלה לפעול בשנת 2001. במסגרת התכנית נאסף מידע על מגוון מצבים רפואיים, לרבות מחלת הסוכרת, מכל ארבע קופות החולים במדינת ישראל.

הדו"ח האחרון של תכנית מדדי האיכות פורסם בדצמבר 2013[6], ומציג את תוצאות המדדים לשנים 2010-2012. עד שנת 2010 הוגדר חולה סוכרת כחולה אשר רכש תרופות לטיפול בסוכרת בשלושה מרשמים בשנה לפחות (ההתייחסות היא הן לסוכרת מסוג 1 והן לסוכרת מסוג 2). לאחר מכן עודכנה ההגדרה של "חולה סוכרת" במטרה להעלות את הרגישות. ההגדרה המעודכנת מתבססת על מספר אפשרויות כפי שיפורט להלן.

הגדרת חולה סוכרת: מבוטח אשר רכש לפחות שלושה מרשמים (בחודשים 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 HbA1c מעל 6.5%, בשנה שקדמה לשנת המדד. על פי הגדרה זו, בשנת 2012 חיו בישראל 458,769 חולי סוכרת, שהם 6.5% מכלל האוכלוסייה. שיעורים דומים נמצאו בגברים ובנשים (6.6% ו-6.5% בהתאמה). חשוב לציין כי השימוש בהגדרה החדשה הביא לעלייה של כ-18% בהימצאות הסוכרת בישראל. בשנת 2010, שיעור ההימצאות על פי ההגדרה החדשה היה 5.9%, לעומת 5.0% על פי ההגדרה הקודמת[6].

תרשים 2 מציג את שיעורי ההימצאות של סוכרת בישראל בשנים 2010-2012, לפי גיל. שיעורי הסוכרת עולים עם הגיל, ומגיעים לשיא בקבוצת הגיל 75-84, עם ירידה בגילאי 85 ומעלה. בכל קבוצות הגיל נצפית עלייה הדרגתית בשיעורי הימצאות הסוכרת עם השנים.

יש להדגיש שמידע זה אינו מבטא את ההיקף המלא של המחלה היות שאינו כולל חולי סוכרת שאינם מאובחנים. במחקר בנפת חדרה שנערך בין השנים 2002-2007, נמצא כי 14.3% מחולי הסוכרת אינם מאובחנים[7]. בהנחה ששיעור זה קיים גם בכלל האוכלוסייה בישראל, האומדן של כלל חולי הסוכרת (מאובחנים ולא מאובחנים) לשנת 2012 הוא כ-535,320.

נתוני הימצאות סוכרת מסקרי בריאות לאומיים - סקרי INHIS

סקרי INHIS הם סקרים לאומיים הנערכים באמצעות ראיונות טלפוניים על מדגם של כ-10,000 ישראלים בגילאי 21 ומעלה. סקרים אלה בוצעו על ידי המלב"ם בשנים 2003-2004 ו-2007-2010. הסקרים כוללים שאלות על מחלות כרוניות וביניהן סוכרת. הנתונים מבוססים על דיווח עצמי של המרואיין, בתשובה לשאלה "האם אובחנה אצלך סוכרת על ידי רופא?" הנתונים המוצגים להלן מבוססים על כ-10,000 מרואיינים בשנים 2003-2004 וכ-10,300 מרואיינים בשנים 2007-2010. השיעורים שוקללו לגיל בהתאם להתפלגות הגילאים של אוכלוסיית ישראל.

על פי נתוני סקר INHIS מהשנים 2007-2010, 8.3% מהאוכלוסייה בני 21 ומעלה (8.4% מהגברים ו-8.1% מהנשים) דיווחו על סוכרת שאובחנה אצלם על ידי רופא. זאת בהשוואה ל-6.3% בסקר מהשנים 2003-2004 (6.5% מהגברים ו-6.1% מהנשים). זוהי עלייה של כ-29% בגברים ו-36% בנשים. שיעור ההימצאות של סוכרת, לאחר שקלול לגיל ומין, היה 8.2% ביהודים ו-8.8% בערבים.

נתונים מסקר "ידע, עמדות והתנהגויות בריאות (KAP)"

בסקר KAP מהשנים 2008-2009, 8.2% מהאוכלוסייה בני 21 ומעלה אובחנו עם סוכרת, על פי דיווח עצמי. 8.5% מהגברים היהודים במדגם ו-7.6% מהנשים היהודיות דיווחו שאובחנה אצלם סוכרת. בערבים, השיעורים היו 8.5% בגברים ו-9.9% בנשים.

נתונים מסקר בריאות 2009

על פי נתוני סקר בריאות 2009 שבוצע ע"י הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בקרב 8,728 משקי בית בישראל, הימצאות סוכרת בבני 25 ומעלה היא 8.5% (8.4% בגברים ו-8.7% בנשים). השיעורים בנשים ערביות היו גבוהים במיוחד - 11.5%, לעומת 8.1% ביהודיות. יש לזכור כי בסקר זה רואיין בן משפחה אחד והוא דיווח על מצב הבריאות של שאר דיירי משק הבית.

נתוני ההימצאות מהמקורות שהוזכרו מציגים ערכים השונים במקצת אלה מאלה. הסיבה לכך היא היותם מבוססים על מדגמים ועל דיווח עצמי. עם זאת, כל המקורות מצביעים על עלייה שחלה בשיעורי ההימצאות של המחלה עם השנים.

הימצאות סוכרת לפי מין, גיל וקבוצת אוכלוסייה

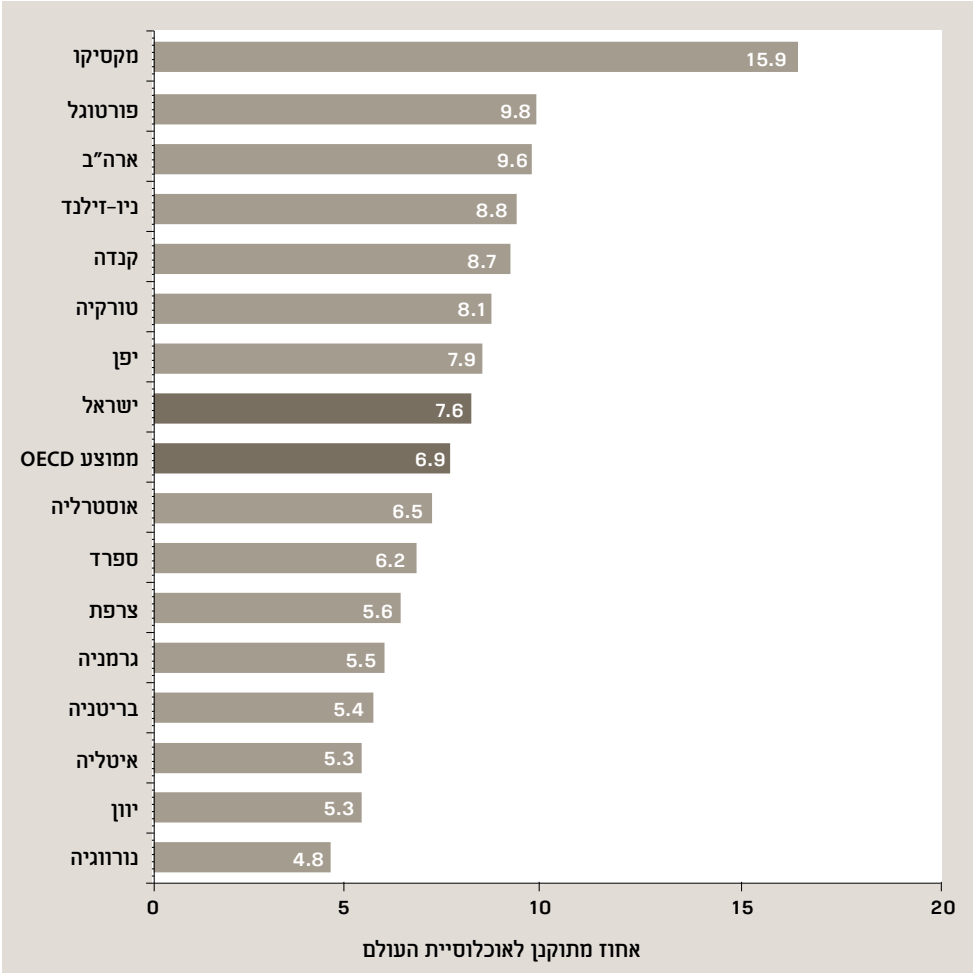
על פי ממצאי סקר INHIS 2007-2010, תבנית העלייה בשיעורי התחלואה עם הגיל שונה ביהודים ובערבים. בגברים יהודים, שיעורי הסוכרת נמוכים בקבוצות הגיל הצעירות (עד קבוצת הגיל 35-44) ולאחר מכן עולים בצורה עקבית עד 23.5% בבני 65 ומעלה. בגברים ערבים, השיעורים עולים עלייה חדה כבר בגילאי 35-44 שנים, ובבני 65 ומעלה השיעור מגיע ל-27.8%. מגיל 35 ואילך, השיעורים גבוהים בקרב ערבים מאשר ביהודים בכל קבוצות הגיל (ראה תרשים 3).

בנשים יהודיות, השיעורים עולים בעקביות עם הגיל עד ל-21.5% בבנות 65 ומעלה. בנשים ערביות נצפית עלייה חדה יותר עם הגיל, ובגילאים צעירים יותר. בבנות 45-54 מגיע השיעור ל-14.3% ובבנות 55-64, ל-32.2% (לעומת 12.3% ביהודיות). בבנות 65 ומעלה השיעור הוא 29.0%. בכל קבוצות הגיל, שיעורי הסוכרת גבוהים בנשים ערביות מאשר ביהודיות, כאשר הפער הגדול ביותר נצפה בגילאי 55-64 (תרשים 3).

השוואות בינלאומיות

בתרשים 4 מוצגת השוואה של שיעורי הימצאות סוכרת מתוקננים לגיל במספר מדינות ה-OECD, כולל ישראל, נכון לשנת 2011. ניתן לראות כי השיעור המתוקנן לגיל בישראל (7.6%) נמצא מעט מעל הממוצע של מדינות ה-OECD (6.9%).[8]

תרשים 4. שיעורי הימצאות סוכרת מתוקננים לגיל בארצות נבחרות מארגון ה-OECD, 2011 (אחוזים)



אומדן להימצאות סוכרת בשנים הבאות

בהנחה ששיעורי התחלואה בסוכרת בקרב קבוצות הגיל השונות יישארו דומים לאלה של שנת 2012, המספר הכולל של החולים בישראל (מאובחנים ולא מאובחנים) בשנת 2030 צפוי להגיע לכ-957,600 מקרים (מהם כ-718,200 מאובחנים וכ-239,400 שאינם מאובחנים). בהנחה ששיעורי התחלואה בסוכרת ימשיכו לעלות, מספר החולים צפוי להגיע בשנת 2030 למעל מיליון מקרים.

בשנת 2014 הוקם רישום לאומי לסוכרת במרכז הלאומי לבקרת מחלות במשרד הבריאות, בשיתוף כל קופות החולים. המטרה העיקרית של הרישום היא להעריך לאורך זמן את מצב התחלואה בסוכרת בישראל, וזאת כדי לאפשר תכנון שירותי בריאות ובניית תוכניות למניעת המחלה וסיבוכיה באוכלוסייה. ההגדרה של חולה סוכרת הותאמה להגדרות של התכנית

הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה. נתוני הרישום עתידים לתת מידע על מספר המקרים החדשים של חולי סוכרת המאובחנים בשנה (שיעור היארעות), בנוסף למידע על מספר חולי הסוכרת הקיימים (שיעור הימצאות).

סיבוכי סוכרת

כיום, אין בישראל נתונים לאומיים על שיעורי היארעות והימצאות של סיבוכי סוכרת כגון רטינופתיה, נפרופתיה וקטיעות גפיים בקרב חולי סוכרת. מהנתונים הקיימים ניתן להעריך את חלקם של חולי הסוכרת מכלל החולים במצבים שיכולים להיגרם גם על ידי סוכרת. כך לדוגמה, על פי הנתונים מהשירות לעיוור במשרד הרווחה, 25.7% מהמקרים שהוכרו כעיוורים בקבוצת הגיל 65-41 היו על רקע רטינופתיה סוכרתית. מנתוני הרישום לדיאליזה ניתן להעריך את הנטל של נפרופתיה סוכרתית. מכלל החולים החדשים שהחלו דיאליזה בשנת 2013 (1,462 חולים חדשים), ל-44.9% (656 חולים) נרשמה מחלת הסוכרת כסיבה שגרמה לאי ספיקת הכליות הסופנית.

בהיעדר נתונים על שיעור ההיארעות של נפרופתיה בחולי סוכרת, חושב אומדן המבוסס על דוח התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל לשנים 2012-2010[6] ועל הנתונים מרישום הדיאליזה לאותן השנים, לגבי חולים שהחלו דיאליזה כאשר מחלת הסוכרת נרשמה כמחלה הראשונה שגרמה לאי-ספיקת הכליות. על פי אומדן זה, שיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה בשנת 2012 היה 146.2 ל-100,000. בהשוואה לאומדן שחושב לשנת 2010 (185.1 ל-100,000), נצפתה ירידה של כ-21% (ראו פרק: "אפידמיולוגיה של נפרופתיה סוכרתית"). לגבי קטיעות גפיים בקרב חולי סוכרת, מקור הנתונים הוא מאגר האשפוזים המתנהל במשרד הבריאות. בשנים 2012-2010, כ-69% מכלל הקטיעות של גפיים תחתונות שבוצעו, למעט קטיעות כתוצאה מטראומה, היו לחולי סוכרת. 923 חולי סוכרת עברו קטיעות בגפיים התחתונות בשנת 2012. אחוז הקטיעות הגבוה ביותר (37% מהקטיעות) בוצע בגילאי 75 ומעלה[9].

בנוסף לנתונים אלה, ניתן לקבל מידע חלקי על סיבוכי סוכרת לפי דיווח עצמי. מסקרי INHIS 2004-2003 ו-2010-2007, על 893 מרואיינים שמסרו כי אובחנו על ידי רופא כחולים בסוכרת היה קיים מידע נוסף. 22.3% מסרו כי הם סובלים מבעיית ראייה כתוצאה מסוכרת, 3.4% מפגיעה בגפיים ו-0.5% מבצעים דיאליזה.

שימוש בשירותי בריאות

הנתונים על שימוש בשירותי בריאות נלקחו מסקר INHIS 2010-2007. נתונים אלה מצביעים על שיעור גבוה בהרבה של ביקורים אצל רופא, ביקורים בחדר מיון ואשפוזים בקרב חולי סוכרת, בהשוואה למרואיינים ללא סוכרת, גם אחרי תקנון לגיל. 58.7% מחולי הסוכרת ביקרו אצל רופא המשפחה בחודש האחרון, בהשוואה ל-37.8% מהמרואיינים ללא סוכרת (OR=2.2, 95% CI=1.9-2.5). 3.3% מחולי הסוכרת ביקרו בחדר מיון בחודש האחרון לעומת 2.5% מהמרואיינים ללא סוכרת (OR=1.9, 95% CI=1.3-3.8); ו-25.8% מחולי הסוכרת אושפזו ללילה אחד או יותר בשנה האחרונה, בהשוואה ל-12.3% מהמרואיינים ללא סוכרת (OR=2.0, 95% CI=1.7-2.4).

מדד DALY וההוצאה הלאומית על הטיפול בסוכרת

ארגון הבריאות העולמי בחן את נטל התחלואה של 100 מחלות שונות ביותר מ-200 מדינות. המדד שבו השתמשו בהערכה זאת 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[10].

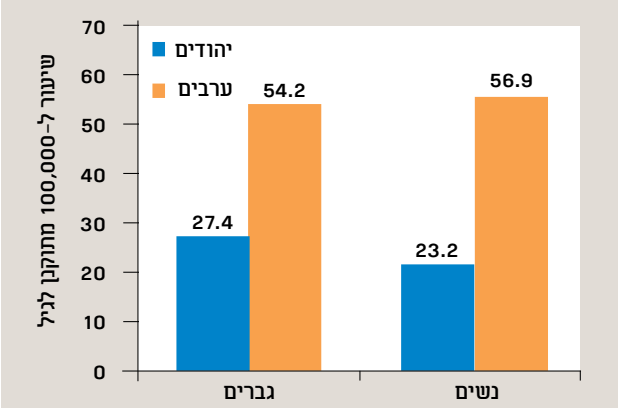
בישראל, במחקר שנערך בשנת 2006 בשירותי בריאות מכבי במטרה להעריך את העלות הרפואית הישירה של מספר מחלות, נמצא ש-3.5% מכלל ההוצאה הלאומית של קופות החולים ניתן לייחס לסוכרת[11].

תמותה מסוכרת

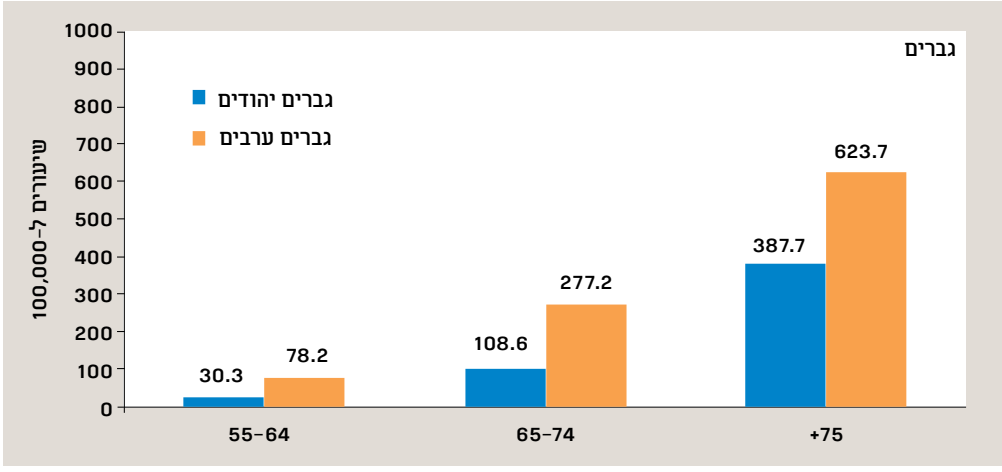
סוכרת היא סיבת המוות הרביעית מבין סיבות המוות בישראל. בשנת 2011, 5.4% מכלל הפטירות בישראל (2,196 פטירות) היו מסוכרת. שיעורי התמותה המתוקנים לגיל היו גבוהים בערבים מאשר ביהודים: פי 2 בגברים ערבים לעומת יהודים, ופי 2.5 בנשים ערביות בהשוואה ליהודיות (תרשים 5)[12]. שיעורי התמותה מסוכרת עולים בצורה חדה עם הגיל בכל קבוצות האוכלוסייה, במיוחד לאחר גיל 75. בכל קבוצות הגיל, השיעורים גבוהים יותר בערבים (גברים ונשים) מאשר ביהודים (תרשים 6).

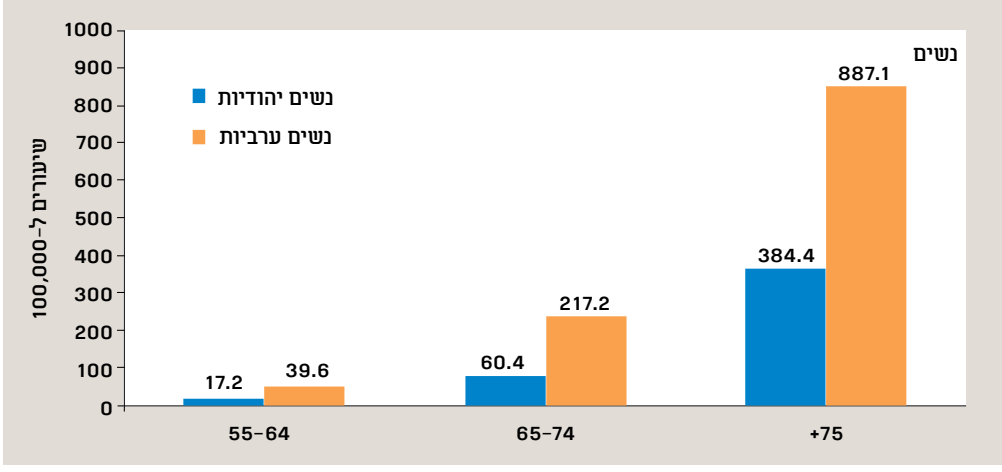
מגמות בתמותה: בין השנים 1997–1980, עלו שיעורי התמותה מסוכרת בכל קבוצות האוכלוסייה: יהודים, ערבים, גברים ונשים. עיקר העלייה הייתה בין השנים 1997–1995 (עלייה ב-82% בגברים יהודים, 99% בנשים יהודיות, 69% בגברים ערבים ו-60% בנשים ערביות). חלק מהעלייה מוסבר בשינויים שחלו בשיטות הרישום והקידוד של סיבות המוות בשנים אלו. בין השנים 2011–1997, ירדו שיעורי התמותה מסוכרת בכ-39% בגברים יהודים, בכ-40% בנשים יהודיות, בכ-25% בגברים ערבים ובכ-14% בנשים ערביות[12] (תרשים 7).

תרשים 5. שיעורי תמותה מסוכרת לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, 2011. (שיעורים ל-100,000 מתוקננים לגיל)

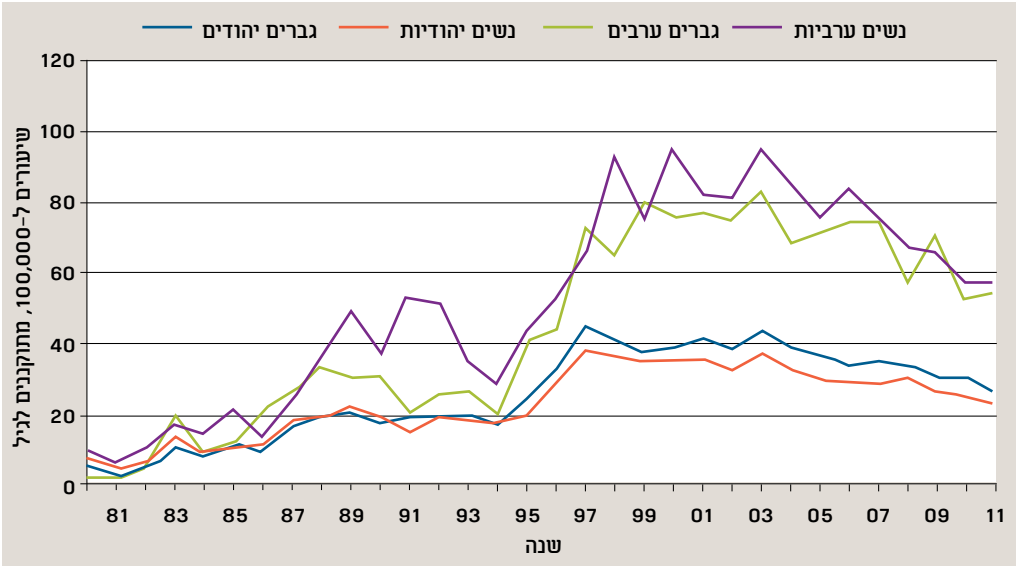


תרשים 6. שיעורי תמותה מסוכרת לפי גיל, מין וקבוצת אוכלוסייה, 2011 (שיעורים ל-100,000)

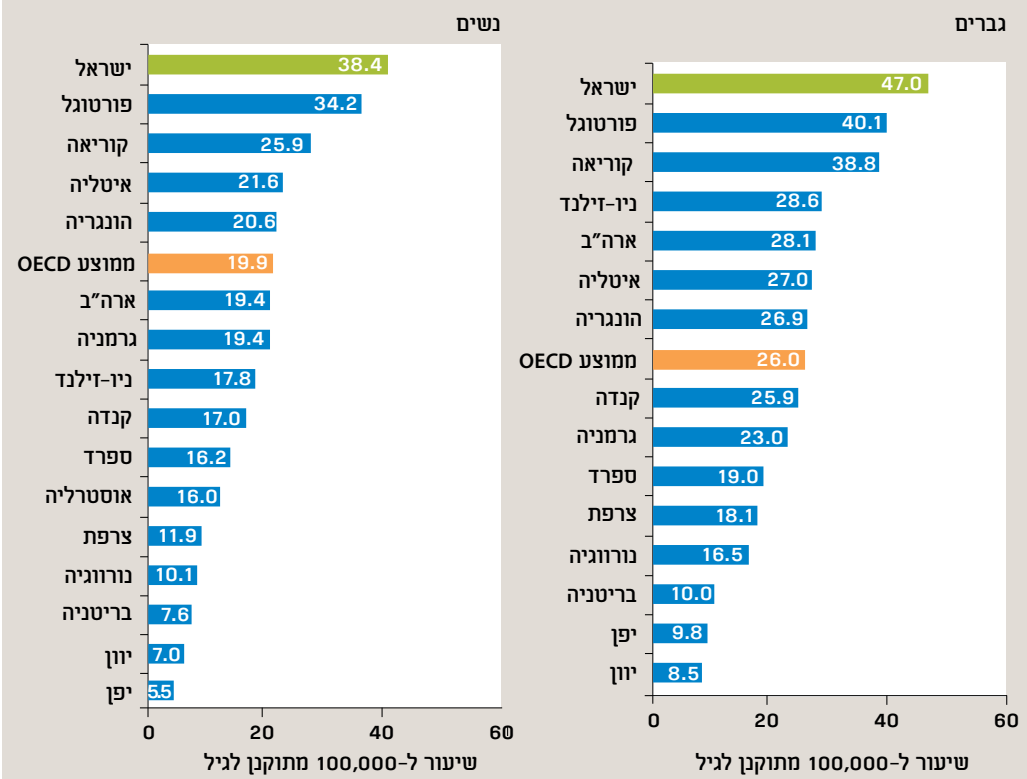




תרשים 7. מגמות בתמותה מסוכרת לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, 1980–2011 (שיעורים ל-100,000 מתוקננים לגיל)



תרשים 8. תמותה מסוכרת בישראל ובמדינות נבחרות ב-*OECD, שנת 2010 (או השנה הקרובה ביותר), לפי מין (שיעורים מתוקננים לגיל)



*שיעורי התמותה במקסיקו (נתונים לא מוצגים בגרף) גבוהים פי 3 ויותר משיעורי התמותה בישראל: 157.3 ל-100,000 בגברים ו-147.7 ל-100,000 בנשים

תמותה מסוכרת: השוואות בינלאומיות

ישראל ממוקמת במקום השני בתמותה מסוכרת בין מדינות ה-OECD (אחרי מקסיקו), הן בגברים והן בנשים (תרשים 8). יש לציין כי ההבדל בין ישראל ליתר המדינות נובע כנראה בחלקו גם משיטות שונות לרישום ולקידוד סיבות המוות, לדוגמה נטייה בישראל, לעומת מדינות אחרות, לרשום בתעודת הפטירה את הסוכרת כסיבת המוות היסודית, כאשר ברקע יש תחלואה במחלות לב וכלי דם.

סיכום

באמצעות המדדים השונים ניתן להעריך את הנטל הכבד של התחלואה בסוכרת על בריאות האוכלוסייה ומערכת הבריאות. סוכרת היא ללא ספק בעיה מרכזית בבריאות הציבור, בפרט לאור הצפי שמספר החולים יגדל מעבר לגידול הטבעי של האוכלוסייה. עובדה זו מחייבת השקעה רבה יותר בכל רמות המניעה.

אניקה יפרח, ד"ר הדר ארדיטי, ד"ר ענבר צוקר, אורית בלומנפלד, פרופ' תמי שוחט, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17, Suppl 1:S3-8.
2. Koton S and the Israel IDDM Registry Study Group - IIRSG. Incidence of type 1 diabetes mellitus in the 0- to 17-yr-old Israel population, 1997-2003.Pediatr Diabetes. 2007; 8:60-6.
3. Blumenfeld O, Dichtiar R, Shohat T; The Israel IDDM Registry Study Group (IIRSG). Trends in the incidence of type 1 diabetes among Jews and Arabs in Israel. Pediatr Diabetes. 2013 Nov 27. doi: 10.1111/pedi.12101. [Epub ahead of print]
4. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009; 373:2027-33.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.
6. תכנית מדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל. דו"ח לשנים 2010–2012. המכון הלאומי לחקר שרותי הבריאות ומדיניות הבריאות בישראל, 2013 http://www.israelhpr.org.il/1043/470.htm
7. Dr Ofra Kalter-Leibovich, personal communication
8. OECD (2013). Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing.
http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en
9. נתונים באדיבות אגף המידע, מינהל מידע ומחשוב, משרד הבריאות, יולי 2014
10. World Health Organization. The Global Burden of Disease. 2012 update. World Health Organization, Health statistics and information systems, 2014.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html
11. Chodick G, Porath A, Alapi H, Sella T, Flash S, Wood F, Shalev V. The direct medical cost of cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, cancer, pregnancy and female infertility in a large HMO in Israel. Health Policy 2010; 95: 271-276.
12. בריאות 2013. המרכז הלאומי לבקרת מחלות ואגף המידע, משרד הבריאות. פרסום 354, 2014

אפידמיולוגיה של נפרופתיה סוכרתית

ד"ר אורלי רומנו-זליכה, ד"ר אלי גולן, פרופ' ג'פרי בונר, 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 סוציואקונומית נמוכה[1-5].

שיעור התמותה בחולי סוכרת כתוצאה מאי ספיקת כליות נמצא גבוה פי 2.5 משיעור התמותה ממחלות קרדיווסקולריות[6].

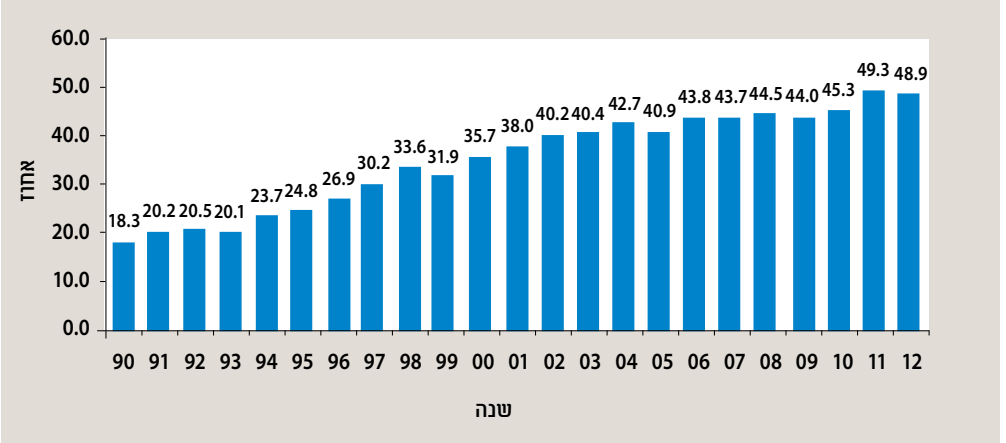
מטרת פרק זה היא לתאר את מקומה של הסוכרת בקרב חולי אי ספיקת כליות סופנית בישראל.

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 הראשונה שדווחה להם הייתה סוכרת, מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה. שיעור החולים שסוכרת הייתה המחלה הראשונית שהביאה אותם

תרשים 1. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם בכניסה לדיאליזה היתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה, 1990–2012 (באחוזים)



לדיאליזה עלה בהתמדה במשך השנים. עיקר העלייה הייתה בשנים 1993 עד 2002. בשנת 1990 הייתה סוכרת המחלה הראשונית ב-18.3% מהחולים שהחלו דיאליזה באותה שנה, ואילו בשנת 2012 שיעור זה הגיע ל-48.9%. במקביל לעלייה באחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם בעת הכניסה לדיאליזה הייתה סוכרת, חלה ירידה באחוז החולים שמחלתם הראשונית הייתה גלומרולונפריטיס. כך, לדוגמה, 18% מהחולים שהחלו דיאליזה בשנת 1990 סבלו מסוכרת כמחלת הכליה הראשונית ו-17.5% מגלומרולונפריטיס, ואילו בשנת 2012 כ-49.0% החלו דיאליזה בגלל סוכרת ורק 5.6% בגלל גלומרולונפריטיס. העלייה בשיעור מטופלי הדיאליזה שמחלת הכליה הראשונה שלהם הייתה סוכרת נובעת בעיקר מעלייה במספר חולי הסוכרת המגיעים לדיאליזה ופחות מירידה במספר החולים עם מחלות כליה אחרות.

לפי לאום

העלייה עם השנים באחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת, נצפתה גם ביהודים וגם בערבים. לאורך כל השנים, אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת היה גבוה יותר בערבים בהשוואה ליהודים (תרשים 2). כך, לדוגמה, בשנת 2012, היה אחוז זה 57.8% בערבים ו-46.1% ביהודים (תרשים 2).

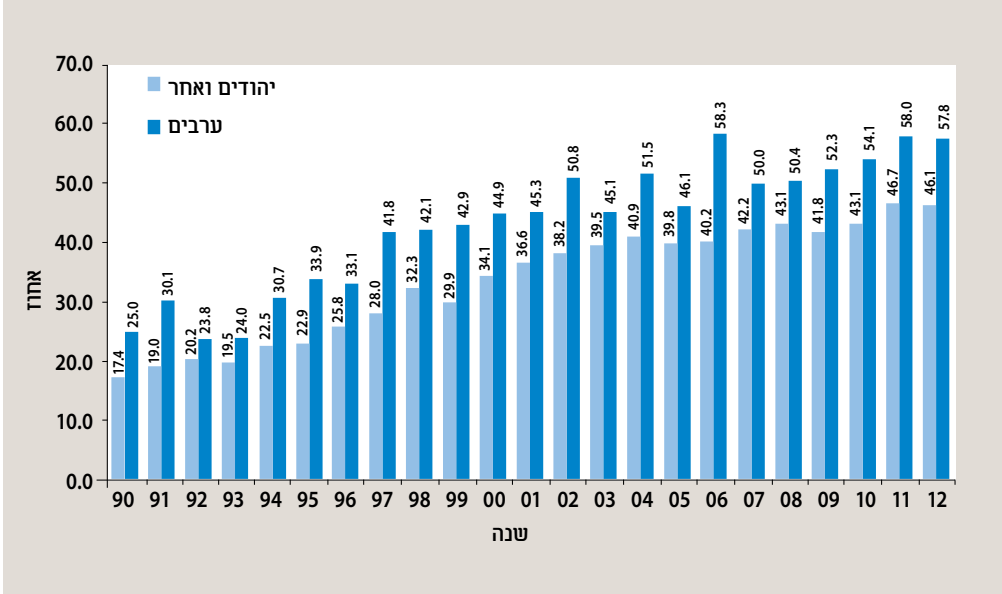
לפי מגדר

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

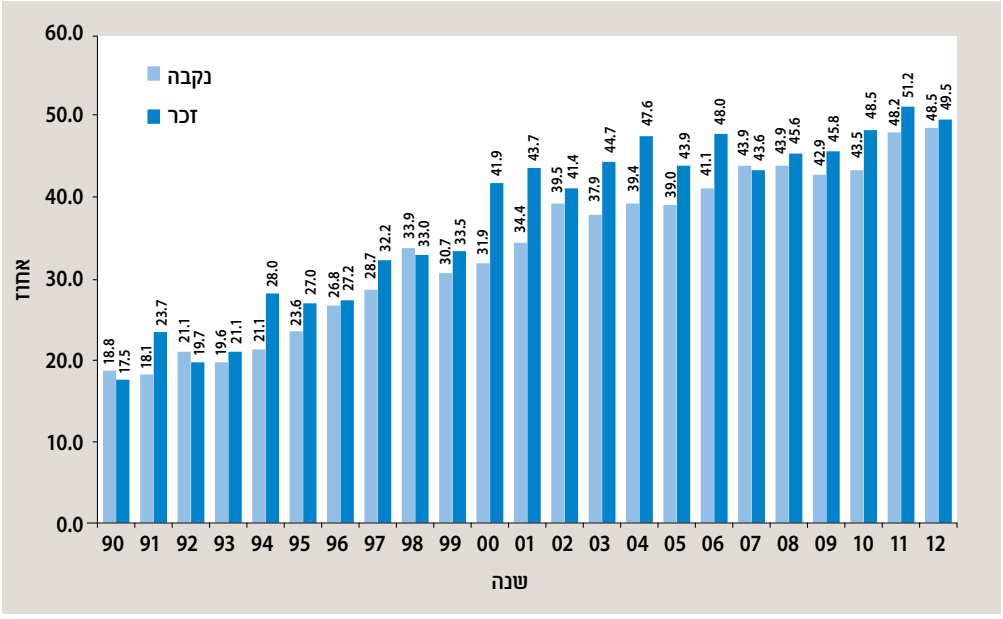
גיל ממוצע

הגיל הממוצע של תחילת הטיפול בדיאליזה בחולים אשר מחלת הכליה הראשונית שלהם היא סוכרת גבוה בהשוואה לחולים עם מחלות כליה אחרות. מגמה זו נשמרה לאורך כל השנים. עם השנים חלה עליה בגיל הממוצע של החולים בתחילת הדיאליזה. הגיל של חולים עם סוכרת כמחלת כליה ראשונית היה 60.3±10.4 שנים בשנת 1990, ו-67.4±11.2 שנים בשנת 2012, ובחולים עם מחלות כליה ראשונות אחרות 53.9±20.4 שנים ב-1990 ו-63.8±9.7 שנים בשנת 2012 (תרשים 4).

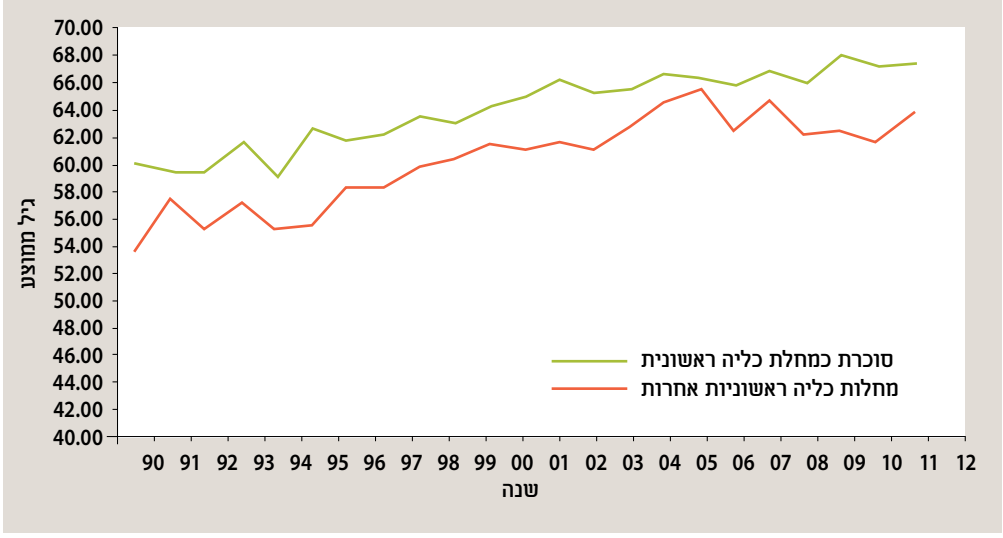
תרשים 2. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה (1990–2012), לפי לאום



תרשים 3. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה (2012–1990), לפי מגדר



תרשים 4. הגיל הממוצע בעת תחילת הטיפול בדיאליזה בחולים עם סוכרת כמחלת כליה ראשונית ובחולים עם מחלות כליה ראשוניות אחרות

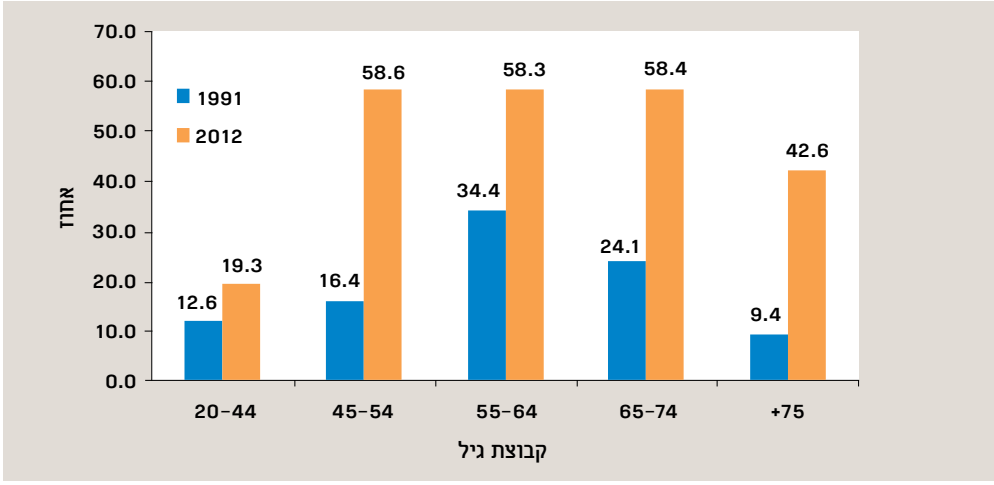


לפי קבוצות גיל

סוכרת היא מחלת הכליה הראשונית בכמחצית מהחולים המתחילים דיאליזה בגילאים 74–45. בקבוצת הגיל הצעירה, 44–20, רק כ-20% מהחולים מתחילים דיאליזה בגלל סוכרת, ובקבוצת הגיל המבוגרת (מעל 75 שנים) כ-42% מהחולים מתחילים דיאליזה בגלל סוכרת.

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

תרשים 5. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה בשנים 1991–2012, לפי קבוצות גיל

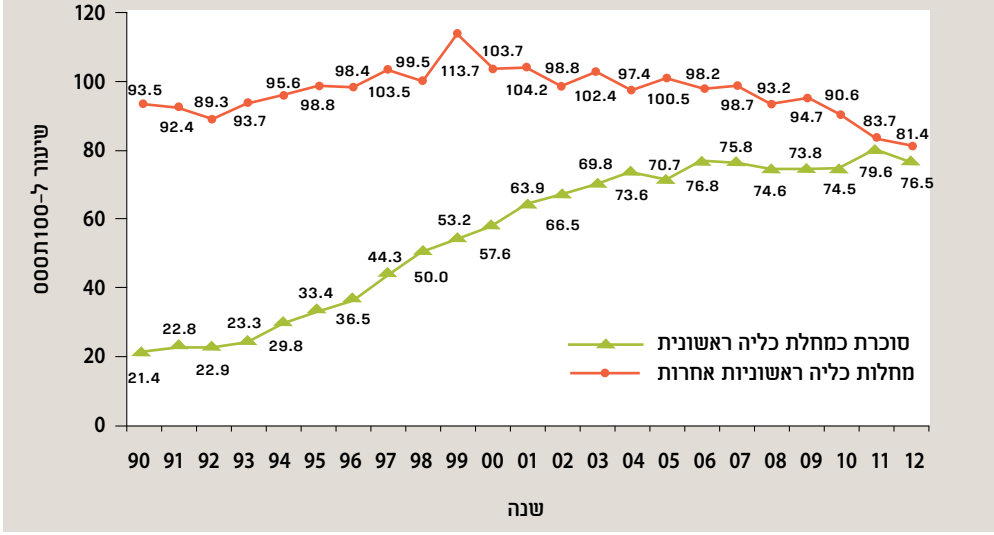


שיעור הארעות של טיפול בדיאליזה לפי המחלה הראשונית (שיעורים מתוקננים לגיל)

תרשים 6 מציג את שיעור האנשים באוכלוסיית ישראל המתחילים טיפול בדיאליזה בשנה לפי המחלה הראשונית. השיעורים מתוקננים לאוכלוסיית ישראל בשנת 2000. שיעור ההארעות מתייחס להארעות 90 יום (חולים שהחלו טיפול בדיאליזה וטופלו לפחות 90 ימים).

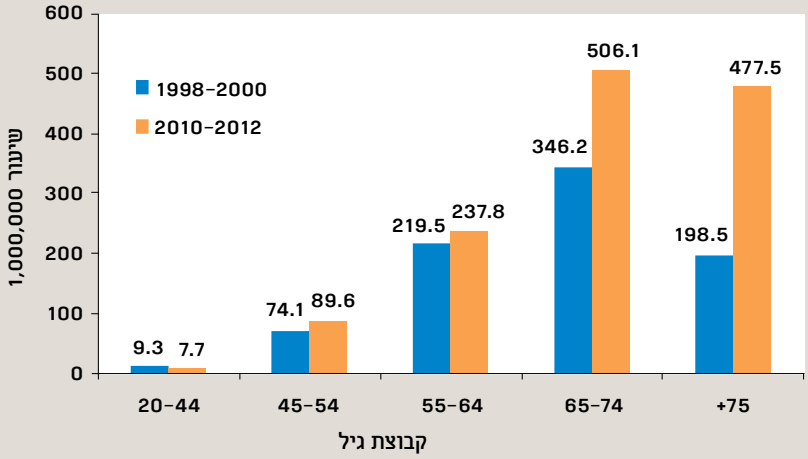
בעוד שהסיכון להגיע לטיפול בדיאליזה בגלל מחלות כליה שונות נשאר די קבוע לאורך השנים 1990–2012, הרי

תרשים 6. שיעור הארעות של טיפול בדיאליזה באוכלוסיית ישראל לפי המחלה הראשונית, 1990–2012 (שיעור למיליון, מתוקנן לגיל)



שהסיכון להגיע לטיפול בדיאליזה בגלל סוכרת עלה מאד, בעיקר בין השנים 1994 ל-2004. בשנת 1990, 21 מכל מיליון אנשים באוכלוסיית ישראל התחילו דיאליזה בגלל סוכרת לעומת 76 מכל מיליון אנשים בשנת 2012. הסיבות לעלייה זו יכולות להיות רבות: עלייה במספר חולי הסוכרת, שינוי מדיניות לגבי ביצוע דיאליזה בחולי סוכרת, וכד'.
תרשים 7 מציג את שיעורי ההיארעות של טיפול בדיאליזה בגלל סוכרת בשנים 1998-2000 ובשנים 2010-2008 לפי קבוצות גיל. השינוי הגדול ביותר היה בקבוצות הגיל 65-74 ו-75 ומעלה. בקבוצת הגיל 75 ומעלה השיעור עלה ביותר מפי שתיים.

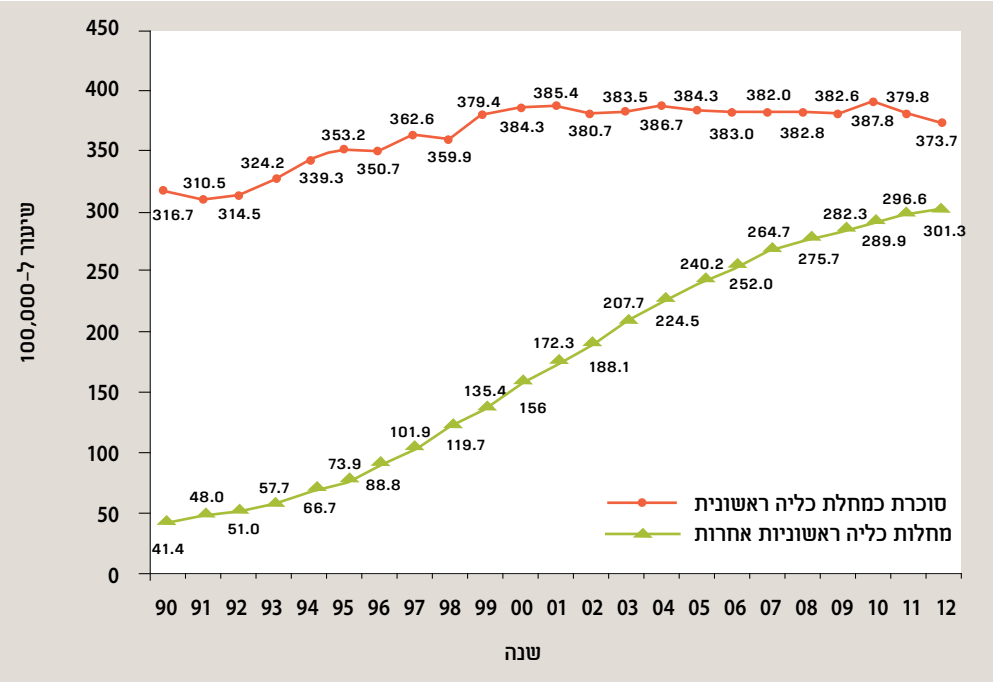
תרשים 7. שיעורי הארעות של טיפול בדיאליזה בגלל סוכרת כמחלת כליה ראשונית לפי קבוצת גיל, 1998-2000 ו-2010-2012



שיעורי הימצאות סוכרת כמחלת הכליה הראשונית בחולי דיאליזה

1. **כלל החולים** – שיעור החולים אשר מחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מתוך סך החולים שטופלו בדיאליזה באותה שנה (ב-31 לדצמבר בכל שנה) עלה עם השנים מ-11.5% בשנת 1990 ל-45.1% בשנת 2012.
2. **לפי לאום** – שיעור החולים שמחלת הסוכרת הייתה המחלה הראשונית, היה גבוה בערבים בהשוואה ליהודים לאורך כל השנים. בערבים אחוז המטופלים שהמחלה הראשונית שלהם סוכרת היה 13.5% בשנת 1990 ו-51.5% בשנת 2012 וביהודים 11.2% בשנת 1990 ו-42.9% בשנת 2012.
3. **לפי מין** – שיעור החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם סוכרת דומה בין גברים ונשים. בשנת 1990, סוכרת הייתה מחלת הכליה הראשונית ב-13% מהגברים שהיו מטופלים בדיאליזה ובשנת 2012 ב-44.8%. האחוזים המקבילים בנשים היו 9.4% ו-45.5% בהתאמה.
4. **לפי קבוצת גיל** – שיעור החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם 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 2012 השיעורים עלו בכל קבוצות הגיל והיו: 16.1% בקבוצת הגיל 20-44, 35.8% בקבוצת הגיל 45-54, 51.5% בקבוצת הגיל 55-64, 58.0% בקבוצת הגיל 65-74 ו-43.2% בקבוצת הגיל +75.
5. **שיעורי המצאות מתוקננים לגיל של טיפול בדיאליזה לפי מחלת הכליה הראשונית** – שיעורי ההמצאות המתוקננים לגיל של מטופלים בדיאליזה שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת עלו בהתמדה משנת 1990 ועד 2012, בעוד ששיעורי ההמצאות של מטופלים בדיאליזה שמחלת הכליה הראשונית שלהם לא הייתה סוכרת נשארו יציבים בתקופה זו (תרשים 8). התיקנון נעשה לאוכלוסיית ישראל בשנת 2000. בשנת 1990, 41.4 לכל מיליון תושבים בישראל היו מטופלים בדיאליזה בגלל אי ספיקה סופנית על רקע של סוכרת ואילו בשנת 2012 שיעור זה היה 301.3 למיליון (תרשים 8).

תרשים 8. שיעור המצאות מתוקנן לגיל של מטופלים בדיאליזה בישראל בין השנים 1990–2010 לפי מחלת כליה ראשונית (שיעור למיליון)



ההשוואה בין שיעורי ההמצאות ושיעורי הארעות 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 System. זהו רישום לאומי בו נאסף מידע על חולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית בארצות הברית. הרישום מקבל מידע אגרגטיבי מכ-50 מדינות בעולם, כולל ישראל, ומציג השוואות בינלאומיות.

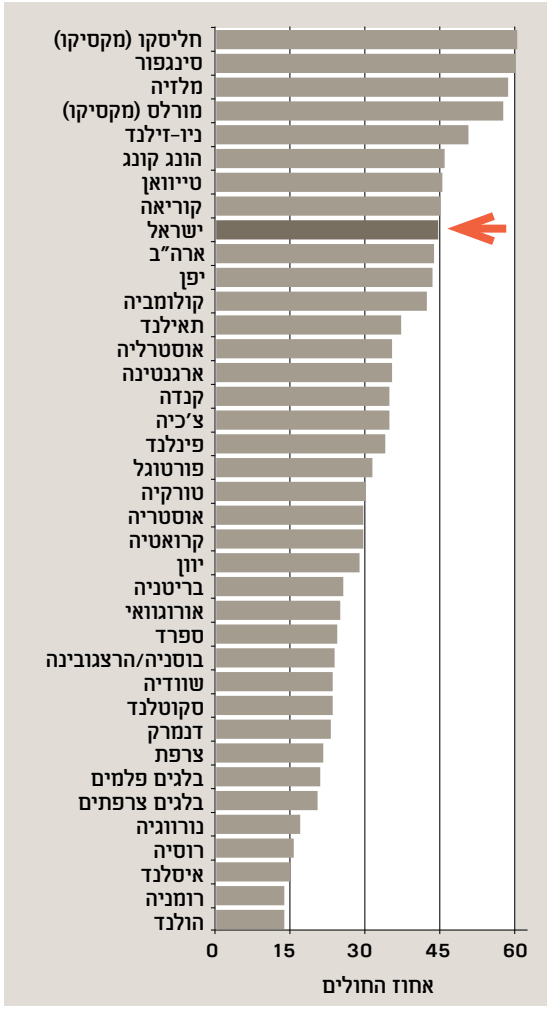
השיעור בישראל דומה לזה שבארה"ב, יפן וקולומביה וגבוה בהשוואה לקנדה, אוסטרליה, אוסטריה (תרשים 9). השיעור הגבוה ביותר הוא במקסיקו, 60%, והנמוך ביותר בהולנד - פחות מ-15%. יש להסתייג ולציין כי איכות הרישום של סיבת הכניסה לדיאליזה שונה ממדינה למדינה וחלק מההבדלים נובע מכך. הנתונים לגבי החולים מישראל אינם כוללים מושתלים. אין בידינו מידע מלא על חולים עם אי ספיקת כליות סופנית אשר עברו השתלה ללא טיפול בדיאליזה קודם להשתלה.

שיעור חולי הסוכרת המתחילים טיפול בדיאליזה בשנה

למיטב ידיעתנו, לא פורסמו נתונים מישראל על הסיכון של חולה סוכרת לחלות באי ספיקת כליות סופנית על רקע מחלת הסוכרת. אין גם נתונים על שיעור חולי הסוכרת המגיעים לטיפול כלייתי חלופי בשנה. חישבנו אומדן לאחוז חולי הסוכרת המתחילים טיפול בדיאליזה. מקורות הנתונים הם התוכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל ומאגר חולי הדיאליזה.

השיעורים חושבו כך שהמונה כלל את מספר החולים אשר החלו דיאליזה ומחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת וטופלו במשך שלושה חודשים לפחות (הארעות 90 יום) בכל אחת מהשנים שנבדקו. המכנה כלל את מספר חולי הסוכרת באותה שנה. בתכנית הלאומית למדדי איכות הרפואה מוגדר חולה סוכרת כמי שרכש תרופות לטיפול בסוכרת בשלושה מרשמים בשנה לפחות או כמי שלו תיעוד של רמת גלוקוז מעל 200 מ"ג/ד"ל בשתי בדיקות שונות בהפרש

תרשים 9. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול כלייתי חלופי או עברו השתלה ב-2010*



*United States Renal Data System 2012 Atlas of CDK &ESRD, chapter 12: International comparisons

30 יום לפחות זו מזו או שרמת HbA1c מעל 6.5% בשנה שקדמה לשנת המדד. אין הפרדה לחולי סוכרת מסוג 1 וחולי סוכרת מסוג 2. חשוב להדגיש, כי מידע זה אינו מבטא את מספר חולי הסוכרת האמיתי היות שיש גם חולים שאינם מאובחנים[7]. הנתונים מהתוכנית הלאומית למדדי איכות הרפואה פורסמו לשנים 2010–2012. על פי פרסום זה מספר חולי הסוכרת בגילאי 25 ומעלה בשנת 2012 היה 453,618 (5.7% מכלל האוכלוסייה).

טבלה 1 ותרשים 10 מציגים אומדן לשיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה בסה"כ ובחלוקה לקבוצות גיל בשנים 2010 ו-2012.

בהשוואה בין 2010 ל-2012 נמצא שיש ירידה קלה בשיעור חולי הסוכרת שהתחילו טיפול בדיאליזה בשנה. מנתונים שפורסמו על ידי ה-CDC האמריקאי נראה, כי שיעור החולים שהחלו טיפול כלייתי חליפי בשל סוכרת ירד במהלך השנים מ-100,000/304.5 בשנת 1996 ל-100,000/232 בשנת 2002 ול-100,000/199.1 בשנת 2007[8,9].

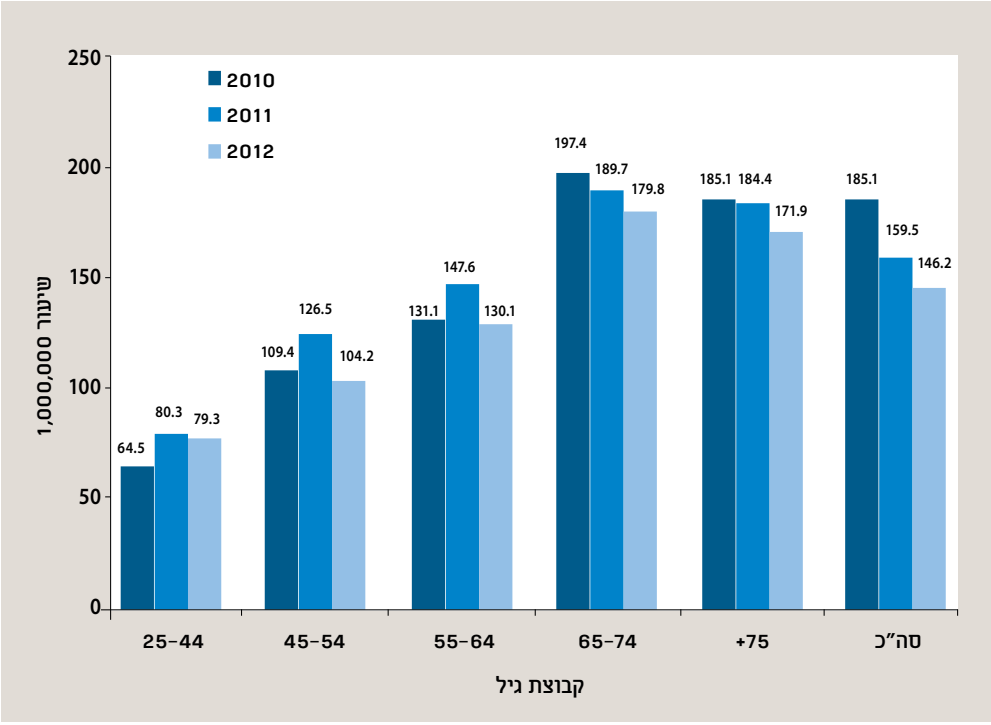
שיעור זה כולל את מי שעבר השתלת כליה ולא החל קודם בדיאליזה בעוד שהנתונים מישראל לא כוללים את מי שעבר השתלת כליה ולא החל קודם דיאליזה. בתרשים 11 מתואר אומדן לשיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה לפי מין בשנת 2012.

נכללו חולים שהחלו טיפול בדיאליזה בשנת 2012 וטופלו למשך 90 יום לפחות. שיעור הגברים חולי הסוכרת המתחילים דיאליזה בשנה גבוה פי 1.4–3.0 משיעור הנשים. ממצא זה נכון בכל קבוצות הגיל פרט לקבוצת הגיל הצעירה (25–44). ההבדל הגדול ביותר בין נשים וגברים הוא בקבוצת הגיל 45–54. יש לציין, כי השיעורים בקבוצת הגיל הצעירה מבוססים על מספר קטן מאד של מקרים (11 גברים, 12 נשים). לא ניתן להציג את שיעורי ההארעות לפי לאום היות שאין לנו נתונים זמינים על חולי סוכרת לפי לאום.

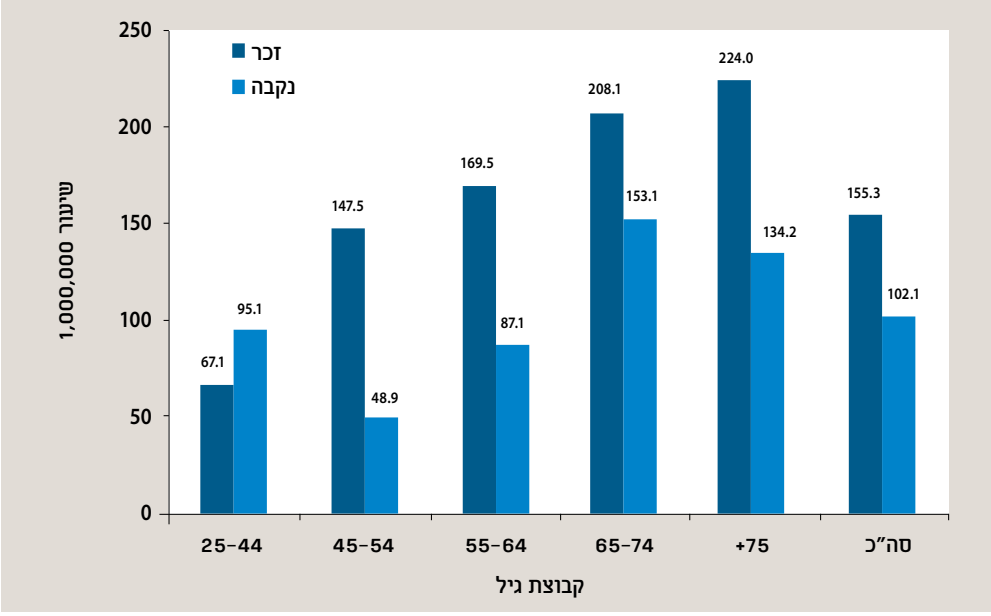
טבלה 1. שיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה (הארעות 90 יום) לפי קבוצות גיל ולפי שנה (ל-100,000 חולי סוכרת)

קבוצת גיל	2010	2011	2012
25-44	64.5	80.3	79.3
45-54	109.4	126.5	104.2
55-64	131.1	147.6	130.1
65-74	197.4	189.7	179.8
+75	185.1	184.4	171.9
סה"כ	185.1	159.5	146.2

תרשים 10. אומדן לשיעור חולי הסוכרת שהחלו בדיאליזה (הארעות 90 יום) לפי קבוצות גיל ושנה (ל-100,000 חולי סוכרת)



תרשים 11. שיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה (הארעות 90 יום) בחלוקה למין וגיל, בשנת 2012 (ל-100,000 חולי סוכרת)



הישרדות

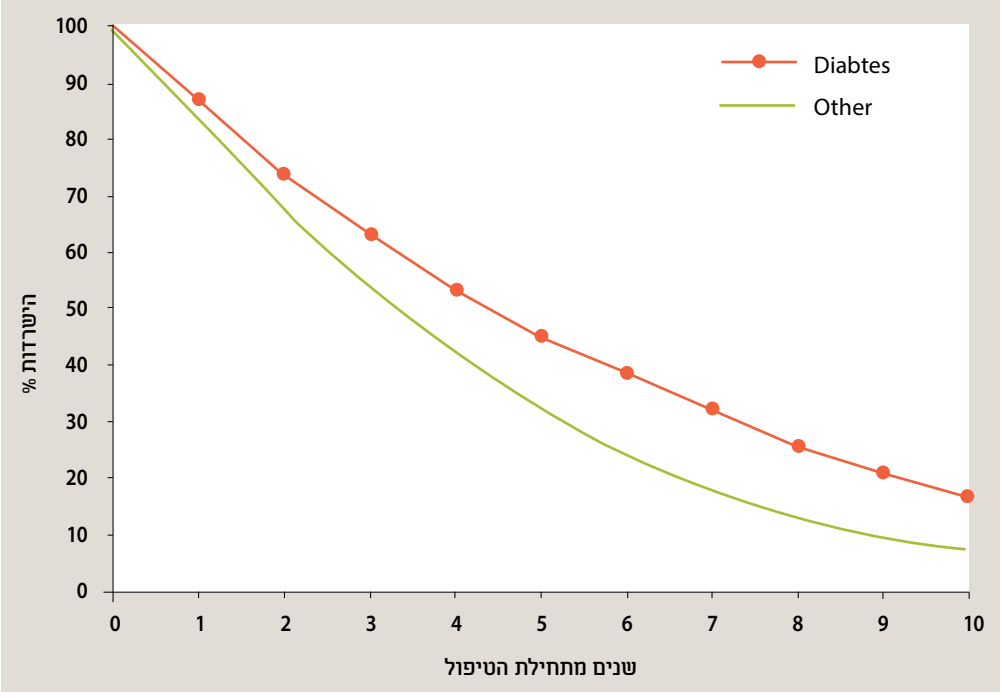
תוחלת החיים של חולים המטופלים בדיאליזה לסוגיה נמוכה משמעותית מזו של אנשים באוכלוסייה באותו גיל ומין שאינם זקוקים לדיאליזה[10,11]. תת הפרק שלהלן מתייחס להישרדות של מטופלים בדיאליזה אשר מחלת הכליה הראשונה שלהם היא סוכרת.

עקומת השרדות

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

שיעור ההישרדות של חולי סוכרת לאחר השנה הראשונה בדיאליזה דומה לזה של חולים עם מחלות ראשוניות אחרות (כ-84.0%). לאחר 5 שנים מתחיל הפער בהישרדות בין קבוצות אלה (רק 32.5% מהסוכרתיים שרדו לאחר 5 שנים בהשוואה ל-45.1% מהחולים עם מחלות כליה אחרות). כעבור 10 שנים רק 6.5% מהסוכרתיים נותרו בחיים בהשוואה ל-17.5% מהחולים במחלות כליה אחרות.

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



הישרדות לפי משתנים נבחרים

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

השתלות

שיעור ההשתלות בחולי דיאליזה שמחלת הכליה הראשונית שלהם סוכרת נמוך משיעורן בכלל המטופלים בדיאליזה. בעוד שכ-40% מחולי הדיאליזה סובלים מסוכרת כמחלת הכליה הראשונית, רק ל-22% מכלל המושתלים בשנת 2012 הייתה סוכרת (ראו טבלה 3 בעמוד הבא).

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

משתנה	Hazard Ratio (HR)	P
גיל		
0-44	1	--
45-64	1.13 (0.94-1.34)	0.2
65-74	1.5 (1.3-1.8)	<0.0001
75<	2.1 (1.8-2.5)	<0.0001
תקופת תחילת טיפול		
1990-1994	1	--
1995-1999	0.8 (0.9-0.7)	<0.0001
2000-2004	0.7 (0.7-0.6)	<0.0001
2005-2009	0.6 (0.6-0.5)	<0.0001
מין (זכר לעומת נקבה)	1.06 (1.12-1.01)	0.02
לאום (יהודי לעומת ערבי)	1.2 (1.3-1.1)	<0.001

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 שמחלת הכליה הראשונית סוכרת	אחוז חולי הדיאליזה שמחלת הכליה הראשונית סוכרת	מס' ההשתלות בשנה	מס' ההשתלות בחולי סוכרת N (%)
1990	179	11.5	127	1 (0.8)
1991	225	13.4	128	6 (4.7)
1992	253	14.1	135	6 (4.4)
1993	299	15.4	138	8 (5.8)
1994	351	16.6	166	10 (6.0)
1995	397	17.4	171	14 (8.2)
1996	499	20.2	189	15 (7.9)
1997	594	22.1	180	14 (7.8)
1998	716	25.1	291	21 (7.2)
1999	830	26.4	215	20 (9.3)
2000	979	28.8	221	21 (9.5)
2001	1,114	30.9	267	26 (9.7)
2002	1,244	33	275	41 (14.9)
2003	1,399	34.9	245	34 (13.9)
2004	1,546	36.5	252	49 (19.4)
2005	1,686	38.2	303	64 (21.1)
2006	1,818	39.5	306	64 (20.9)
2007	1,948	40.6	275	63 (22.9)
2008	2,090	41.7	243	54 (22.2)
2009	2,228	42.3	214	43 (20.1)
2010	2,347	42.7	180	39 (21.7)
2011	2,502	44.2	285	65 (22.8)
2012	2,604	45.1	224	41 (22.4)

השתלות בשנת 2011

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

השתלות מן המת: בשנת 2011 בוצעו 101 השתלות. כולן בחולים שעברו טיפול דיאליזה טרם ההשתלה. 30 (29.7%) מההשתלות בוצעו בחולי סוכרת.

השתלות מן החי: בשנת 2011 בוצעו 119 השתלות. לגבי השתלות אלה לא ניתן לדעת בוודאות האם החולים עברו דיאליזה טרם ההשתלה. 21 (17.6%) מההשתלות בוצעו בחולי סוכרת.

השתלות כליה-לבלב: בשנת 2011 בוצעו 12 השתלות כליה-לבלב בארץ, כולן בחולי סוכרת מסוג 1.

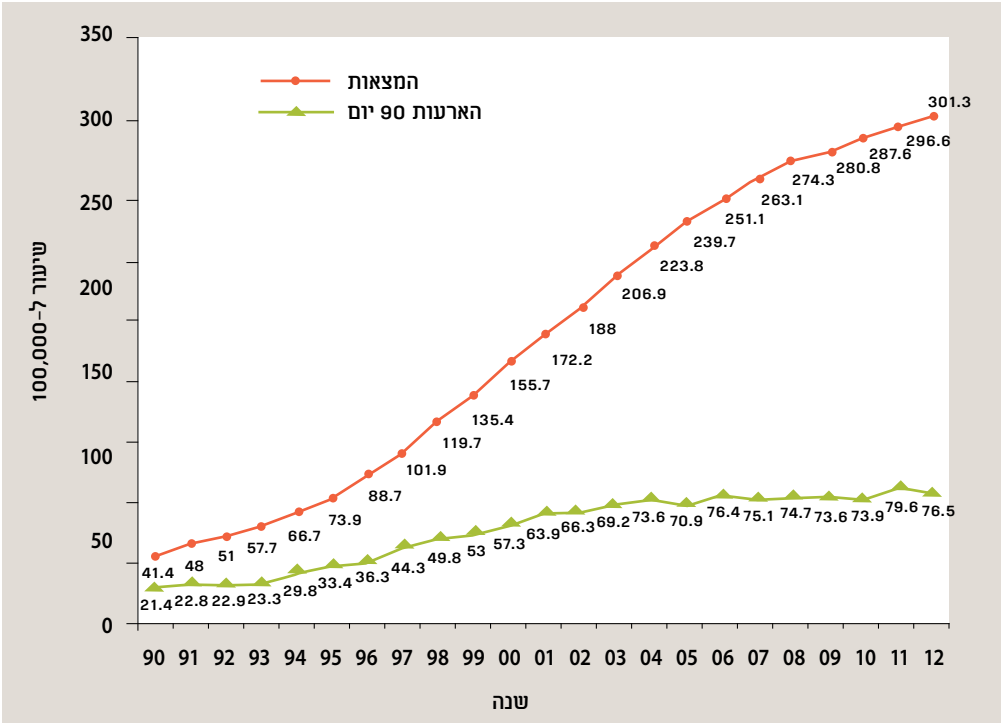
מועמדים להשתלה: 755 מועמדים להשתלה היו רשומים במרכז הלאומי להשתלות בשנת 2012, מהם (7.5%) 57 היו חולי סוכרת. בשנת 2013 היו המספרים 762 ו-(15%) 117 בהתאמה. שיעור חולי הסוכרת בקרב המועמדים להשתלה נמוך בהרבה משיעורם בקרב המטופלים בדיאליזה. יתכן והדבר נובע מהיותם חולים מורכבים שלא תמיד מתאימים לעבור השתלה.

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

עיבודים סטטיסטיים: גב' ריטה דיכטר

נספח 1

תרשים 1. שיעורי האשפוזים והמצאות של טיפול בדיאליזה, בחולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היא סוכרת, בשנים 1990–2012 (שיעורים מתוקננים לגיל למיליון תושבים)



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

שנה	מספר
1990	508
1991	544
1992	555
1993	597
1994	650
1995	714
1996	760
1997	859
1998	891
1999	1,020
2000	1,014
2001	1,086
2002	1,094
2003	1,171
2004	1,183
2005	1,209
2006	1,280
2007	1,300
2008	1,273
2009	1,329
2010	1,338
2011	1,368
2012	1,356

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-dakhiliyah 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. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, Atkins R, de Zeeuw D, Cooper M, Shahinfar S, Lewis JB, Lambers Heerspink HJ.Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. Am J Kidney Dis. 2012; 59:75-83.
7. Manor O, Shmueli A, Ben-Yehuda A, Paltiel O, Calderon R, Jaffe D. National Program for Quality Indicators in Community Healthcare in Israel Report, 2010-2012. Jerusalem: Hebrew University - Hadassah, Israel Ministry of Health and Israel National Institute for Health Policy and Health Services Research; 2013.
8. 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.
9. 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.
10. ERA-EDTA registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2007. Academic Medical Center, Department of Medical information, Amsterdam, The Netherlands, 2009.
11. 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.
12. Calderon-Margalit R, Gordon ES, Hoshen M, Kark JD, Rotem A, Haklai Z. Dialysis in Israel, 1989-2005--time trends and international comparisons. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(2):659-64.

סוכרת באוכלוסייה הערבית בישראל

ד"ר עזאם אבראהים, הדיל עבוד

בסוף שנת 2011, מנתה האוכלוסייה הערבית בעולם קרוב ל-340 מיליון איש, המהווים כ-5% מאוכלוסיית העולם, וחיים ב-22 מדינות מצפון אפריקה עד מערב אסיה. מנתוני ה-IDF (International Diabetes Federation)[1] 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 הסעודית[2]) ו-36.1% (בחריין[3]) באוכלוסייה המבוגרת יותר - גילאים 59-41 ו-59-55, בהתאמה. בסקר אוכלוסין שבוצע בשנת 2008 במצרים, נמצאה שכיחות סוכרת מאובחנת כ-4% אשר עלתה עם הגיל והגיעה ל-19.8% בגילאים 59-50[4]. בסוריה שכיחות מחלת הסוכרת קרובה לזו שבישראל ומגיעה ל-9.4% בחולים מעל גיל 20[5].

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 לחברת 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.

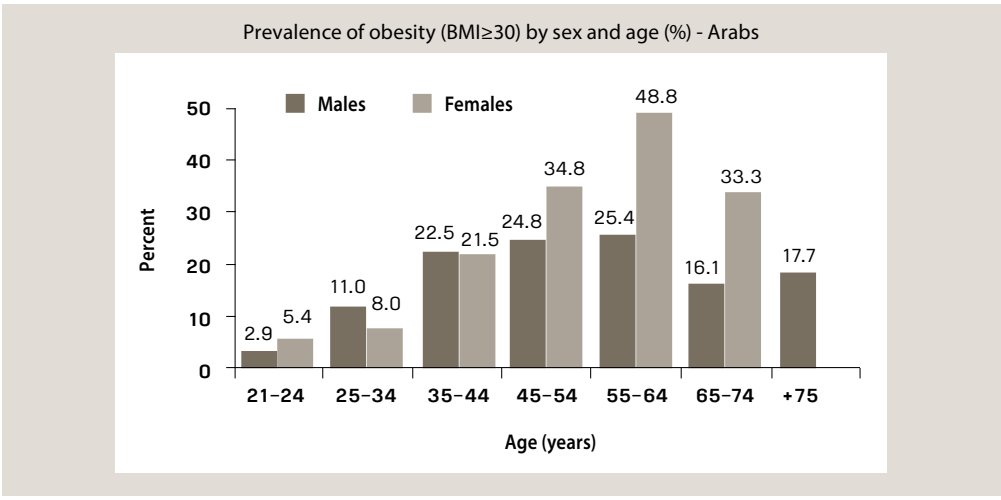
נתון נוסף הבולט בסקירת הספרות לגבי חולי הסוכרת בעולם הערבי הינו השיעור הגבוה של חולים שאינם מאוזנים. בסקירה רטרוספקטיבית של חולים סוכרתיים מבחריין עולה כי לקרוב ל-88.8% מהחולים היה HbA1c מעל 6%[7]. מניתוח נתונים קליניים של 222 חולי סוכרת מכווית, עולה כי לכ-83.4% מהם היה HbA1c מעל 7%[7].

סוכרת במיעוט הערבי בישראל

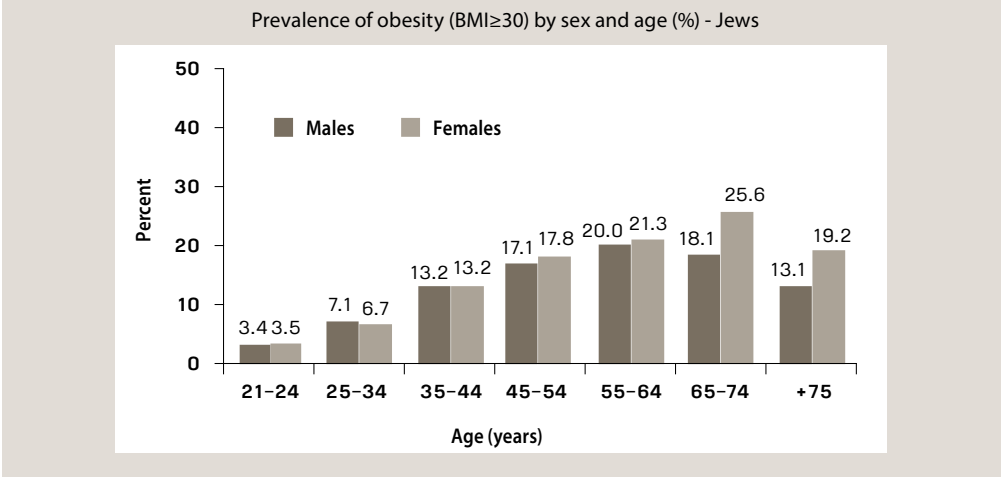
מסקר בריאות לאומי שערכו משרד הבריאות והלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בשנים 2004-2003 עולה כי שיעור חולי הסוכרת בקרב ערבים בני 21 ומעלה כפול משיעורם בקרב יהודים: 12% לעומת 6.2%, בהתאמה. שיעור הגברים הערבים שסבלו ממחלת הסוכרת היה גבוה פי 1.7 משיעור הגברים היהודים ושיעור הנשים הערביות שסבלו ממחלת הסוכרת היה גבוה פי 2.2 משיעור הנשים היהודיות. יתרה מזו, שיעור התמותה ממחלת הסוכרת באוכלוסייה הערבית בקרב שני המינים היה כפול מזה של האוכלוסייה היהודית[8].

בשנים האחרונות נצפתה עלייה במספר הסקרים המתמקדים בשכיחות מחלת הסוכרת בקרב האוכלוסייה הערבית בישראל, הממוקמת ברובה בישובים בצפון הארץ. 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 יותר[9]. הבדלים אלה יכולים להיות מוסברים בחלקם בשכיחות הגבוהה של השמנה בקרב נשים ערביות. במחקר נפת חדרה[10] שבדק שכיחות השמנה (BMI>30), בקרב 880 נבדקים מבוגרים (מעל גיל 26), נמצאה שכיחות השמנה של 52% בקרב נשים ערביות לעומת 31% בקרב נשים יהודיות. ההבדלים בין הגברים הערבים ליהודים לא היו משמעותיים. 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 34-21 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 1,2).

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



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



על האוכלוסייה הערבית בישראל נמנית גם האוכלוסייה הבדואית, שאופיינה על פי דיווחים משנות ה-60-70 בשכיחות נמוכה מאוד של סוכרת[11], כ-0.5%, ואשר משתנה בשנים האחרונות מחברה הנמצאת בניידות מתמדת, לחברה עירונית המאמצת אורח חיים מערבי. בסקר שנערך ברהט[12], העיר הבדואית הגדולה, נמצא כי שכיחות המחלה הייתה 7.3% בקרב הגברים ו-9.9% בקרב הנשים. במחקר אחר שכלל את כלל הבדואים בנגב המבוטחים בשירותי בריאות כללית[13], 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 אוכלוסייה זו, יחד עם השינויים הסביבתיים ושינויים באורח החיים[14].

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 מאוד ובצורך להכין אוכל ביתי ותבשילים שונים מדי יום, המבוססים על מאכלים מסורתיים עתירי קלוריות ושומנים רוויים הנמצאים בהישג ידם של כל בני המשפחה - ממולאים, מקלובה

טבלה 1. המלצות לגבי שינוי טיפול תרופתי וטיפול באינסולין לפי הנחיות ה-ADA המעודכנות מ-2010[17]

לפני רמדאן	במהלך רמדאן
חולים מאוזנים בדיאטה ופעילות גופנית	יש לשקול שינוי עוצמת ותזמון הפעילות הגופנית, להקפיד על שתייה מרובה
חולים שמטופלים במטפורמין	יש לקחת את התרופה אחרי ארוחת שבירת הצום וארוחת הסוחור
חולים שמטופלים 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 הסוחור ואותו מינון של התרופה הרגיל לפני ארוחת שבירת הצום
חולים בטיפול באינסולין	יש להקפיד על שתייה מרובה
חולים בטיפול ב-premexied/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 הסוחור

AGIs: alpha glucosidase inhibitors

(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 העשירה 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, חומוס, סלט תירס ושתייה קלה ומצוות כיבוד המארח מחייבת אכילה ולא כזית. יש חולים הנמנעים מלסרב לאוכל עשיר בפחמימות ושומן במפגשים חברתיים שונים, על מנת שלא תיחשף עובדת היותם חולים סוכרתיים, מתוך דאגה למעמדם החברתי ולתדמיתם 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, מסלולי הליכה לדוגמה. 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[15] הביאה לירידה ב-3 מ"ג דל בערכי סוכר בצום ו-5.4 מ"ג דל ברמות טריגליצרידים, במקביל לירידה במשקל ולירידה בשכיחות התסמונת המטבולית בקרבן.
מניסיוננו האישי בעבודה עם חולי סוכרת במגזר הערבי יש כמה עובדות חשובות שראוי לציינן:
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 לאוכלוסייה 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 אינסולין בעצמם ותלויים בקרוב משפחה שיזריק להם. חלקם מגיעים למרפאה הסמוכה למקום המגורים, להזרקת אינסולין ע"י האחות. 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) הניתנת 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 לאוכלוסייה 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 סוכרתי 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 30-29 יום, והצום נמשך מלפני זריחת השמש (השחר) עד לאחר השקיעה ועלול להימשך מעל 18 שעות בחודשי הקיץ במדינות מרוחקות מקו המשווה. במהלך הצום נאסרים כל שתייה, אכילה, עישון או לקיחת 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 הסוחור 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[16] שבוצע ב-13 מדינות מוסלמיות וכלל כ-12,243 חולים, עולה כי קרוב ל-43% מחולי סוכרת סוג 1 ו-78% מחולי סוכרת 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 סיכונים[17] אשר כוללים:
1. היפוגליקמיה: מופיעה בעיקר בחולים המטופלים בסולפונילאוריאה ואינסולין. במחקר תצפיתי 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-6.7%[18] גם במחקר ה-EPIDIAR[16] נצפתה עלייה פי 4.7 ו-7.5 בהיארעות מקרי היפוגליקמיה קשה בחולי סוכרת סוג 1 ומסוג 2, בהתאמה, במהלך צום הרמדאן. הפחתה משמעותי בשיעור ההיפוגליקמיה אפשרית ע"י שימוש בתכשירים ממשפחת ה-inhibitors DPP4 בהשוואה לסולפונילאוריאה[19].
2. היפרגליקמיה והחמרה באיזון הסוכרת: ההיפרגליקמיה נובעת ממספר גורמים כולל ירידה בפעילות גופנית, הפחתה במינון התרופות מפחד להיפוגליקימיה ועלייה בכמות הקלוריות והפחמימות בארוחות של שבירת הצום, במיוחד ריבוי אכילת ממתקים האופייניים לחודש הרמדאן. במחקר ה-EPIDIAR נצפתה עלייה של פי 5 בשכיחות של היפרגליקמיה קשה שהצריכה אשפוז בחולים עם סוכרת מסוג 2 במהלך חודש הרמדאן.
לגבי החמרה באיזון סוכרת הדבר אינו ודאי, אם כי מתקבל הרושם שיש נטייה להחמרה באיזון. עם זאת, במקביל לעבודות שהראו החמרה באיזון, קיימות עבודות אחרות שהראו חוסר שינוי או שיפור באיזון.
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 נוירופתיה 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 סיבוכים בסבירות גבוהה והכוונה לחולים שסבלו מאירועי היפוגליקמיה קשים בשלושת החודשים שקדמו לצום, חולים שלא מרגישים את ההיפוגליקמיה (Hypoglycemia unawareness), חולים עם איזון גרוע (HgA1c>9%), חולים עם סוכרת סוג 1, נשים בהריון, חולים שמבצעים עבודה פיזית קשה וחולים עם מחלות רקע קשות כולל אי ספיקה כלייתית ומחלה מאקרו- וסקולרית מתקדמת.
קיימת חשיבות רבה לזימון החולה לביקורת אנדוקרינולוג לפחות 2-1 חודשים לפני חודש הצום, על מנת להעריך את מצבו הרפואי ולדון איתו לגבי הבטיחות במצב של צום לגביו 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 להדגיש חשיבות המשך הקפדה על פעילות גופנית וניטור ערכי סוכר. בנוסף יש לתת לחולים הנחיות מתי להפסיק את הצום. תוכנית כזו, שנוסתה על 111 חולים עם סוכרת מסוג 2 בבריטניה, הביאה להפחתה של 50% בשיעור המאורעות ההיפוגליקמיים[20].

ד"ר עזאם אבראהים, אנדוקרינולוג, המרכז הרפואי תל אביב וקופ"ח מאוחדת
הדיל עבוד, דיאטנית, קופ"ח מאוחדת

***התייחסות נוספת לנושא צום בתקופת הרמדאן ניתן למצוא בפרק "הנחיות לצום לחולה הסוכרתי".**

{רשימה ביבליוגרפית}

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 Shawky 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. משרד הבריאות, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, מצב בריאות האוכלוסייה בישראל 2008, נובמבר 2010
9. 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.
10. Ofra Kalter-Leibovici Et al. Obesity among Arabs and Jews in Israel: A population -based study. IMAJ 2007 July; vol 9: 525-530.
11. Weitzman S, Lehman EE, Abou- Rbiah Y. Diabetes among the Bedouin population of the negev. Diabetologia 1974;10: 39.
12. 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.
13. Cohen AD, Gefen K, et al. Diabetes control in the Bedouin population in southern Israel. Med Sci Monit 2005;11: 376-380.
14. Mogher Khamaisi, Itamar Raz. Diabetes Epidemic and the thrifty gene. IMAJ 2002 Sep. ; vol 4: 720-721.
15. Ofra Kalter- Leibovici, Nuha Younis -Zeidan et al. Lifestyle Intervention in Obese Arab Women. Arch Intern Med. 2010 June; 170(11): 970-976.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Al Sifri S, Basiounny 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.
20. 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.

חשוב לזכור – סוכרת באוכלוסייה הערבית בישראל

1. שכיחות הסוכרת 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. השינוי באורח החיים צריך להיות מותאם חברתית ותרבותית למיעוט הערבי.
4. התאמת הטיפול התרופתי והטיפול באינסולין צריכים 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

התפתחות הסוכרת, כמו גם האיזון המטבולי, נמצאו תלויים ביחס הפוך למצב סוציו-אקונומי, השכלה ומצבי דחק ממושכים. שיעור הסוכרת בארץ גדול פי 4.7 בקרב עניים יחסית לאלה שאינם עניים[1]. הרכב האוכלוסיות העניות בארץ כולל קבוצות מיעוט שונות כערבים, חרדים ויוצאי אתיופיה. לא ידוע עד כמה מכתיבים משתנים אלה את השכיחות השונה של המחלה בקבוצות האתניות השונות ומה חלקם של התבנית הגנטית, הסביבה התרבותית ומנגנוני הטיפול הפנים-קהילתיים. המידע הקיים בארץ על סוכרת בעדות ומגזרים שונים הוא מצומצם ובעיקר מוגבל עקב ההסתייגות שצוינה לעיל. קיימות מעט עבודות של גופים מערכתיים כמשרד הבריאות או מבטחים רפואיים - קופות החולים, שהם בעלי היכולת לבצע השוואה רוחבית אמינה בין המגזרים השונים בפרמטרים מדידים כגון נתוני תחלואה, שיעור סיבוכים, צריכת שירותים ותמותה. העדר מידע על מגזר, מוצא ונתונים סוציו-אקונומים כהשכלה ברישומי המבטחים, מהווה מכשול מהותי לקבלת מידע איכותי על קבוצות מיעוט. עם זאת, אני צופה שבעתיד הקרוב יצטבר מידע איכותי יותר, היות שבמשרד הבריאות חלה עלייה במודעות לפערים הקיימים בבריאות בין המגזרים השונים בארץ. כתוצאה מכך יש שינוי במדיניות המדגיש את מחויבות המערכת לצמצם פערים אלה, בין היתר באמצעות שיפור בהנגשת שרותי הבריאות. שינוי מדיניות זה בא לידי ביטוי בתוכנית המשרד "עמודי האש" וחוזר המנכ"ל מפברואר 2011.

מדוע זה בכלל מעניין?

אפידמיולוגיה שונה

בנשים ערביות בוגרות שכיחות השמנה גבוהה יותר מאשר בקבוצת ביקורת יהודית מאותו אזור: 52% מול 31%, בעוד שאין שוני בשכיחות ההשמנה בגברים. כתמונת ראי גם שכיחות סוכרת מסוג 2 גבוהה יותר: 21% בערבים בעוד שביהודים 12%[2,3]. גיל הופעת הסוכרת בערבים צעיר יותר בכ-11 שנים. לאחר תיקון לגורמי סיכון ידועים כסגנון חיים, סיפור משפחתי ומילדותי עדיין יחס סיכון (Hazard ratio) בקרב ערבים ישראלים לסוכרת היה גבוה יותר 1.7 (95% confidence interval 1.19-2.43).

ביוצאי אתיופיה השמנה, כמו גם סוכרת, היו מחלות נדירות עד כמעט לא קיימות: 4.5%-0.5%[4,5]. במהלך השנים לאחר השהות וההתאקלמות בישראל תועדה עלייה חדה בשכיחות הסוכרת ל-8.9% לאחר שהות של עד 4 שנים בצעירים המתגוררים בפנימיה[6], 8.4% בקרב 145 נבדקים שהיו לא סוכרתיים בבדיקה בעלותם לארץ ופתחו סוכרת לאחר כ-7 שנים[7] וכ-16% בתושבים הגרים במבני קבע כ-11 שנים לאחר העלייה[8]. בעבודה היסטורית פרוספקטיבית שבדקה 7,722 בוגרים יוצאי אתיופיה בהשוואה לקבוצת בקורת תואמת של 14,683 ישראלים-יהודים, נמצא שהיארעות סוכרת למשך ארבע שנים ביוצאי אתיופיה הצעירים מגיל 50 שנה היא 3.6% מול 2.1% והסיכון היחסי בקבוצה זו לפתח סוכרת אינו תלוי במרכיבי התסמונת המטבולית. בתיקון לאנדקס מסת גוף BMI מדובר בסיכון יחסי מוגבר של 2.3 (95% :2.79-1.91) confidence interval[9]. נתוני סוכרת מסוג 1 ביוצאי אתיופיה נלקחו ממאגר רשום סוכרת בצעירים שבמכון גרטנר. 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[10]. סקירה אפידמיולוגית על שכיחות סוכרת מסוג 1 ומסוג 2 הכוללת מידע על יהודי תימן בוצעה ע"י מוסנזון והרשקוביץ[11].

פתוגנזה שונה

מחלת הסוכרת נגרמת על ידי לקות במנגנונים פיזיולוגים רבים. המשותף לכולם הוא התוצאה המטבולית הסופית שביטויה 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. בארץ ניתן לראות בקרב חולי סוכרת סוג 1 מקבוצות אתניות מוגדרות, שונות בתדירות אללים מגינים או חושפים לסוכרת סוג 1 באזור HLA class II (Human Leukocyte Antigen), ופולימורפיזם בגן לאינסולין[12]. בתוך פלח מהאוכלוסייה ערבית נמצא וארינט לגן ל-TCF7L2 המלווה בשיעור גבוה של סוכרת מסוג 2 וסכיזופרניה[13]. גוזלן וחבריה חפשו אלל מוטנטי משותף בחולי סוכרת עם תמונה קלינית חשודה ל-MODY (Maturity-onset diabetes of the young) בקרב קבוצות אתניות ישראליות: ערבים, יהודים; אשכנזים,

ספרדים, תימנים או אתיופים. רוב המוטציות שנמצאו היו תלויות משפחה למעט שכיחות מוגברת של אלל מוטנטי לגלוקוקינאז (GCK) *p.T206P*, הגורם למחלת MODY2 בקרב אוכלוסייה אשכנזית בלבד[14]. קנובלר וחבריה הראו בחולי סוכרת תימנים שיעור נמוך של תסמונת מטבולית (MetS)[15], מאידך, ב-85% מחולי סוכרת אתיופים נמצא MetS[16].

מהלך מחלה ותחלואה נלוות שונה

התגובה של הגוף להפרעה המטבולית מושפעת מעמידות או נטייה של אברי הגוף לפגיעה המטבולית. לדוגמה; חולי סוכרת נשאי הפלוטיפ להפטוגלובין מסוג Hp 2-2 נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה קרדיווסקולרית ונפרופתיה[17]. המידע שקיים לגבי סיבוכים מאוחרים של סוכרת בעדות בישראל אינו כולל התייחסות לתבנית גנטית ואינו מתוקנן לגורמי הסיכון הרלוונטיים. שיעור רטינופתיה נבדק בקרב בדווים בדרום בהשוואה ליהודים באותו אזור ונמצא גבוה יותר - 22% מול 13.4% בהתאמה[18]. בקרב נשים ערביות בירושלים, חרף שיעור מופחת של עישון, נצפתה תחלואה כלילית קשה, המופיעה בגיל צעיר יותר, במופע קליני לא-טיפוסי, אך עם שיעור השמנה גבוה יחסית לנשים יהודיות[19]. בהשוואה לחולי סוכרת אחרים, החולים התימנים פחות נוטים לפתח מחלות של כלי הדם, כולל מחלת לב איסכמית[20,21].

אתגרים באבחנה

גם המדדים לאבחנה של סוכרת כגון ערך גלוקוז בצום (FPG), ערך גלוקוז לאחר העמסת סוכר (PPG) והמוגלובין מסוכרר (HbA1c) מראים רגישות שונה לאבחון המחלה בקבוצות האתניות השונות[22]. אין מידע השוואתי על רגישות השיטות השונות לאבחון סוכרת בעדות השונות בארץ. עבדול גאני בעבודתו על אוכלוסייה ערבית הראה שתי תת-קבוצות באוכלוסייה שבדק. אלה עם FPG מוגבר הם בעלי תנגודת מוגברת לאינסולין ובאלה עם ערך PPG מוגבר יש תת תפקוד של תאי ביטא[23]. המדד HbA1c אינו יכול לשמש לאבחון סוכרת באוכלוסיות הסובלות משיעור גבוה של נשאות להמוגלובין פתולוגי כגון בדווים בצפון הארץ ותושבי הכפר ג'סר-א-זרקא[24].

אתגרים טיפוליים שונים

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

תגובה פיזיולוגית שונה לתרופות

בתחום זה רב הנסתר על הידוע. סקירה בנושא פורסמה ע"י סמיט וחבריו[25]. לדוגמה 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-סולפניאוריאה ולא אינסולין[26]. בלום וחבריו הראו שבחולי סוכרת עם הפלוטיפ להפטוגלובין מסוג Hp 2-2, טיפול בויטמין E צמצם את פגיעה הקרדיווסקולרית[27]. בעוד שרפואה מותאמת אישית (Personalized medicine) מהווה אתגר כלכלי גדול עם פוטנציאל להרחבת פערים, שימוש בכלים אלה ללימוד מערכתי 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. קלטר-ליבוביץ וזידן-יונס הראו שהשקעה רחבה ומותאמת-תרבותית בחינוך והנגשה של פעילות גופנית ותזונה נכונה יכולים לשפר את האיזון[28].

אתגרים בהיענות לטיפול

התמודדות יעילה עם דרישות הטיפול במחלת הסוכרת נשענת על הבנת המטופל את משמעות המחלה, רכישה של מיומנויות טיפול (כמדידת גלוקוז עצמית, זיהוי מצבי קיצון כהיפרגליקמיה או היפוגליקמיה, ידע בתזונה, התאמת ארוחות ולעיתים יכולת הזרקה עצמית), אמצעים כלכליים, ארגון וחוזקה 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, כחלק מפעולת המחלקה לצמצום פערים במכבי שירותי בריאות, בחנו את שיעור הסוכרת, מדדי הביצוע ואיכות האיזון של חולי הסוכרת המבוטחים בקופה. המדדים הנ"ל נבחנו על פי פילוח כלכלי-חברתי-אתני. נבדקו עולים מברה"מ לשעבר,

יהודים-ותיקים וערבים. בעבודתם נמצא שחולים עניים סובלים בשיעור גבוה יותר מסוכרת, שיעור נמוך יותר של מבצעי "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 העניה. לאחר תיקון משתנה העוני הפער לרעת נשים ערביות מול נשים יהודיות צומצם ל-49% אך לא נעלם[29]. טולדנו וחבריו בדקו את היכולת של חולי סוכרת יוצאי אתיופיה לנצל שירותי סל בריאות 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, דיאטניות ורוקחים) עד לכדי הגבלה בקבלת מידע על משמעות מחלת הסוכרת, מעט מפגשי הדרכה עם אחיות, הבנה מוגבלת של המלצות הדיאטניות והעדר שיח על סיבוכי המחלה כגון הפרעה בתפקוד מיני. המדד המטבולי - HbA1c הממוצע היה 9.5% בקרב יוצאי אתיופיה ו-8.1% בנבדקי הביקורת ($P>0.05$)[30]. היכולת של הצוות המטפל לתקשר בשפה ובעולם מושגים התואם לעולמם של המטופלים יכול להשפיע על מידת ההיענות של המטופלים (לדוגמה - באוכלוסייה החרדית התייחסות לחגים ומועדים-ימיי צום ארוחות שבת, סעודה שלישית ו"מלווה מלכה" או באוכלוסייה הערבית - חודש הרמדאן).

תגובה חברתית שונה למחלה והשלכותיה

משמעות המחלה בתפיסתה החברתית-תרבותית משפיעה על מידת התמיכה והעזרה שבה יזכה הפרט החולה. מחלת סוכרת נתפסת באופן שונה בקבוצות אתניות שונות. היא מחלה חדשה אצל יוצאי אתיופיה ולכן הידע על המחלה מצומצם ומוגבל. כך יוצא שתפיסות הלקוחות מעולם החולי החריף כגון הציפייה מחולה לנוח ולא לעבוד מושלכות על חולי כרוני באופן אשר יוצר דיסוננס בין מטופל וההנחיה הרפואית (יפה-פנימי מידע שלא פורסם). היחס להשמנה כמו גם לצורך בהגבלה תזונתית מתוך מטרה של ירידה במשקל הגוף אינם קבילים ובמקרים מסוימים אף מנוגדים לתפיסת הבריאות (יפה-פנימי מידע שלא פורסם). סוכרת מסוג 1 היא מחלה המעודדת סטיגמה בקרב אוכלוסיית החרדים ובקרב אוכלוסייה ערבית. חולי סוכרת מהקהילה החרדית מבקשים לקבל דואר מוסווה, הם מעלימים את קיום המחלה לעיתים אף מבני משפחה קרובים. מעבר לנטל נפשי של ההסתרה יש כאן לעיתים ויתור על איזון הדוק. ניתן למצוא את ההסתרה במתבגרים אבל גם בקרב משפחות לילדים צעירים. הסיבות לכך מגוונות, פחד מהאשמה של ההורה במחלת הילד וגם פגיעה עתידית ביכולת החיתון (יפה-פנימי מידע שלא פורסם). לעומת זאת בשתי קהילות אלו ההתייחסות שונה לגבי סוכרת מסוג 2.

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 מסורתית[31]. דנינו ועמר מתעדים את הרפואה המסורתית ביוצאי אתיופיה ומדווחים שיש פריחה ושגשוג של חניות צמחי המרפא המיובאים מאתיופיה[32]. שימוש בצמחי מרפא הגדלים בארץ נפוץ בקרב אוכלוסייה ערבית[33] וכן בקרב האוכלוסייה החרדית (ידע אישי-מוסנזון).

יכולת להיעזר בארגוני סולידריות וסיוע חברתיים

ארגוני חולים ומגזר שלישי נוטלים תפקיד גדול באספקת מידע נגיש ושימושי מחד ותמיכה הדדית ועזרה במימוש זכויות-בריאות מאידך. בארגוני הסיוע הגדולים בתחום סוכרת נעורים וסוכרת מבוגרים יש תת ייצוג של המגזר הערבי וקבוצות מיעוט אחרות. בשנים האחרונות החלו לפעול ארגונים ייעודים. עמותת האמיצים לסוכרת נעורים מכוונת לילדים ונוער ממגזר ערבי, עמותת הגליל מכוונת למחקר וקידום בריאות אוכלוסייה ערבית, עמותת טנא בריאות-לקידום בריאות יוצאי אתיופיה. בחברה החרדית יש לארגוני סיוע גמ"ח תפקיד מפתח בטיוב ניצול שירותי הבריאות.

ד"ר ענת יפה, היחידה 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. Ofra Kalter-Leibovici Et al. Obesity among Arabs and Jews in Israel: A population -based study. IMAJ 2007 July; vol 9: 525530.
3. 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

4. Prevalence of diabetes mellitus in Ethiopian immigrants.Rubinstein A1, Graf E, Landau E, Reisin LH, Goldbourt U. Isr J Med Sci. 1991 May;27(5):252-4.
5. 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.
6. 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.
7. Diabetes in the Ethiopian Jewish community of Hadera: prevalence, atherosclerotic risk factors.Jaffe A, VardiH, Levit B. 37thAnnual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Glasgow Scotland 2001,(poster presentation)
8. Diabetes in Ethiopian immigrants is not due to insulin resistence: A minimal model study.Todjman K, Turkot S Ilan Z et al. Isr J Med Sci 1997: 33;1 supp 1 (abstract)
9. High risk of diabetes mellitus [DM] in Ethiopian Jewish immigrants to Israel: the effect of lifestyle changes may differ by age at occurrence. Jaffe A, Giveon SM, Ziv A, Oberman B, Wulffhart L, Freedman L, Kalter-Leibovici O. American Diabetes Association, San Francisco, California, 2014 (poster presentation)
10. 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).
11. עופרי מוסינזון, טומי הרשקוביץ, מחלת_הסוכרת_בעדות_ומיעוטים_בישראל www.wikirefua.org.il
12. Benedek G, Brautbar C, Vardi P, et al. Effect of polymorphism in insulin locus and HLA on type 1 diabetes in four ethnic groups in Israel. Tissue Antigens. 2009 Jan;73(1):33-8
13. Alkelai A, Greenbaum L, Lupoli S, Kohn Y, Sarner-Kanyas K, et al. Association of the Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility Gene, TCF7L2, with Schizophrenia in an Arab-Israeli Family Sample.PLoS ONE(2012)7(1):e29228.doi:10.1371/journal.pone.0029228
14. Gozlan Y, Tenenbaum A, Shalitin S, et al. The glucokinase mutation p.T206P is common among MODY patients of Jewish Ashkenazi descent. Pediatr Diabetes. 2011 Oct 7. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00822.x. (Epub ahead of print)
15. Magnazi, MB , Reshet, N , Zornitzki, T et al. The prevalence and severity of hypertension in patients with type 2 diabetes of Yemenite origin is lower than in non-Yemenite diabetics.Diabetologia.(2010)53 Abstract: 1293
16. Sumner AM, Knight MG, Jaffe A. Metabolic Syndrome with Fasting Hyperglycemia Is More Common in Ethiopian Israelis Than West Africans or African Americans. ADA- Abs (2011)
17. Farbsteina D, and Levy AP. The Genetics of Vascular Complications in Diabetes Mellitus Cardiol Clin. 2010 August ; 28(3): 477–496.
18. Chorny A, Lifshits T, Kratz A, el al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in Jewish andBedouin populations in southern Israel.Harefuah. 2011 Dec;150(12):906-10, 935. Hebrew.
19. Tirosh A, Calderon-Margalit R, Mazar M, Stern Z. Differences in quality of diabetes care between Jews and Arabs in Jerusalem.Am J Med Qual. 2008 Jan-Feb;23(1):60-5[
20. Brunner D, Altman S, Meshulam N, et al: Low prevalence or absence of vascular disease in diabetic Yemenite Jews. Isr J Med Sci, 1972;8:775-77
21. Weingarten MA, Katzir I, Sprecher E, et al: Diabetes and Ischemic heart disease among Yemenite immigrants in Israel. IMAJ, 2000;2:207-210
22. 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.
23. Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Kher J, et al. Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT. Diabetes Metab Res Rev. 200622(2):126-30.
24. Koren A, Zalman L, Palmor H. Sickle Cell Anemia in Northern Israel: Screening and Prevention. IMAJ,2009, 11
25. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Based on Patient Characteristics: What We Know and What We Need to Know. J Clin Endocrinol Metab, 2010 95, 4 1566-1574
26. Zung A, Glaser B, Nimri R, el al. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2.
J Clin Endocrinol Metab.2004 ;89(11):5504-7
27. Blum S, Vardi M, Brown JBet al. Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype. Pharmacogenomics. 2010, 11(5): 675–684.
28. Kalter-Leibovici O, Younis-Zeidan N, Atamna A et al,Lifestyle Intervention in Obese Arab WomenA Randomized Controlled Trial. Arch Intern Med. 2010;170(11):970-976
29. Wilf-Miron R, Peled R, Yaari E, et al, Disparities in diabetes care: role of the patient's socio-demographic characteristics.BMC Public Health. 2010, 25;10:729.
30. יואל טולדנו, שמואל גבעון, ארנסטו קהאן, אייצק ספפה, נורית גוטמן, ענת יפה.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. "עשור לחוק ביטוח בריאות ממלכתי 1995–2005" 534–511, 2006
31. 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).
32. דקלה דנינו וזהר עמר. אתיופיה בישראל – מחקר אתנופרמקולוגי של קהילת יוצאי אתיופיה. "הרפואה" – כרך 147, חוב' ז', יולי 2008.
33. Said O, Fulder S, Khalil K, Azaizeh H, Kassis E, Saad B.Maintaining a physiologicalbloodglucoselevel with 'glucolevel', a combination of fouranti-diabetes plants used in the traditional arab herbal medicine.Evidence Based Complement Alternat Med. 2008 Dec;5(4):421-8.

{מקורות נוספים}

1. http://www.news1.co.il/uploadFiles/199001491069794.pdf תכנית "עמוד האש": מטרה שנייה
2. 15346012403 ,פקס: 046012403, טלפון: עמותת האמיצים לסוכרת נעורים, www.brave.org.il
3. 04-6012403 עמותת הגליל טלפון: http://gal-soc.org
4. 04-6213965 ,04-6211891 טנא בריאות טלפון: http://tene-briut.org.il

חשוב לזכור – סוכרת בקרב עדות בישראל

1. חקר מדוקדק של מחלת הסוכרת וההתמודדות עמה במגזרים השונים בארץ יכול להוות כלי ללימוד הפתולוגיות השונות הגורמות לסוכרת והפגיעה הייחודית הנגזרת מכך.
2. סוכרת הינה מחלה החושפת בצורה אמינה את הקשר שבין תרבות, קהילה, משפחה ויחסי מטופל–מטפל.
3. לחוקר את הנושא יש מדדים רבים להערכה ולמעקב, הטמעה, ביצוע, ותוצאות.
4. בנוסף לשיפור האיזון המטבולי, החשוב מאד כשלעצמו, חקר סוכרת במגזרים מאפשר זיהוי של פערים בתוך החברה הישראלית ואף יכול לשמש ככר לניסוי דרכים הולמות להתמודדות עם האתגרים.

הגנטיקה של סוכרת וסיבוכיה

פרופ' בנימין גלזר

סוכרת הינה הפרעה מטבולית חמורה המאופיינת בפגמים הן בהפרשת והן בפעילות האינסולין. שכיחות המחלה גוברת במהירות והיא הופכת לבעיה בריאותית עולמית משמעותית. כתוצאה מהפרעות בוויסות המטבולי הקשור לסוכרת, חולי סוכרת מסוג 1 ו-2 רבים מפתחים סיבוכים בכלי דם קטנים וגדולים (מיקרו ומאקרווסקולריים, בהתאמה) באיברים רבים, שהופכים לבסוף לגורם העיקרי בעולם המערבי לאי-ספיקת כליות, עיוורון מבוגרים וכריתת רגליים לא-חבלתית. לאור זאת, סוכרת וסיבוכיה, ובמיוחד חולי הכליה (nephropathy), מטילים עומס עוצם על מערכות הבריאות.

הצורות השכיחות של סוכרת סוג 1 ו-2 נובעות מתגובות גומלין בין גורמי סיכון גנטיים וגורמים סביבתיים (טבלה 1). עבור סוכרת סוג 1, אתר (locus) סיכון אחד, אתר HLA, משחק תפקיד משמעותי בקביעת הסיכון למחלה, למרות שמחקרים רבים הראו בבירור את קיומם של אתרים גנטיים רבים אחרים התורמים לסיכון הגנטי הכולל באדם מסוים. עם זאת, אפילו בתאומים זהים, הסיכון לסוכרת סוג 1 בתאום הוא רק כ-50%, מה שמצביע בבירור על גורמים לא גנטיים אחרים בעלי חשיבות ביצירת המחלה. זהות גורמים סביבתיים אלה עדיין אינה ידועה בבירור, אם כי נגיפים וחשיפה תזונתית הם החשודים העיקריים, לפחות במתארים מסוימים.

עבור סוכרת מסוג 2, הסיטואציה הפוכה. גורמי סיכון סביבתיים כגון תזונה ופעילות גופנית מאופיינים היטב, בעוד גורמי הסיכון הגנטיים מובנים רק באופן חלקי ביותר. מחקרים אפידמיולוגיים מצביעים בבירור על מרכיב גנטי חזק בסיכון לסוכרת מסוג 2[1]. עם זאת, מאות מחקרים שפורסמו בשני העשורים האחרונים הראו שלא קיים אתר גנטי אחד שניתן לייחס לו חלק משמעותי מסיכון זה. בניגוד חד לממצאים בסוכרת סוג 1, בה אתר HLA מייצג חלק גדול מהסיכון הגנטי לסוכרת מסוג 1 בכל האוכלוסיות שנבדקו, בסוכרת מסוג 2 אף לא אחד מהאתרים הגנטיים שנמצאו בזיקה למחלה עד כה מסביר יותר מחלק קטן מהסיכון הגנטי הכולל[2-5].

הן סוכרת מסוג 1 והן מסוג 2 קשורות לסיבוכים חמורים האחראים למרבית התחלואה והתמותה הקשורות לשתי המחלות. על אף שליקוי בוויסות המטבולי הוא גורם הסיכון הגדול ביותר לפיתוח סיבוכים, גם כאן, מחקרים אפידמיולוגיים הדגימו את קיומו של מרכיב גנטי חזק בסיכון למחלה. למרות שחקר הסיכון הגנטי של סיבוכי סוכרת מפותח הרבה פחות מאשר זה של הסוכרת עצמה, התמונה הכללית דומה בכך שגם כאן הסיכון הגנטי נראה מחולק בין מספר גדול של גורמים שונים, שכל אחד מהם אחראי לתרומה קטנה בלבד לסיכון הכולל בכל אדם. הדיון הבא יתמקד בעיקר בסוכרת מסוג 2 ובצורות חד-גניות (monogenic) של סוכרת.

סוכרת מסוג 2 מהווה אב-טיפוס של מחלה בעלת גנטיקה מורכבת היות שהסיכון הגנטי הכולל הוא תוצאה של ההשפעה המשולבת של מספר גדול של גורמי סיכון נפרדים. מרבית המאמצים שכוונו לזיהוי גנים אלה התבססו על גישה כוללת של הגנום שניסתה לחקור את כלל הגנום ללא הטיה לכיוון גנים או אזורים ספציפיים בהם. עד כה נקשרו כ-70 אתרים גנטיים לסיכון לפתח סוכרת מסוג 2[6]. רבים מהם אינם ממוקמים בתוך או אפילו קרוב לגנים כך שהמתאם התפקודי שלהם אינו ידוע. בדומה לכך, גם לגבי אלה הממוקמים סמוך לגנים ידועים, השפעת השינויים החשודים על ביטוי או תפקוד הגנים אינה ידועה. ביחד, כל מיקומי הסיכון הנפרדים הללו מסבירים רק חלק קטן מהתורשתיות הנצפית של סוכרת מסוג 2.

מה למדנו ממחקרי זיקה ותאחיזה גנטיים עד כה?

המחקרים המתוארים לעיל לימדו אותנו שהסיכון הגנטי של אדם לפתח סוכרת מסוג 2 מהווה את התוצאה של מספר גדול של גורמים גנטיים, שכל אחד מהם תורם כמות קטנה של סיכון. מידע זה לא מאפשר לנו לשפר באופן משמעותי את יכולת ניבוי המחלה מעבר לזו הניתנת להשגה על סמך היסטוריה משפחתית ואישית. עם זאת, נלמדו מספר לקחים חשובים.

מעניין לראות שבמרבית האתרים בהם ניתן לזהות את הגנים הרלוונטיים. גנים אלה נראים כמעורבים בעיקר בתפקוד, הישרדות ושכפול תאי ביתא, מה שמאשש את חשיבות הביולוגיה של תאי ביתא ביצירת סוכרת מסוג 2. נראה שליכולת תאי ביתא לשרוד בסביבה רעילה ולהשתכפל בתגובה לעלייה בדרישה יש חשיבות מיוחדת.

ממצאים אלה מציעים שההתערבויות המניעתיות והטיפוליות צריכות להתמקד בשיפור בריאות תאי ביתא ויכולתם להשתכפל. בנוסף הם מציעים אתרי פעולה לתרופות חדשות כגון נשא אבץ בתאי ביתא. ככל שהגנים האחראים מזוהים

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 Monther with Diabetes	30	70
Sibling with Diabetes	6	10
Concordent for both HLA alleles	13	-
Concordent for 1 HLA allele	5	-
HLA discordant	2	-
Monozygotic twins, concordance	30-50	90
Dizogotic twins, concordance	10	10

טבלה 2. סוכרת של הילוד

תת סוג	גן	מיקום (כרומוזום)	הורשה	גן סוכרת סוג 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	רצסיב	לא	TF	נדיר	תא ביתא
X		--	--	--	--	40	--

ביותר אתרים, סביר שנגיע לתובנות חדשות לגבי תהליך התהוות המחלה כמו גם לזיהוי מטרות חדשות להתערבות תרופתית.

היכן ה"תורשה החסרה"?

כל המיקומים הגנטיים שזוהו עד כה מסבירים רק חלק קטן מהסיכון הגנטי לסוכרת מסוג 2. בהינתן הידוע לנו כיום, כיצד ניתן להסביר את שאר הסיכון הגנטי? מספר תיאוריות מנסות להסביר תעלומה זו:

היפותזת הווריאנטים הנפוצים לעומת הנדירים: הרוב המכריע של המחקרים שנערכו עד כה, במיוחד מחקרי זיקה כלל-גנומיים, תוכננו לזהות וריאנטים נפוצים הקשורים לסיכון, שהופיעו בשלב מוקדם של האבולוציה האנושית והתפשטו ברחבי האנושות כולה, או לפחות ברחבי כל אחת מהקבוצות האתניות שנחקרו. עם זאת, יתכן וחלק ניכר מהסיכון למחלה קשור למספר גדול יותר של וריאנטים שונים בכל גן נתון שהופיעו בשלבים שונים בהיסטוריה. הפיתוחים הטכנולוגיים החדשים, במיוחד טכנולוגיות ריצוף בהספק גבוה במיוחד (Ultra-high throughput sequencing, הידועות גם כ"דור הבא של הריצוף"; Next Generation Sequencing) מתאימות יותר לזיהוי וריאנטים נדירים אלה. ממצאים התחלתיים ממחקרים אלה צפויים להתקבל בשנה או השנתיים הקרובות.

צורות אחרות של שונות גנטית: מרבית המחקרים שפורסמו התמקדו ברב-צורניות (polymorphism) של נוקליאוטיד בודד (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), שהוא הצורה הנפוצה ביותר של שונות בגנום האנושי. עם זאת, מחקרים עדכניים זיהו צורות אחרות של שונות הכוללות הכפלות או מחיקות משמעותיות המביאות לעלייה או לירידה במספר העותקים של גן ספציפי (שונות במספר עותקים, Copy Number Variations, CNVs). בעוד שצורה זו של שונות יכולה להיות חשובה מאוד, אין כעת ראיות טובות התומכות בתיאוריה זו. מיזמי ריצוף המתנהלים כעת יכולים לספק מידע נוסף על מקור אפשרי חשוב זה לשונות גנטית.

טבלה 3. MODY

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[1]. LGA[3], neonatal hypoglycemia sometimes seen. Microvascular and macrovascular complications common
2	GCK	7	Yes	Enzyme	30-60	Beta-cell	Stable mild hyperglycemia. Complications Rare
3	HNF1a, TCF1	12	Yes	TF	30-60	Beta-cell	Progressive beta-cell dysfunction. Strong response to low-dose SU[1]. AGA[4]. Low renal glucose theshold. Low TG[5]. Microvascular and macrovascular complications common.
4	IPF1	13		TF	rare	Beta-cell	Heterozygous – mild to moderate hyperglycemia. Homozygocity associated with pancreatic agenesis
5	HNF1B, 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
*	ABCC8	11p	Yes	Channel	Rare	Beta-cell	SU sensitive diabetes. Severe mutations cause Permanent Neonatal Diabetes
*	KCNJ11	11p	Yes	Channel	Rare	Beta-cell	SU sensitive diabetes. Severe mutations cause Permanent Neonatal Diabetes

* Although ABCC8 and KCNJ11 have not been designated as MODY by OMIM, families have been identified with MODY phenotype associated with mutations in these genes.
[1]SU – Sulfonylurea; [2]Transcription factor; [3]Large for gestational age; [4]Average for Gestational Age; [5]Triglycerides; [6]Tyrosine Kinase

שינויים אפיגנטיים: על אף שהבקרה העיקרית של ביטויי גנים נשלטת על ידי רצף הדנ"א באזורי הבקרה, התברר שלשינויים לא גנטיים השפעה עצומה על בקרת ביטוי גנים. שינויים כגון מתילציה של דנ"א ושינויים בחלבוני הכרומטין האורזים את הדנ"א, הידועים באופן כולל כשינויים אפיגנטיים (epigenetic) משחקים תפקיד מכריע בבקרת ביטוי גנים. חלק משינויים אלה מונע על ידי שינויים ברצף הגנטי, ועל כן הם מורשים מדור לדור. שינויים אלה יכולים להוות מנגנון דרכו מספר גדול של ואריאנטים גנטיים משפיעים על ביטוי הגן, כך ששינוי אפיגנטי ייחודי באתר מסוים יכול לספק מידע הנגזר ממספר גדול של ואריאנטים גנטיים עצמאיים. ואריאנטים אפיגנטיים אחרים נשלטים על ידי השפעות סביבתיות כגון תזונה, תרופות או הסביבה העוברית. על אף שסביר שצורה זו של שינוי אפיגנטי תהיה חשובה בקידום השפעת הסביבה על ביטוי גנים, ייתכן ששינויים אפיגנטיים מסוימים שאינם קשורים לרצף הדנ"א יכולים להיות

מועברים מדור לדור דרך מנגנונים לא ידועים. תחום האפיגנטיקה עודנו בחיתוליו, ובנקודה זו אין אפשרות לנבא כמה יתרמו השינויים האפיגנטיים לסיכון המורש הכולל לסוכרת מסוג 2.

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, ואריאנט יכול לשאת בכנפיו סיכון מוגבר למחלה רק במקרה ונוכח איתו ואריאנט אחר או רק באדם הסובל מעודף משקל או במעשנים. נעשו נסיונות להתייחס לנושא זה אולם בשל מגבלות חישוביות, נסיונות אלו הוגבלו לרוב לתגובת גומלים דו-כיוונית בין מיקומים ידועים המגבירים את הסיכון או בין מיקום בודד וגורם סביבתי ידוע. על אף שנמצאו תגובות גומלין משמעותיות, אף לא אחת מהן שינתה את התמונה הכללית בקשר להערכת הסיכון הגנטי. בעזרתן של מטא-אנליזות ענקיות הכוללות עשרות אלפי חולים, ייתכן ויפותחו גישות חישוביות חדשות לטיפול בסוגיה זו.

צורות חד-גניות של סוכרת

סוכרת חד-גנית מוגדרת כסוכרת הנגרמת ישירות ממוטציה בגן בודד. מוטציות בכל אחד מהמספר הגדל והולך של גנים ידועות כגורמות לסוכרת, המופיעה באופן טיפוסי בגיל הילוד (<6 חודשים, סוכרת קבועה או חולפת של הילוד [Permanent/Transient Neonatal Diabetes, PNDM/TNDM, בהתאמה]) או בהתבגרות ובבגרות המוקדמת (סוכרת מבוגרים המופיעה בנעורים) [Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY]). במקרים מסוימים, המחלה הקלינית דומה לסוכרת מסוג 1 או 2 רב-גנית (polygenic) אופיינית, בעוד שבחולים אחרים המחלה קשורה לפנוטיפ הייחודי לגן המעורב.

סוכרת הילוד: בעוד שלמעשה כל חולה המאובחן כסובל מסוכרת לפני גיל 6 חודשים סובל מסוכרת חד-גנית, הסבירות למחלה חד-גנית המדמה סוכרת סוג 1 לאחר גיל זה נמוך מאוד[7]. מוטציות ביותר מ-5 גנים שונים יכולות לגרום לסוכרת בגיל הילוד (טבלה 2).

קלינית, החשובים מבין גנים אלה הם KCNJ11 ו-ABCC8 המקודדים שתי תת יחידות של תעלת K_{ATP} של תאי ביתא[7]. מוטציות דומיננטיות בגנים אלו גורמות לתעלה להישאר פתוחה ללא קשר לרמת הגלוקוז סביב התא. הפרשת אינסולין נחסמת לחלוטין, אולם תאי הביתא שורדים, לפחות לזמן מה. במרבית המקרים, התעלה המוטנטית שומרת על התגובה לתרופות ממשפחת סולפונילאוריאה (SU, Sulfonylureas) כך שטיפול בעזרת תרכובות זמינות אלו מתקן את הפגם הראשוני. מסקרן לראות שלמרות שהטיפול בעזרת SU לא משחזר את בקרת הגלוקוז על התעלה, מסלולי ההגברה במורד מסלול האיתות מבוקרים באופן נורמאלי כך שבאופן כללי הוויסות מתווך על ידי חומרי תזונה ואינקרטינים (incretins) כמשפעים על הפרשת האינסולין משוחזר באופן כללי. כתוצאה מכך, חולים אלה יכולים להשיג איזון סוכר טוב למדי כאשר הם מטופלים בעזרת SU בלבד[8]. מעניין לראות שבחולים שאינם מטופלים בעזרת SU, נראה שתפקוד תאי הביתא מידרדר לאורך הזמן, כך שהתגובה לטיפול מרשימה הרבה פחות בחולים מבוגרים. על כן, אבחון וטיפול מוקדמים הכרחיים למניעת תלות ארוכת טווח באינסולין.

הגורם השני בשכיחותו ל-PNDM הוא מוטציות בגן אינסולין[9]. מוטציות אלו גורמות לשינויים מבניים בחלבון, המביאים לקיפול לא תקין שלו, מה שמצית את התגובה לחלבון לא מקופל, עקה של רשתית פלזמת התא (Endoplasmic, ER reticulum) ולבסוף מוות התא. על אף שכעת אין טיפול ספציפי לחולים אלה, מחקרים במעבדה ובבעלי חיים מציעים שאנלוגים של GLP-1 יכולים לשפר את יכולת תאיביתא להתמודד עם העקה של ה-ER ועל כן לשרוד ולתפקד זמן ארוך יותר.

סוכרת מבוגרים המופיעה בנעורים (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY): MODY היא קבוצת מחלות המוגדרת קלאסית כסוכרת שאינה תלוית אינסולין המופיעה באדם ללא עודף משקל מתחת לגיל 25 עם רקע משפחתי של שלושה דורות לפחות של מחלה דומה קלינית[10-12]. התסמונת נגרמת ממוטציה אוטוזומלית דומיננטית באחד ממספר גנים (טבלה 3). מסד הנתונים Online Inheritance in Man (OMIM) מפרט 11 צורות של MODY, הנגרמות כל אחת על ידי מוטציה בגן אחר (טבלה 3). מתוך אלו, שלוש (MODY 1-3) מהוות את הרוב המכריע של המקרים. מחקרים עדכניים מצאו שלא כל חולי MODY עומדים בקריטריונים הקלאסיים בכך שחלקם סובלים מהשמנת יתר, אבחנת המחלה יכולה להתעכב מעבר לגיל 25 ומופיעות מוטציות חדשות המביאות למקרים ללא היסטוריה משפחתית. ממצאים אלו מציעים שהשכיחות הכוללת של MODY יכולה להיות גבוהה מכפי שחשבו בעבר. מחקרים הנערכים כעת, הכוללים ריצוף כלל-גנומי של מספרים גדולים של חולי סוכרת מסוג 2 "קלאסיים", צפויים להגדיר טוב יותר את ההיארעות של MODY באוכלוסייה הכללית.

צורות שונות של MDOY גורמות לפנוטיפים עם תחזיות (פרוגנוזות) שונות, כך שלהגעה לאבחנה הנכונה יש השלכות קליניות משמעותיות. חולי MODY2 (גלוקוקינאז [glucokinase]) סובלים באופן טיפוסי מהיפרגליקמיה בצום במידה קלה ולא מידרדרת עם או בלי עלייה קלה ברמות גלוקוז לאחר ארוחה ו-HbA1c. במרבית חולים אלה המחלה קלה וסיבוכים ארוכי טווח נדירים. על כן, על אף ההמלצה לשינוי הרגלי חיים והתועלת האפשרית לחלק מהחולים מטיפול בעזרת מטפורמין, נדיר שמומלץ טיפול באינסולין או במעודדי הפרשת-אינסולין. בניגוד חד, חולי MODY 1 או 3 סובלים מחלה חמורה ומדרדרת יותר ואבחנה מוקדמת הינה קריטית. מעניין לראות שחולים אלה יכולים להיות רגישים מאוד למינונים קטנים של סולפונילאוריאה ויכולים לפתח היפוגליקמיה בתגובה למינון הרגיל. עבור מרבית החולים, איזון רמת הסוכר בעזרת SU טוב יותר מאשר בעזרת אינסולין, לפחות בשנים הראשונות.

מסקנה

הן סוכרת מסוג 1 והן סוכרת 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 לניבוי המחלה, התחזית או התגובה לטיפול. עם זאת, מחקרים גדולים רבים נערכים כעת וייתכן ומצב זה ישתנה בעתיד הקרוב, ככל שנלמד יותר על המנגנונים הקובעים את הסיכון למחלה.

בניגוד חד, לצורות החד-גניות 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 לזהות 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 קריטריוני ADA או WHO.
2. יש לקבל מהמטופל אנמנזה מלאה כולל גיל האבחנה, היסטוריה משפחתית של סוכרת, היסטוריה אישית ומשפחתית של השמנת יתר והיסטוריה אישית של טיפול תרופתי יוצר-סוכרת (כגון גלוקוקורטיקואידים).
3. יש לבצע בדיקה גופנית מלאה כולל גובה, משקל, BMI וכן סימנים המעידים על סוכרת משנית (לדוגמה תסמונת קושינג ושרעת קצוות [acromegaly]) או סוכרת תסמונתית כגון תסמונת וולפראם, IPEX וכו'.
4. אם הסוכרת אובחנה לפני גיל 6 חודשים, בדיקה גנטית לאבחנת סוכרת של הילוד הינה מחויבת, ללא קשר לגיל החולה כעת.
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 אוטוזומלית 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, הבדלת 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 דקדקניות תוך התמקדות על חומרת המחלה, התקדמותה, היסטוריה משפחתית וסימנים ותסמינים הקשורים לתסמונות כגון אי ספיקה לבלבית אקסוקרינית, מחלת כליה וכו'.
- חולים עם היפרגליקמיה קלה עד בינונית בצום, תגובת אינסולין טובה לתגר 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 לבלבית אקסוקרינית או חסר חיסוני) צריכים לעבור הערכה למוטציות בגנים הקשורים לתסמונת הספציפית.

פרופ' בנימין גלזר, השירות לאנקודרינולוגיה ומטבוליזם, האגף לרפואה פנימית, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Poulsen, P., et al., Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study. Diabetologia, 1999. 42(2): p. 139-45.
2. Travers, M.E. and M.I. McCarthy, Type 2 diabetes and obesity: genomics and the clinic. Hum Genet, 2011. 130(1): p. 41-58.
3. Imamura, M. and S. Maeda, Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. Endocr J, 2011. 58(9): p. 723-39.
4. Ahlqvist, E., T.S. Ahluwalia, and L. Groop, Genetics of type 2 diabetes. Clin Chem, 2011. 57(2): p. 241-54.
5. Barroso, I., Genetics of Type 2 diabetes. Diabet Med, 2005. 22(5): p. 517-35.
6. The DIAbetes Genetics Replication Meta-analysis Consortium, et al., Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. Nat Genet, 2012. 44(9): p. 981-990.
7. Gloyn, A.L., et al., Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med, 2004. 350(18): p. 1838-49.
8. Zung, A., et al., Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(11): p. 5504-7.
9. Stoy, J., et al., Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. Rev Endocr Metab Disord, 2010. 11(3): p. 205-15.
10. Naylor, R. and L.H. Philipson, Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 75(4): p. 422-6.
11. Vaxillaire, M. and P. Froguel, Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. Endocr Rev, 2008. 29(3): p. 254-64.
12. Fajans, S.S. and G.I. Bell, MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care, 2011. 34(8): p. 1878-84.

חשוב לזכור – סוכרת בקרב עדות בישראל

1. כיום, הדרך הטובה ביותר לקביעת הסיכון הגנטי לסוכרת מסוג 1 או 2 או סיבוכיהן היא קבלת היסטוריה משפחתית טובה. מבחנים גנטיים אינם יכולים לספק מידע משמעותי קלינית נוסף לגבי הסיכון לסוכרת. ייתכן ומצב זה ישתנה בעתיד.
2. זיהוי חולים עם צורות חד-גניות של סוכרת הוא קריטי כיוון שיכולות להיות להשפעות ניכרות על הטיפול והפרוגנוזה.
3. כיוון שחולים עם סוכרת חד-גנית יכולים להתייצג עם תמונה קלינית הדומה מאוד לזו של חולי סוכרת רב-גנית, חשוב לשמור על רמת חשד גבוהה במטרה להגדיל את הסיכוי להגעה לאבחנה הנכונה.
4. 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.
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.

סיווג סוגי הסוכרת והמשמעות הטיפולית

ד"ר מריאלה גלאנט, ד"ר עופרי מוסנזון

סוכרת הינה קבוצה הטרוגנית של מחלות שהמשותף להן הוא היפרגליקמיה. תהליכים פתוגנים רבים מעורבים בהתפתחותה ונעים מהיעדר מוחלט של הפרשת אינסולין ועד לתגובדת אינסולין 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: סוכרת מסוג 1 ומסוג 2, עם שארית קטנה של סוגי סוכרת שונים. רק לפני 40 שנה התייחסו רופאים לכל מקרי ההיפרגליקמיה כאל מצב זהה. הילד הצעיר והרזה הצפוי למות ללא אינסולין והמבוגר הסובל מהשמנת יתר המסוגל לשרוד פשוט בעזרת שינוי הברות (דיאטה) 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 תאי איים (Islet cell antibodies) וזיקה ל-HLA. כיום אנו יודעים שלמרות שאנו מתארים סוכרת כמשתייכת לאחת משתי קטגוריות גדולות, ישנם גווני אפור רבים וסוגים חדשים כגון סוכרת אוטו-אימונית חבויה 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). לאור זאת חוזרת ועולה השאלה האם סוכרת הנה רצף של מחלות או שהיא מייצגת דווקא שתי ישויות פתופיזיולוגיות נפרדות. ככל שאנו מטיבים להבין את הבסיס הגנטי והמולקולרי לסוכרת, ייתכן והסיווג הנוכחי יתפורר לשיטות סיווג אחרות.

בינתיים, הבה נבחן את הקטגוריות כפי שהן קיימות כעת, לפי האגודה האמריקאית לסוכרת (American Diabetic Association, ADA) נכון לשנת 2014[1]. ראו טבלה 1.

סוכרת מסוג 1

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 ביתא באיי הלבלב. מחלה זו מהווה בין 10%-5% ממקרי הסוכרת, ונראה כי היארעותה עולה בעד 5% כל שנה (אם כי חלקה היחסי מכלל מקרי הסוכרת בעולם יורדת לאור העלייה החדה עוד יותר במקרי הסוכרת מסוג 2)[2,3].

סוכרת מסוג A1 מאופיינת בנוכחות נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים של תאי ביתא, המהווים סמן להרס תאי ביתא. נוגדנים אלה כוללים נוגדנים עצמיים כנגד: אינסולין (Insulin auto-antibodies, IAA), אנטיגן טירוזין פוספטאזה של אינסולינומה (Tyrosine phosphatase insulinoma antigen, IA-2A), האנזים Glutaminc acid decarboxylase (GADA) ונוגדן כנגד נשא אבץ 8 (Zinc transporter 8, ZnT8A)[4]. אחד, ולרוב יותר, מנוגדנים אלה נוכח ב-95%-85% מהחולים המאובחנים כסובלים מסוכרת מסוג A1, אולם שיעור זה משתנה עם גיל החולה, איכות הבדיקה והמוצא האתני של החולה[4]. 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-DRB1*04, DQB1*0201 ו/או HLA-DRB1*0901, DQB1*0303 DQB1*0302.

קצב הרס תאי ביתא 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 בפתאומיות עקב גורם עקה (stressor) כגון זיהום או חבלה.

בעוד שה-ADA מקבץ את כל החולים עם נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים של תאי ביתא תחת הקטגוריה של סוכרת מסוג A1, חולים עם נוגדנים עצמיים כנגד איי הלבלב 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")[5]. השאלה האם הסתמנות זו אכן מייצגת קטגוריה נפרדת של

טבלה 1. Etiologic classification of diabetes mellitus

I. Type 1 diabetes (beta-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)	3. Glucagonoma
A. Immune mediated	4. Pheochromocytoma
B. Idiopathic	5 . Hyperthyroidism
II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)	6. Somatostatinoma
	7. Aldosteronoma
	8 . Others
III. Other specific types	**E. Drug or chemical induced**
A. Genetic defects of beta-cell function	1. Vacor
1. MODY 3 (Chromosome 12, HNF-1a)	2. Pentamidine
2. MODY 1 (Chromosome 20, HNF-4a)	3. Nicotinic acid
3. MODY 2 (Chromosome 7, glucokinase)	4. Glucocorticoids
4. Other very rare forms of MODY (e.g., MODY 4: Chromosome 13, insulin promoter factor-1;MODY 6: Chromosome 2, NeuroD1; MODY 7: Chromosome 9, carboxyl ester lipase)	5. Thyroid hormone
	6. Diazoxide
	7. beta-Adrenergic agonists
	8. Thiazides
	9. Dilantin
	10. Gamma-Interferon
5 . Transient neonatal diabetes (most commonly ZAC/ HYAMI imprinting defect on 6q24)	11. Others
	F. Infections
6. Permanent neonatal diabetes (most commonly KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of beta-cell KATP channel)	1. Congenital rubella
	2. Cytomegalovirus
7. Mitochondrial DNA	3. Others
8 . Others	**G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes**
B. Genetic defects in insulin action	1. Stiff-man syndrome
1. Type A insulin resistance	2. Anti-insulin receptor antibodies
2. Leprechaunism	3. Others
3. Rabson-Mendenhall syndrome	**H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes**
4. Lipoatrophic diabetes	1. Down syndrome
5. Others	2. Klinefelter syndrome
C. Diseases of the exocrine pancreas	3. Turner syndrome
1. Pancreatitis	4. Wolfram syndrome
2. Trauma/pancreatectomy	5. Friedreich ataxia
3. Neoplasia	6. Huntington chorea
4. Cystic fibrosis	7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
5. Hemochromatosis	8. Myotonic dystrophy
6 . Fibrocalculouspancreatopathy	9. Porphyria
7. Others	10. Prader-Willi syndrome
D. Endocrinopathies	11. Others
1. Acromegaly	**IV. Gestational diabetes mellitus**
2. Cushing's syndrome	

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[6].

גנים הקשורים לסיכון מוגבר (susceptibility) (HLA DR3, DR4, ו-DQB1*0201 ו-0302) שכיחים הרבה פחות בקרב חולי LADA בהשוואה לחולי סוכרת מסוג 1 הטיפוסיים, אולם הגנים המגנים (DR2 ו-DQB1*0301 ו-0602) שכיחים יותר בקרב חולי LADA בהשוואה לחולי סוכרת מסוג 1[7,8].

אולם הבדלים אלה יכולים להסביר את ההתפרצות המאוחרת של LADA רק באופן חלקי. בנוסף להם, ישנם מספר הבדלים בשכיחות הסוגים השונים של הנוגדנים העצמיים בין סוכרת מסוג 1 ו-LADA. בהשוואה לסוכרת מסוג 1, נוגדנים כנגד GAD וכנגד תאי איים (ICA ,Islet cell autoantibodie) שכיחים בהרבה בקרב חולי LADA בהשוואה ל-IAA ונוגדנים כנגד A1-A2 ונשא אבץ 8[9] כמו כן, מבין תת הקבוצות של נוגדנים כנגד GAD, תת הקבוצה

IgG4 שכיחה יותר בקרב חולי LADA מאשר בקרב חולי סוכרת מסוג 1[10].
נוכחות סוג אחד בלבד של נוגדן-עצמי ו/או כייל נמוך של נוגדנים כנגד GAD נמצאת בזיקה לגיל מתקדם יותר, התקדמות 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 התקדמות מהיר יותר וסיכון גבוה יותר לתלות באינסולין ולשכיחות נמוכה יותר של תסמונת מטבולית[11,12].
הימצאות LADA בקרב כלל החולים המאובחנים עם סוכרת חדשה משתנה באופן ניכר בין 2%-28%, כתלות בגאוגרפיה, הנטייה (susceptibility) הגנטית, גורמים סביבתיים, מגדר, גיל בעת האבחנה ובדיקות נוגדנים. בצפון אירופה ואמריקה, כ-5%-10% מחולי הסוכרת החדשים שאינם זקוקים לאינסולין סובלים מ-LADA[13-15].
החברה האימונולוגית לסוכרת (Immunology of Diabetes Society, IDS) הציעה קריטריונים לאבחנת LADA:
1. גיל≤35 (מעל 35).
2. תוצאה חיובית בבדיקה אחת לפחות מארבע בדיקות הנוגדנים הנפוצים בחולי סוכרת מסוג 1: נוגדנים עצמיים כנגד תאי איים (ICA ,islet cell autoantibodie), האנזים Glutamin c acid decarboxylase, (anti-GAD), חלבון נלווה-אינסולינומה 2 (IA-2A , Insulinoma-associated protein-2 antibodies) ואינסולין (IAA ,Insulin auto-antibodies).
3. ללא צורך בטיפול באינסולין בששת החודשים הראשונים לאחר האבחנה[16].

סוכרת מסוג B1

סוכרת מסוג B1, הנקראת גם סוכרת עלומה (idiopathic), מתייחסת להרס לא-אוטואימוני של איי הלבלב 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 סמן של אוטואימוניות ואינה בזיקה ל-HLA. מהלך הרס תאי ביתא משתנה, כאשר חלק מהחולים זקוקים לאינסולין באופן מוחלט כל הזמן וחלק אחר נזקק לאינסולין במידה משתנה.
כיוון שתסמונת זו עודנה מעורפלת, פותחו מערכות 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 לפנוטיפ הטיפוסי של סוכרת מסוג 1. בין מערכות אחרות אלו נכללות מערכת המבוססת על BMI (מדד אינדקס מסת הגוף), מודיפיקציה של סיווג ADA ומערכת Aβ.
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 ביתא, ולשמנים (obese) (BMI ≥ 28 ק"ג למ"ר) המדמים קלינית חולי סוכרת מסוג 2 עם תפקוד שמור של תאי ביתא[17].
מודיפיקציה של סיווג ADA (modified ADA classification) מבחינה רטרוספקטיבית, בהתבסס על התלות ארוכת הטווח באינסולין, בין חולי סוכרת מועדת לקטוזיס (ketosis-prone diabetes, KPD) התלויים באינסולין (insulin dependent KPD, KPD-ID) ושאינם תלויים באינסולין (non-insulin dependent KPD, KPD-NID). הן חולי סוכרת מסוג A1 והן חולי KPD-ID מציגים מאפיינים קליניים של סוכרת מסוג 1 עם תפקוד ירוד של תאי ביתא, בעוד שחולי KPD-NID מציגים מאפיינים קליניים של סוכרת מסוג 2 עם תפקוד שמור של תאי ביתא במשך תקופה ארוכה[18].
מערכת Aβ משתמשת במערכת סיווג המבדילה בין ארבע תת קבוצות של KPD בהתבסס על נוכחות או היעדר נוגדנים עצמיים ונוכחות או היעדר עתודה תפקודית של תאי ביתא, כנמדד על ידי רמת C-peptide בצום או בתגובה לגלוקגון[19].

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 אינסולין עם הפרשת אינסולין שאינה מספיקה לפצות על תנגודת זו וייצור מוגבר של גלוקוז בכבד (HGO=Heptic Glucose Output מוגבר). בהפשטה רבה ניתן לתאר מצב של תינגודת 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 פיתח כבר סיבוכי סוכרת. הסיכון לפתח צורה זו של סוכרת עולה עם השמנת יתר ומיעוט בפעילות

גופנית[20]. 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 מסוג 2 מופיעה יותר בנשים שסבלו בעבר מסוכרת הריונית (Gestational diabetes mellitus, GDM): במחקר מבוסס אוכלוסייה גדול שיעור התפתחות סוכרת לאחר סוכרת הריונית עמד כמעט על 20% לאחר 9 שנים[21]. 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[22]. 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[23]. מחלה זו מקושרת לעתים קרובות לנטייה גנטית 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 מסובכת ועדיין ללא הגדרה בצורה ברורה[24].

סוגי סוכרת ייחודיים אחרים

פגמים גנטיים בתאי ביתא

מספר צורות של סוכרת מקושרות לליקויים חד-גניים בתפקוד תאי ביתא. צורות סוכרת אלו מאופיינות לעתים קרובות בהופעת ההיפרגליקמיה בגיל צעיר, לרוב לפני גיל 25. הן מכונות "סוכרת נעורים המופיעה בבגרות" (Maturity onset diabetes of the young, MODY) ומאופיינות בהפרשת אינסולין לקויה עם פגם מזערי או לא קיים בפעילות האינסולין. הן מורשות בתבנית אוטוזומלית דומיננטית ואחראיות לאחד עד שני אחוזים ממקרי הסוכרת. איחור וטעות באבחנה כסוכרת מסוג 1 או 2 נפוצים, אך אבחנה נכונה של MODY חשובה לחולים ומשפחותיהם כיוון שיש לה השלכות טיפוליות. קיימות גם בדיקות גנטיות אבחנתיות אשר זמינות לסוגים הנפוצים יותר של MDOY[25].

עד כה זוהו ליקויים בשישה מיקומים (loci) גנטיים בכרומוזומים שונים:

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

מוטציות בגן ל-Hepatocyte nuclear factor-4-alpha (HNF4A) על כרומוזום 20 גורמות למצב המכונה MODY1[26]. HNF4A מבוטא הן בכבד והן בתאי ביתא בלבלב. המנגנון המדויק בו הפגם ב-HNF4A גורם להיפרגליקמיה עדיין לא ברור, אולם נראה כפגם גנטי ראשוני בהפרשת אינסולין. החולים מתייצגים בצורה אופיינית עם היפרגליקמיה בתקופת ההתבגרות או בילדות המוקדמת. 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) כמו חולי סוכרת מסוג 1 ו-2. על אף של-HNF4A תפקיד חשוב בייצור הכבדי של ליפופרוטאין וחלבוני קריישה, תפקודים אלה לא נפגעים בסוג זה של סוכרת.

2. גן גלוקוקינאז (glucokinase):

למעלה מתריסר מוטציות בגן לגלוקוקינאז על כרומוזום שבע תוארו וכונו MODY2. ליקויים בביטוי גלוקוקינאז, שפועל כחיישן גלוקוז, מביאים לסף גבוה יותר להפרשת אינסולין בתגובה לגלוקוז. ההיפרגליקמיה שנוצרת הינה לרוב יציבה, קלה וללא זיקה לסיבוכים בכלי-דם הנמצאים בסוגים אחרים של סוכרת[27]. לעתים קרובות חולים הלוקים ב-MODY2 לא נזקקים לטיפול תרופתי במחלתם ויכולים להיות מאוזנים במשך שנים רבות באמצעות הקפדה על תזונה בלבד.

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

אחת ממספר מוטציות בגן Hepatocyte nuclear factor-1-alpha (HNF1A) על כרומוזום 12 נקראת MODY3. צורה זו של סוכרת נפוצה יותר בקרב חולים אירופאיים. HNF1A הוא מגביר-ביטוי (transactivator) של גן אינסולין בתאי ביתא. מוטציות ב-HNF1A יכולות לגרום להפרשת אינסולין לא תקינהוכן לגרום לסף כלייתי נמוך לגלוקוז. 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 נוספת[28].

4. MODY 4: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene of the Insulin promoter factor (IPF-1):

מוטציות בגן Insulin promoter factor 1 (IPF1) יכולות לגרום ל-MODY4 דרך הפחתת קישור החלבון לפרומוטור לגן

האינסולין ומשפיע על גורם הגדילה הפיברובלסטי (Fibroblast growth factor) בתאי ביתא[29] מוטציות חמורות פחות ב-IPF1 יכולות להביא לנטייה להופעת סוכרת מסוג 2 בגיל המבוגר[30].

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

מוטציות בגן Hepatocyte nuclear factor-1-beta (HNF1B) יוצרות את התסמונת MODY5. קיים ספקטרום קליני נרחב הקשור למוטציות ב-HNF1B. מאפיינים אחרים הקשורים למוטציה זו כוללים אטרופיית לבלב (בבדיקת CT), הפרעה בהתפתחות הכליות, אי ספיקת כליות מתקדמת-לאטה, חסר מגנזיום בדם (היפומגנזמיה), רמת אמינוטרנספרזות מוגברת והפרעות באברי המין. בנוסף, חולים מסוימים מציגים פנוטיפ המתאים למחלת כליה משפחתית מסוג: familial juvenile hyperuricemic nephropathy) [31].

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 הלבלב האנדוקריני[32].

פגמים גנטיים אחרים בתאי הביתא יכולים להימצא במוטציות נקודתיות בדנ"א המיטוכונדריאלי, שנמצאו קשורות לסוכרת וחירשות. נגע זהה מופיעה בתסמונת MELAS (מחלת שריר מיטוכונדריאלית [Mitochondrial myopathy], אנצפלופתיה [Encephalopathy], חמצת חלב [Lactic acidosis] ותסמונת דמוית שבץ [Stroke-like syndrome]); עם זאת, סוכרת אינה חלק מתסמונת זאת, עובדה המרמזת שמדובר בביטוי פנוטיפי שונה של נגע גנטי זה.

הפרעות גנטיות המביאות להיעדר יכולת להפוך את פרו-אינסולין לאינסולין זוהו במספר משפחות והן מורשות בתבנית אוטוזומלית דומיננטית. ליקוי זה מביא לאי-סבילות קלה לגלוקוז. במקביל, ייצור מולקולות אינסולין מוטנטי, שבעקבותיהן נפגעת קשירת מולקולות האינסולין לקולטן, זוהו 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 הנובעים מהפרעות גנטיות בפעילות אינסולין. ההפרעות המטבוליות הקשורות למוטציות בקולטן אינסולין יכולות לנוע בין עודף אינסולין בדם (היפראינסולינמיה) והיפרגליקמיה קלה, ועד לסוכרת חמורה. חלק מהאנשים עם מוטציות אלו יכולים לסבול מהתכהות קפלים (Acanthosisnigricans). נשים יכולות לסבול מוראליזציה (virilization) ומשחלות מוגדלות וציסטיות. בעבר, התסמונת נקראה תנגודת 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 וציפורניים והיפרפלזיה של בלוטת האצטרובל. לא ניתן להדגים שינויים במבנה או בתפקוד קולטן אינסולין ועל כן נראה כי הליקוי(ים) חייב(ים) להיות במסלול האיתות שלאחר הקולטן[33,34].

מחלות של הלבלב האקסוקריני

כל תהליך ההורס את הלבלב באופן מפושט יכול להביא לסוכרת. תהליכים נרכשים כוללים דלקת לבלב, חבלה, זיהום, כריתת לבלב וסרטן הלבלב. הנזק ללבלב חייב להיות נרחב על מנת שתופיע סוכרת, פרט למקרה של אדנוקרצינומה בו גם כאשר רק חלק קטן של הלבלב מעורב היא יכולה להיות קשורה לסוכרת, מה שמציע שישנו מנגנון אחר פרט להפחתת כמות תאי הביתא. לכן במקרה של הופעה פתאומית או החמרה פתאומית של סוכרת באדם מבוגר וללא גורמים ברורים אחרים יש לשקול אפשרות של התפתחות קרצינומה של הלבלב. לייפת כיסטית (Cystic fibrosis) והמוכרומטוזיס יכולות גם הן להרוס תאי ביתא ולפגוע בהפרשת אינסולין.

בקרב חולים הסובלים ממחלה של הלבלב האקסוקריני, הסבירות לסוכרת גבוהה יותר בקרב אלה עם היסטוריה משפחתית של סוכרת מסוג 1 או 2. תצפית זו מציעה שלירידה סמויה בעתודה הלבלבית 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 ואפינפרין נוגדים את פעילות האינסולין. סוכרת יכולה להופיע כאשר ישנן כמויות עודפות של הורמונים אלה כגון באקרומגליה (acromegaly), תסמונת קושינג (Cushing) עקב מחלה

של יותרת המוח, יותרת הכליה או מחמת טיפול באמצעות גלוקוקורטיקואידים, בגלוקגונומה או בפאוכרומוציטומה. הסוכרת מופיעה לרוב באנשים עם פגיעה קודמת בהפרשת אינסולין, וההיפרגליקמיה בחלק מהמקרים כאשר עודף ההורמון נעלם[35-37].

סוכרת מושרית-תרופות

תרופות רבות יכולות לפגוע בסבילות גלוקוז דרך הפחתת הפרשת אינסולין, חיזוק תנגודת אינסולין או הגברת יצור גלוקוז בכבד. התרופות הנפוצות יותר כוללות גלוקוקורטיקואידים, גלולות למניעת הריון, תרופות לטיפול ביתר לחץ דם כגון חוסמי ביתא, משתנים מקבוצת התיאזידים וקלונידין, תרופות להפחתת כולסטרול כגון סטטינים וחומצה ניקוטינית. תרופות אחרות כוללות תרופות נוגדות דחיית שתל כגון: טקרולימוס וציקלוספורין, מעכבי פרוטאזה המשמשים לטיפול בנגיף הכשל החיסוני האנושי (HIV), תרופות אנטיפסיכוטיות לא-טיפוסיות כגון קלוזפין ואולנזפין, מסייעים (אגוניסטים) של הורמון משחרר גונדוטרופין (Gonadotropin releasing hormone) ופנטמידין[38].

זיהומים

נגיפים מסוימים קושרו להרס תאי ביתא. סוכרת מופיעה בחולי אדמת מולדת, על אף שלמרבית חולים אלה יש HLA וסמנים חיסוניים האופייניים לסוכרת מסוג 1.בדיקה קפדנית שלאחר המוות לא מצאה עדות כל שהיא לזיהום חריף או מתמיד על ידי נגיף קוקסקי (Coxsackie), אפשטין-באר (Epstein-Barr), חזרת (mumps) או ציטומגלווירוס (cytomegalovirus) ברקמת הלבלב של 75 חולים שנפטרו מספר שבועות לאחר שפיתחו סוכרת מסוג 1. זיהום כרוני בנגיף דלקת כבד C קושר להיארעות מוגברת של סוכרת, אולם אין ודאות שמדובר בקשר סיבתי.

צורות לא שכיחות של סוכרת מתווכת-חיסון

תסמונת האיש הנוקשה (Stiff-man syndrome) היא הפרעה אוטואימונית של מערכת העצבים המרכזית המאופיינת בנוקשות שרירי השלד הצירי (אקסיאלי) עם עוויתות כואבות. לרוב לחולים כייל גבוה של נוגדנים עצמיים כנגד GAD וכשליש מבניהם מפתחים סוכרת[39].

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 נוגדניים (אנטגוניסטים) ולהביא להיפו- או להיפרגליקמיה. כמו במצבים אחרים של תנגודת אינסולין קיצונית, חולים עם נוגדנים כנגד קולטן אינסולין סובלים פעמים רבות מהתכהות קפלים (Acanthosisnigricans). בעבר נקראה תסמונת זו תנגודת אינסולין סוג B (type B insulin resistance)[40].

תסמונות גנטיות אחרות הקשורות לעתים לסוכרת

תסמונות גנטיות רבות מלוות בהיארעות מוגברת של סוכרת. ביניהן נכללות התסמונות כרומוזומליות על שם דאון (Down), קליינפלטר (Klinefelter) וטרנר (Turner). תסמונת וולפרם (Wolfram) היא הפרעה אוטוזומלית רצסיבית המאופיינת בסוכרת חסרת-אינסולין והיעדר תאי ביתא באוטופסיה. ביטויים נוספים כוללים diabetes insipidus, hypogonadism דלדול עצב הראיה וחירשות 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 מהשליה במהלך ההריון (לדוגמה אסטרוגן, פרולקטין, human chorionic Gonadotropin, קורטיזול ופרוגסטרון) והן "מגורמים סביבתיים" כגון: עלייה באגירת השומן, ירידה בפעילות הגופנית ועלייה בצריכה הקלורית, באם מופיעים לעתים קרובות במהלך ההריון. כאשר הלבלב אינו יכול לענות על דרישה מוגברת זו לאינסולין מתפתחת סוכרת. מוערך שבכ-7% מכלל ההריונות (14%-1%, כתלות באוכלוסייה הנבדקת) מתפתחת סוכרת הריונית, לרוב במהלך הטרימסטר השני או השלישי.

השלכות טיפוליות הנובעות מאבחון סוג הסוכרת

הטיפול בסוכרת בנקודת זמן זו הנו סוג של אומנות, כיוון שחסרים לנו הכלים לבדוק בצורה מדויקת במרפאה את רמת התנגודת לאינסולין או את יכולת ההפרשה שנותרה בתאי הביתא. תנגודת לאינסולין יכולה להשתנות לאורך זמן, בהינתן

שינויים בעקה החימצונית, מחלה, תרופות, רמת הפעילות הגופנית או משקל. התפקוד ההפרשתי יכול להשתנות גם הוא, כאשר הרעילות מגלוקוז מטופלת, או כפי שלמדנו מה-UKPDS, עצם חלוף הזמן מוביל לירידה בתפקוד תאי ביתא.

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 הסולפנילאוריאה, המאיצה את הירידה בתפקוד תאי ביתא[41]. דוגמה נוספת לחשיבות האבחנה הנכונה היא חולי MODY, אשר גם הם פעמים רבות מסווגים בטעות כסובלים מסוכרת מסוג 2. חולים עם מוטציה בגן לגלוקוקינאז, לדוגמה, יכולים להיות מטופלים פעמים רבות בעזרת שינויי תזונה בלבד. דוגמה נוספת אפשר למצוא בחולי דלקת לבלב כרונית המפתחים סוכרת כסיבוך. 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 מדובר בסוכרת מסוג 1 או סוכרת מסוג 2. בין הסמנים שנתן להיעזר בהם לצורך בצוע האבחנה הם: משקלו של החולה, גילו, נוכחות מרכיבים אחרים שלהתסמונת המטבולית, סיפור משפחתי של מחלת סוכרת - גיל הופעתה והטיפול בה, נוכחות נוגדנים, סיפור אישי או משפחתי של מחלות אוטואימוניות, רמות C-peptide ועוד. אולם למרות כל הנ"ל ישנם חולים שהאבחנה בין סוכרת מסוג 1 ל-2 עדיין נשאר לוט 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 אינטנסיבי באינסולין, ללא קשר לאבחנתם.

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

ד"ר מריאלה גלאנט, DMC – Diabetes Medical Center, תל אביב

ד"ר עופרי מוסנזון, היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים וקופ"ח מאוחדת, מחוז ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus.American Diabetes Association.Diabetes Care. 2014;37Suppl 1:S81-90.
2. DIAMONDProject group. Inceidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Medicine 2006; 23: 857-66.
3. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet 2008; 371: 1777-82
4. Marian Rewers. Challenges in Diagnosisng type 1 diabetes in different populations. Diabetes Metabolism Journal 2012; 36:90-97.
5. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Rev EndocrMetabDisord. 2003;4(3):233.
6. 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.
7. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M, Ehrnström BO, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Fors-blomC,Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. J ClinEndocrinolMetab. 2000 Mar;85(3):1255-60.
8. Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler 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.
9. 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 2diabetes. 2008 May;57(5):1433-7.
10. Hillman M, Törn 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 Nov;47(11):1984-9.
11. 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.
12. vanDeutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. Diabet Med.2008;25:117–125.
13. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention.Diabetes Care 2001; 24 : 1460–1467.
14. 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.
15. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF et al . Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). Diabetologia 2005;48: 695–702.
16. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. J ClinEndocrinolMetab. 2009;94:4635–4644.
17. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, Isaacs SD, Palmer JP, Gaur LK, Nepom GT, Clark WS, Mixon PS, Kitabchi AE . Immuno-genetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 1999;22(9):151

18. 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.
19. 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 ClinEndocrinolMetab. 2003;88(11):5090
20. Sullivan PW, Morrato 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.
21. Feig DS, Zinman B, Wang X, HuxJE.Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. CMAJ. 2008;179(3):229.
22. 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.
23. 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
24. Leif Groop and ValeriyaLyssenko. Genes and type 2 diabetes mellitus. CURRENT DIABETES REPORTS .Volume 8, Number 3 (2008), 192-197.
25. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). BMJ 2011; 343:d6044
26. 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
27. Velho G, BlanchéH, Vaxillaire M, Bellanné-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, Passa P, Deschamps I, Robert JJ, Weber IT, Marotta D, Pilkis SJ, Lipkind GM, Bell GI, FroguelP.Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. Diabetologia. 1997;40(2):217.
28. 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
29. Hart AW, Baeza N, Apelqvist A, EdlundH . Attenuation of FGF signalling in mouse beta-cells leads to diabetes. Nature. 2000;408(6814):864.
30. 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.
31. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufils S, Wilhelm JM, Boitard C, Noël LH, Velho G, Timsit J. Ann Intern Med. 2004;140(7):510.
32. Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, Steingrimsson 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
33. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosisnigricans. Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med. 1976;294(14):739.
34. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, GordenP.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.
35. 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.
36. Wermers RA, Fatourechi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic featurein 21 patients. Medicine (Baltimore). 1996;75(2):53.
37. Stenström G, Sjöström L, Smith U Diabetes mellitus in phaeochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma..ActaEndocrinol (Copenh). 1984;106(4):511.
38. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA. 2001;286(16):1945
39. 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
40. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes. 1992;41(11):1473.
41. 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

חחשוב לזכור – סיווג סוכרת

1. לאבחון סוג הסוכרת יכולה להיות השפעה מהותית על הטיפול ולכן יש חשיבות לאבחון נכון.
2. כ-95%-90% מחולי סוכרת סובלים מסוכרת מסוג 2, כ-5% מסוכרת מסוג 1 ואחוזים בודדים סובלים מסוגים נדירים אחרים.
3. בכ-90% מחולי סוכרת מסוג a1 ניתן למצוא נוגדנים באבחנה (GADA, IA-2A, IAA, ZnT8A) למספר הנוגדנים, סוג הנוגדנים ולרמתם יש משמעות פרוגנוסטית.
4. הקרטריונים לאבחנה של "סוכרת אוטו-אימונית 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 איבחונם.
5. חשוב לאבחן חולי LADA מכיוון שטיפול בסולפנילאוריאה עלול להחיש את החמרת מחלתם, ולכן מומלץ להמנע מטפול בסולפנילאוריאה בחולים אלה.
6. אבחון גנטי בתחום הסוכרת דרוש בדרך כלל רק בעת חשד לקיומה של תסמונת מונוגנית יחודית.
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), ונגרמות מפגיעה גנטית יחודית בהפרשת האינסולין.
8. חולים הלוקים ב-MODY1 מגיבים בד"כ לטיפול בסולפנילאוריאה אך לעתים נזקקים לטיפול באינסולין. חולים הלוקים ב-MODY2 לעתים קרובות לא נזקקים לטיפול תרופתי כלל ובד"כ לא סובלים מסיבוכי סוכרת.
9. כאשר עולה הספק בקשר לאבחנת סוג הסוכרת אצל חולה מסוים יש להיעזר בגילו 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.
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.

הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת

ד"ר אורלי טמיר

סוכרת היא מחלה כרונית נפוצה באוכלוסייה ושכיחותה הולכת וגוברת בעשורים האחרונים במדינות מתפתחות ומפותחות כאחד[1]. היקף התחלואה והתמותה הקשורים בסוכרת, כמו גם כניסתן של טכנולוגיות חדשות לטיפול השוטף ושינויים בניהול הטיפול במחלה, מלווים 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), בסוף שנת 2013 עמדה ההוצאה על שירותי בריאות בגין מחלת הסוכרת ברחבי העולם על כ-548 מיליארד דולר, שהם כ-11% מכלל ההוצאה העולמית על בריאות לשנת זו. בקרב 90% מהמדינות, ההוצאה על סוכרת היוותה 5%-18% מכלל ההוצאה על בריאות. בהשוואה להערכה הקודמת שביצע אירגון זה, לפיה בשנת 2010 ההוצאה נאמדה ב-376 מיליארד דולר לפחות[2], מדובר בעלייה של 46% בתוך 3 שנים בלבד.

התחזית לשנת 2035, בהתחשב בשינויים הצפויים בדמוגרפיה ובעיור, היא גידול של 55% בשכיחות מחלת הסוכרת ועלייה של כ-35% בהוצאות[1]. הוצאות אלו מתייחסות לכלל הטיפול הרפואי בסוכרת, ללא קשר לגורם הממן.

מרכיבי עלות מחלת הסוכרת

מרכיבי עלות מחלת הסוכרת משתייכים לשתי קבוצות מרכזיות[3,4]: 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. 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 וגימלה 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 1997[5] ל-245 מיליארד דולר בשנת 2012[3]. מתוך סך עלות המחלה, היקף העלויות הישירות עלה באותן שנים מ-45%[5] ל-72%[3], 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, עלייה בצריכה של שירותים ושינויים דמוגרפיים. חלוקת הרכב העלות הישירה של מחלת הסוכרת בארה"ב בשנים 2002, 2007, 2012 מוצגת בתרשים 1.

הוצאה על תרופות

בעבודה שבוצעה בנורבגיה נמצא שכשליש מסך עלות המחלה לשנת 2005 הוא בגין הוצאה על תרופות, אשר מהווה 43% בקירוב מהעלויות הישירות בלבד[4]. באוסטרליה, אחוז ההוצאה על תרופות בשנים 2008/9 עמד על 33% מהעלויות הישירות של המחלה. באירלנד אחוז זה נמצא נמוך יותר, 25% מהעלויות הישירות[8] ודומה להוצאה במדינות מערביות אחרות בהן ארה"ב, 25%[3] ואנגליה 23%[9]. חשוב לציין כי 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 Sevices) באנגליה לתקופה של 8 שנים בין 2004/5 ל-2013/14, מוצגות מגמות ברישום וניפוק תרופות לסוכרת הכלולות ברשימת התרופות המאושרות במימון ציבורי[10]. לפי דו"ח זה, לאורך כל התקופה המדווחת חלה עלייה של 56% בהוצאה על תרופות, מ-514 מיליון ליש"ט בשנת 2004/5 ל-803 מיליון ליש"ט בשנת 2013/14. עלייה זו נובעת מעלייה אבסולוטית במספר המרשמים ומבטאת את מחירם היחסית גבוה של אנאלוגים של אינסולין ותרופות ממשפחת האינקרטינים, אשר אימוצן התרחב לאורך תקופת השנים הללו. בנוסף, נתונים בדו"ח מדגימים עלייה פי 2.2 בהוצאה על מרשמים למטפורמין לאורך כל התקופה המדווחת. עלייה משמעותית זו משקפת עלייה בשכיחות המחלה וכן הטמעה של המלצות המכון הלאומי באנגליה

לבריאות ולמצויינות 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 נובעות מסיבוכי המחלה הכרוניים[3,11]. בעבודה שבוצעה באירלנד נמצא שעלויות הטיפול בחולי סוכרת עם סיבוכים מיקרו ומאקרווסקולריים גבוהות פי 1.8 ופי 2.9, בהתאמה, לעומת חולי סוכרת ללא סיבוכים. סיבוכים מיקרווסקולריים כוללים פגיעה בראייה, בתפקוד הכליות ובתחושה העצבית ואילו סיבוכים מאקרווסקולריים כוללים שבץ מוח והתקף לב. עוד נמצא כי הופעת סיבוכים מיקרו ומאקרווסקולריים גם יחד מעלה פי 3.8 את עלות הטיפול בחולי הסוכרת[8]. הסיבוך בעל המשקל הגבוה ביותר בהוצאות הכספיות הישירות והעקיפות בסוכרת הוא מחלה קרדיווסקולרית, וזאת בשל ההוצאות הגבוהות הכרוכות בטיפול הרפואי במחלה קרדיווסקולרית ובשל נכות הגורמת לפגיעה ביצרנות, בעיקר בגין העדרויות מהעבודה ובשל תמותה מוקדמת[12].

אשפוזים

אשפוז בבית חולים הוא מרכיב בטיפול הרפואי הכרוך בעלות גבוהה יחסית. נתונים מארה"ב מצביעים על כך שתוך 5 שנים, בין השנים 2002–2007, חלה עלייה של כ-50% במספר ימי האשפוז של חולי סוכרת, ל-24.3 מיליון ימים[7]. מלבד העלייה במספר הכולל של ימי האשפוז, משך האשפוז בבית חולים של חולה סוכרת הוא, על-פי רוב, ממושך יותר, וזאת בעיקר בשל סיבוכיה הכרוניים של המחלה. מנתונים שנאספו במדינות רבות עולה שאשפוז מהווה את המרכיב המרכזי של העלויות בגין סוכרת - כשליש עד שני שליש בקירוב מהעלויות הישירות של המחלה[3,5-9].

עלויות עקיפות

העלויות העקיפות של מחלת הסוכרת לרוב אינן מורגשות במערכת הבריאות כי אם במערכות סוציאליות אחרות. עלויות אלו מתייחסות בעיקר לפגיעה בפריון בשל העדרויות מהעבודה ונכות. מסקירה של מחקרים שונים עולה שהעלויות העקיפות מהוות 64%–25% מסך עלות המחלה[13].

בארה"ב, העלויות העקיפות לשנת 2012 הוערכו בכ-69 מיליארד דולר, סכום המהווה 28% מתוך סך העלויות הקשורות בסוכרת (עלויות ישירות ועקיפות)[3]. נתון דומה, אם כי מעט נמוך יותר (24%), התקבל מנורבגיה לגבי שנת 2005[4].

העלויות העקיפות של מחלת הסוכרת כוללות גם הפסד שנגרם לחברה בגין תמותה מוקדמת. להערכת הפדרציה הבין-לאומית לסוכרת, בשנת 2013 נפטרו מסוכרת כ-5.1 מיליון איש ברחבי העולם[1]. הערכה זו היא כנראה תת-אומדן, שכן לא קיימת אחידות בדיווח לגבי סיבת מוות ועל כן יתכן ובחישוב לא נכללו חולי סוכרת שמותם נגרם מסיבוכים של המחלה.

נתונים מישראל

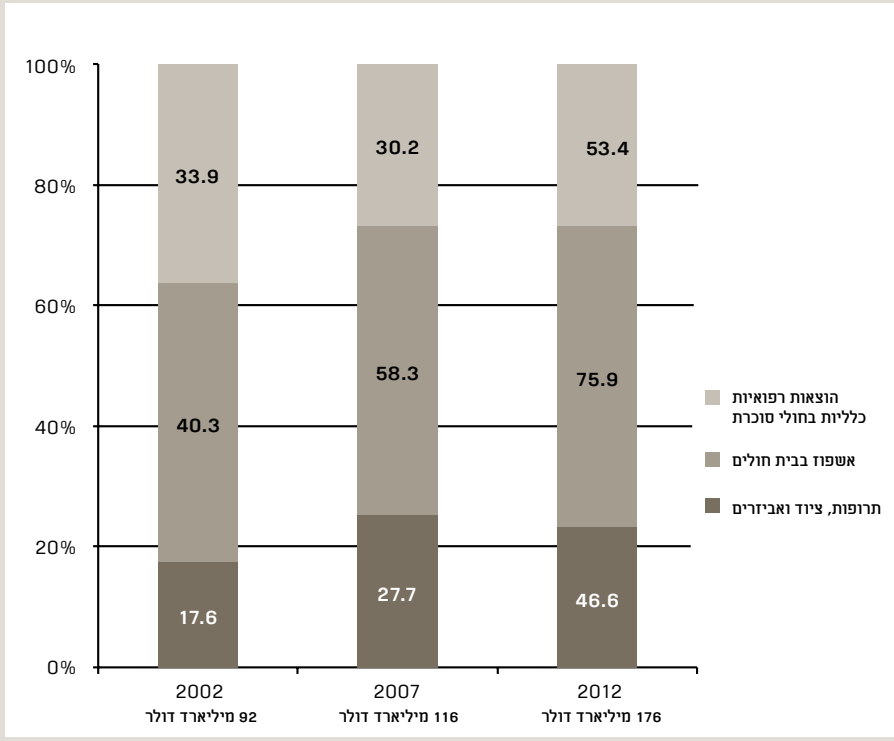
בשנים האחרונות מדורגת מחלת הסוכרת בישראל כסיבת המוות השלישית והיא הגורם ל-7%–6% לפחות מכלל הפטירות מדי שנה מסוף שנות ה-90 ואילך[14]. פירוט סיבות המוות העיקריות לשנים 2010–2000 מופיע בתרשים מספר 2.

מסקר הבריאות הלאומי שביצע המרכז הישראלי לבקרת מחלות בשנים 2008–2007 בקרב האוכלוסייה הבוגרת במדינה עולה כי צריכת שירותי בריאות בקרב חולי סוכרת היא פי 2 מאשר באוכלוסייה ללא סוכרת. הבדל זה בא לידי ביטוי במספר הביקורים אצל רופא, ביקורים בחדר מיון ואשפוזים בבית חולים[15]. נתון זה דומה להערכות מארה"ב[3,16].

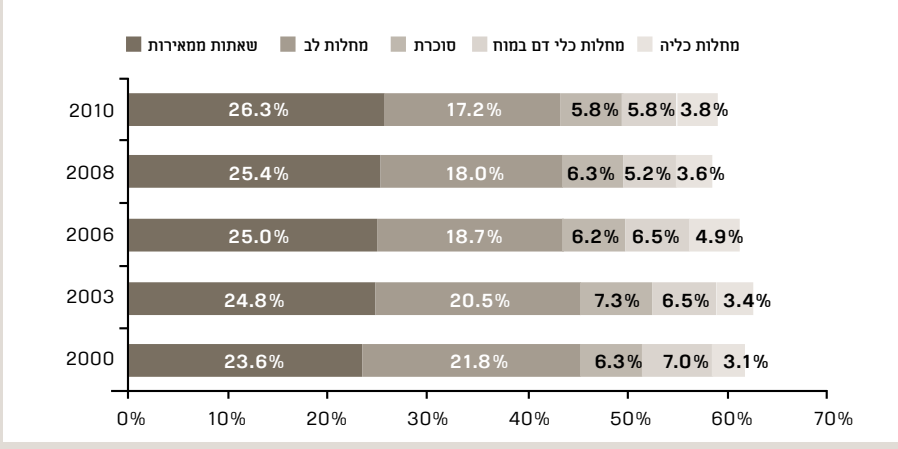
מבחינת עלויות, במחקר שבוצע במכבי שירותי בריאות על אוכלוסיית חולי הסוכרת מבוטחי הקופה בשנים 2001–1999 נבחנו ההוצאות על כלל האשפוזים, ביקורים אצל הרופא המטפל, ביקורים אצל רופא מומחה, טיפולים תרופתיים וטיפולים על-ידי אחות[17]. בהשוואת ההוצאות הישירות על חולה סוכרת להוצאה הממוצעת על מבוטח באותה קבוצת גיל ומין ללא סוכרת, נמצא כי אלו גבוהות בכ-53% בממוצע. בהטלה (אקסטרפולציה) לכלל חולי הסוכרת בישראל, כלל עלות הטיפול הרפואי בשנת 2001 הגיע לכדי 12.4% מתקציב קופות החולים, כאשר העלויות המיוחסות לטיפול במחלת הסוכרת עצמה הוערכו ב-6.9%.

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

תרשים 1. מרכיבי העלות הישירה של מחלת הסוכרת בארה"ב בשנים 2002, 2007, 2012 (מיליארדי דולר)[3,6,7]



תרשים 2. סיבות המוות המובילות בישראל 2000–2010 (אחוז מסה"כ הפטירות באוכלוסייה)



לקוח מתוך: "סיבות מוות מובילות בישראל 2000–2010", משרד הבריאות
www.health.gov.il/UnitsOffice/HR/ITandINFO/info/Pages/death.aspx

הלאומי לבקרת מחלות, עולה כי בין השנים 1990 ל-2010 נצפתה עלייה פי 3 במספר החולים החדשים בטיפול בדיאליזה בגלל מחלת הסוכרת, המהווה עלייה של 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%, המהווים עלייה של 271%[18]. עדות להכרה בעלויות הגבוהות הכרוכות בטיפול בדיאליזה ניתן לראות בקביעת אי-ספיקת כליות סופנית כאחת מה"מחלות הקשות" המתוקצבות 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.
בין כל עלויות הטיפול במחלת הסוכרת, נושא גם הפרט עצמו 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[19]. תקרת התשלום היא חודשית ומשתנה בין קופות החולים השונות, בהתאם לתוכנית הגבייה שאושרה לכל קופה על-ידי משרד הבריאות. נכון לשנת 2013, תקרה זו עומדת על 336–277 ש"ח לחודש[20]. חשוב לציין כי לחולים כרוניים מעל גיל פרישה המקבלים גמלת הבטחת הכנסה יש תקרה הנמוכה ב-50% מהתקרה הרגילה עבור חולה כרוני[20].
השתתפות עצמית מונהגת גם עבור שירותי בריאות אחרים, כגון ייעוץ על-ידי דיאטנית או ביקור אצל רופא מקצועי, ותשלום זה מתבצע מדי רבעון[19]. על אף שקיימת תקרת תשלומים, ממצאים מעבודות שונות מצביעים על כך שהתשלומים הללו מכבידים מאד על חולים ממעמד חברתי-כלכלי נמוך. לדוגמה, מהסקר החברתי שביצעה הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה לשנת 2007 עולה כי 15.6% מהמשיבים שנזקקו לתרופות ויתרו על רכישתן מסיבות כלכליות. שיעור זה שונה בין קבוצות האוכלוסייה, למשל 11.1% מהיהודים לעומת 43.2% מהערבים[21]. בסקר אוכלוסייה שבוצע בשנת 2012 נמצא כי מתוך 12% המרואיינים שויתרו בגלל התשלום על טיפול רפואי בקופת החולים או על תרופת מרשם או על שניהם, 20% היו בקרב בעלי הכנסה בחמישון התחתון ו-17% בקרב חולים כרוניים[22]. נתונים אלה מחייבים תשומת לב יתרה בפרט לאור נתונים מתוכנית מדדי האיכות לרפואת הקהילה בישראל[23], המראים ששיעור חולי הסוכרת בקרב מבוטחים ממעמד חברתי-כלכלי נמוך היה גבוה פי 5 משיעור החולים בקרב יתר המבוטחים. בדומה, שיעור הלא-מאוזנים, כפי שמתבטא בערך מדד ההמוגלובין המסוכרר, בקרב אוכלוסייה זו היה גבוה ביחס ליתר המבוטחים.
בעבודה אחרת נמצא שההוצאות על תרופות מטילות נטל משמעותי על משפחות רבות של מעוטי הכנסה ושל קשישים[24], אלו קבוצות ששיעור חולי הסוכרת בקרבן הוא גבוה במיוחד. נוסף על כך, יש לציין כי בישראל ההוצאה הפרטית על בריאות גדלה עם השנים[25] ומהווה נטל גובר על האוכלוסייה. כך, בשנת 2013, המימון הפרטי עמד על 40% מכלל ההוצאה הלאומית לבריאות בשנה זו[26].

סיכום

סוכרת היא מחלה כרונית מורכבת, ויקרה לטיפול. לאור הצפי כי בשנת 2030 יגיע מספר מקרי הסוכרת בישראל לכ-1.2 מליון חולים, שיהוו כ-12.5% מכלל תושבי המדינה באותה העת[15], נדרשים מאמצים להפחית את המחיר שגובה המחלה הן מהחולה הבודד והן מהמשק ומהחברה.

ד"ר אורלי טנייר, היחידה לסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition (2013). Available at: http://www.idf.org/diabetesatlas
2. Zhang P, Zhang X, Brown J et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res ClinPract 2010; 87(3):293-301.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. Diabetes Care 2013; 36(4):1033-1046.
4. Solli O, Jenssen T, Kristiansen IS. Diabetes: cost of illness in Norway. BMC EnocrDisord 2010;10:15.
5. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. Diabetes Care 1998; 21(2):296-309.
6. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. Diabetes Care 2003; 26(2):917-932.
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care 2008; 31(3):596-615.
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. Kanavos, van den Aardweg and Schurer: Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. London School of Economics, Jan 2012.
10. Health and Social Care Information Center. Prescribing for diabetes: England 2005-6 to 2013-14. 12 August 2014. Available

at: http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB14681/pres-diab-eng-200506-201314-rep.pdf
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, Lindgrent 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. גולדברגר נ, אבורבה מ, חקלאי צ. סיבות מוות מובילות בישראל, 2000–2009. תחום מידע, חטיבת המידע, משרד הבריאות. יוני 2012.
15. יפרח א, פלד ת, שוחט ת. סוכרת בישראל – תמונת מצב. מדיסין סוכרת, 2010 ;8: 6–9
16. 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.
17. Chodick G, Heymann AD, Wood F, Kokia E. The direct medical cost of diabetes in Israel. Eur J Health Econom 2005;6:166-71.
18. טיפול כלייתי חליפי בישראל, 1990–2010. המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, פרסום מס' 350, תל השומר;2012
19. חוזר סמנכ"ל לפיקוח על קופות החולים ושירותי בריאות נוספים מספר 13/2011: "הגדרת מחלה כרונית לצורך תקרה עבור רכישת תרופות לחולים כרוניים – עידכון. פורסם בתאריך 15 בנובמבר 2011
20. חוזר סמנכ"ל לפיקוח על קופות החולים ושירותי בריאות נוספים מספר 4/2013: "עידכון תשלומים בעד שירותי בריאות ותרופות לשנת 2013". פורסם בתאריך 3 ביולי 2013.
21. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה. לוח 7.7: בני 20 ומעלה, לפי ויתור מסיבות כלכליות על צריכה של מוצרים ושירותים נבחרים ב–12 החודשים האחרונים, ולפי תכונות נבחרות. שנתון סטטיסטי לישראל 2009.
22. ברמלי–גרינברג ש, מדינה–הרטום ת. תמצית ממצאי הסקר התשיעי העוקב אחר דעת הציבור על רמת השירות ותפקיד מערכת הבריאו. מאיירס–ג'וינט–מכון ברוקדייל, 2013.
23. Quality indicators for community health care in Israel. Report to the public: 2008-2010. Israel Ministry of Health, 2011
24. ברמלי–גרינברג ש, רוזן ב, וד פ. משקי בית, קופות חולים והוצאות על תרופות. ג'וינט–מכון ברוקדייל, אפריל 2003.
25. הוצאה לאומית לבריאות לפי גורם ממקן. בריאות בישראל 2010. תחום מידע, משרד הבריאות. אוגוסט 2011.
26. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה. הודעה לעיתונות: ההוצאה הלאומית לבריאות 2013. הודעה 220/2014 מתאריך 20.8.2014
http://www.cbs.gov.il/reader/newhodaot/hodaa_template.html?hodaa=201408220

חשוב לזכור – הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת

1. היקף התחלואה והתמותה הקשורות 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 לשנת 2013 על שירותי בריאות בגין מחלת הסוכרת הוא 548 מיליארד דולר לפחות, שהם 11% מכלל ההוצאה העולמית לבריאות בשנה זו.
3. במדינות מפותחות ובמדינות מתפתחות, כרבע עד מחצית מסך העלויות הישירות לטיפול בסוכרת נובעות מסיבוכי המחלה הכרוניים.
4. עלויות עקיפות של מחלת הסוכרת, המתייחסות בעיקר לפגיעה ביצרנות בשל היעדרויות מהעבודה, נכות וכן תמותה מוקדמת, מהוות רבע עד שני שליש מסך עלות המחלה.
5. בישראל, כלל עלויות הטיפול בחולי סוכרת עומד על כ-12% מתקציב קופות החולים.

אבחון סוכרת – עבר והווה

ד"ר דרור קנטרל, פרופ' מיכה רפופורט

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% בצרוף לתסמינים אופייניים לסוכרת ו/או רמות סוכר מוגברות בצום ו/או שעתיים לאחר העמסת סוכר סטנדרטית (טבלה 1)[1,2].

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[1,2,3,4] 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 העדויות האפידמיולוגיות ולאחר שהושגה במרבית המעבדות אחידות קבילה בשיטות הבדיקה ובערכי הייחוס, המליצה ועדת מומחים בינלאומית על שימוש בהמוגלובין המסוכרר לאבחון סוכרת בערך סף של $\geq 6.5\%$[1,2]. קביעה זו כרוכה במספר הגבלות שהעיקריות שבהן הן עמידה במבחני איכות שנקבעו מראש ושימוש בערכי כיול 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 לערכו[2].

להמוגלובין מסוכרר מספר יתרונות על FPG, כולל העדר צורך בצום, מיעוט יחסי של שונות בתוצאות עקב עמידות הדגימה הנבדקת וכמובן ביטוי של רמות סוכר ממוצעות לאורך זמן[1,2,5].

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 חיי הכדורית האדומה (כולל מצבים בהם המוגלובין נמצא עדיין בטווח התקין), הריון, המוגלובינופתיות מגוונות המשנות את הקשר בין המוגלובין לסוכר, אי ספיקת כליות, מצבים חדים בהן השוני בסוכר אינו משתקף בשינוי ערך ההמוגלובין המסוכרר כמו הופעה של סוכרת חדשה,ושונות במין הנבדק ובמוצא אתני[1,2,5,6,7,8,9]. 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. הערך התאמה בין המדדים השונים יכול להיות ניכר ביותר ובמיוחד באוכלוסיות מסוימות ובמצבים שכיחים למדי שהוזכרו קודם. ברור לכן שהוספת מדד ההמוגלובין המסוכרר לקבוצת המדדים האבחנתיים המקובלים אינה מייתרת את המדדים האחרים. יש לנהוג בשיקול דעת בכל מקרה בהתאם למצב הייחודי של חולה ולהתאים אליו את המדד האבחנתי הנדרש.

טבלה 1. קריטריוני אבחון סוכרת

בדיקה	ערכים
HbA1c	≤ 6.5% הבדיקה צריכה להיות מבוצעת במעבדה המשתמשת בשיטת NGSP ואחידה לפי מבחן DCCT
FPG	≤ 126 מ"ג/דל צום מוגדר כהעדר צריכה קלורית של 8 שעות לפחות
שעתיים אחרי OGTT	≤ 200 מ"ג/דל העמסת סוכר לפי הנחיות WHO, למתן 75 גר' סוכר או שווה ערך לו
בדיקת סוכר אקראית	≤ 200 מ"ג/דל בנוסף לקליניקה קלאסית של היפרגליקמיה

אבחנה לפי 3 הקריטריונים הראשונים מצריכה ערך חריג בשתי בדיקות עוקבות

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

יתרונות	חסרונות
יותר סטנדרטיזציה ובהתאמה למחקרי DCCT, UKPDS	זמינות ירודה בארצות מסוימות
מראה 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 אנאליטית	רגישות אבחנתית 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 בהסתמנות חריפה כמו סוכרת סוג 1

טבלה 3. קטגוריות סיכון מוגבר לסוכרת על סמך בדיקות סוכר

קטגוריה	בדיקה	ערכים
קדם סוכרת	Hb A1c	5.7-6.4%
Impaired fasting glucose	FPG	100-125 מ"ג/דל
Impaired glucose tolerance	שעתיים אחרי OGTT של 75 גרם גלוקוז	140-199 מ"ג/דל

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

שימוש בערך המוגלובין מסוכרר בסיקור אוכלוסיות בסיכון

בנוסף להכנסתו כמדד אבחנתי לסוכרת, המוגלובין מסוכרר משמש במצבי קדם סוכרת[1,2,10]. 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 נבחר טווח ערכי המוגלובין מסוכרר של 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, בדומה לנהוג במקרי ה-IFG (Impaired Fasting Glucose) ו-IGT (Impaired Glucose Tolerance), ערך המוגלובין מסוכרר HbA1c 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 חביונית משמעותית ולאורכה מצויים גורמי סיכון רבים. 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 ≥ 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.
4. לאבחון סוכרת או הערכת סיכון לסוכרת מספיקה כל אחת מהבדיקות להלן המוגלובין מסוכרר = HbA1c, FPG או העמסת סוכר (75 גר').

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 (≤140/90) או קבלת טיפול נוגד יתר ל"ד).
- רמת HDL נמוכה מ-35 מ"ג/דל ו/או טריגליצרידים מעל 250 מ"ג/דל.
- נשים עם תסמונת שחלות פוליציסטיות.
- המוגלובין מסוכרר ≥ 5.7%, או מצב IFG, IGT בבדיקות קודמות.
- מצבים קליניים אחרים הקשורים לעמידות לאינסולין.
- היסטוריה של תחלואה קרדיווסקולרית.

קבוצה א-תסמינית נוספת היא מתבגרים וילדים. היארעות סוכרת מסוג 2 במתבגרים גדלה משמעותית בעשור האחרון, במיוחד באוכלוסיות מיעוטים[11,12]. בדומה להמלצות במבוגרים, ילדים ומתבגרים זקוקים 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 מתאימה רב תחומית 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

השינוי העולמי והוספת ערכי סף של HbA1c המוגלובין המסוכרר למדדים האבחנתיים של סוכרת וקדם סוכרת לא פסחו על ישראל. בחינה ראשונית הראתה שוני ניכר ביותר בשיטות הבדיקה, שיטות הכיול, טווח הערכים וערכי הייחוס בין המרכזים הרפואיים השונים וקופות החולים. דיון מקדמי שנעשה 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' רפופורט שכללה את נציגי כל קופות החולים ונציגי משרד הבריאות. הושגה הסכמה כללית שבאה לידי ביטוי בחוזר מחייב מטעם מנכ"ל משרד הבריאות באשר לשיטות הבדיקה הראויות וצורת הכיול והוחלט על אימוץ ערכי הייחוס וערכי הסף של האגודה האמריקאית לסוכרת המקובלים בעולם כולו. ערכים אלה מקובלים על דעת כל הגופים הרלוונטיים גם בישראל, החל משנת 2011.

ד"ר דרור קנטרל, פרופ' מיכה רפופורט, מחלקה פנימית ג' והשרות לסוכרת, מרכז רפואי 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, Hanson 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.
5. 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-crinolMetab 2010;95: 2832-2835.
6. Zhang X, Gregg EW , Williamson DF, et al. A1c level and future risk of diabetes : a systemic review. Diabetes care 2010;33: 1665-1673.
7. ZiemerDC ,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.
8. EngelgauNM , Narayan KM , Herman WH. Screening for type 2 diabetes. Diabetes care 2000;23: 1563-1580.
9. JiCheol 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.
10. Eric SK, Stephen LA. Using haemoglobinA1c to diagnose type 2 diabetes or to identify people at high risk of diabetes. BMJ 2014;348: g2867.
11. 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.
12. Liese AD, D'Agostino RB Jr, HammanRF , 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 המוגלנופתיות, מטופלי דיאלזה, 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 באוכלוסייה וניתן לאבחן אותם ע"י שימוש בערכים אבחנתיים מותאמים. אוכלוסיית הסובלים ממצבים מקדמי סוכרת קבוצת היא מטרה חשובה לפעולות מניעה משמעותיות.
8. סכרת מסוג 2 וקדם סוכרת הפכו שכיחים בקרב ילדים ומתבגרים בעולם ויש לגלות ערנות לגורמי הסיכון הייחודיים לשכבת גיל זו ולאבחון וטיפול מהירים.

התסמונת המטבולית וטרום סוכרת

ד"ר ברוך יצחק

עפ"י הגדרות ה-ATP III תסמונת מטבולית מוגדרת כאשר מתקיימים לפחות שלושה מחמשת הקריטריונים הבאים[1]:

1. סוכר בצום מעל 100 מ"ג/ד"ל, או נטילת טיפול תרופתי לסוכרת.
2. השמנה בטנית המוגדרת כהיקף מותניים מעל 88 ס"מ בנשים ומעל 102 ס"מ בגברים.
3. רמות טריגליצרידים בדם מעל 150 מ"ג/ד"ל או נטילת טיפול תרופתי להורדת רמות הטריגליצרידים.
4. רמות HDL פחות מ-40 מ"ג/ד"ל בגברים או פחות מ-50 מ"ג/ד"ל בנשים.
5. לחץ דם מעל 130/85 או נטילת טיפול תרופתי ליתר לחץ דם.

אנשים הסובלים מתסמונת מטבולית הינם בעלי סיכון גבוה פי שניים לפתח מחלת לב כלילית וסיכון מוגבר פי חמשה לפתח סוכרת בהשוואה לאנשים ללא תסמונת מטבולית. הפתופיזיולוגיה של סיבוכים קרדיווסקולריים באנשים הסובלים מהתסמונת המטבולית כוללת את המצב הטרום דלקתי, המתבטא ברמה גבוהה של C reactive protein. כתוצאה מהשמנת יתר רקמת השומן, בעיקר השומן הבטני, משחררת ציטוקינים דלקתיים ואדיפוקינים אשר מגבירים את התנגדות לאינסולין[2].

טרום סוכרת

טרום סוכרת הינה אחד המרכיבים של התסמונת המטבולית. תחת ההגדרה של טרום סוכרת נכללים כלל האנשים עם אי סבילות לגלוקוז (Impaired Glucose Tolerance = IGT) - ערכי גלוקוז בדם וריד בין 140 ל-200 מ"ג/ ד"ל שעתיים לאחר העמסת סוכר 75 גרם), ו/או גלוקוז מופרע בצום (Impaired Fasting Glucose = IFG, בין 100 ל-125 מ"ג/ד"ל בדם וריד[3].

ההנחיות האמריקאיות האחרונות של ה-ADA מאפשרות הגדרה נוספת של מצבי טרום סוכרת עפ"י המוגלובין מסוכרר (HBA1c) בין הערכים 5.7%-6.4%.

כ-370 מיליון איש בעולם לוקים בסוכרת, מתוכם כ-55 מיליון באירופה וכ-500 אלף בישראל נכון לשנת 2014. כ-90% מהם סובלים מסוכרת מסוג 2. ההערכה היא כי בישראל מצויים לפחות 400 אלף איש בעלי סיכון גבוה לפתח סוכרת. קצב ההפיכה (Conversion rate) מטרום סוכרת לסוכרת על פי מחקרים שונים, נע בין 5% ל-10% לשנה. בישראל, ההערכה היא שקצב ההפיכה לסוכרת עומד על כ-6% בשנה. מניעת סוכרת מותנית באיתור מוקדם של אותם אנשים עם טרום סוכרת. קהל היעד הוא האנשים הסובלים מהתסמונת המטבולית. מתוצאות מחקרים אפידמיולוגים על קבוצות אוכלוסייה שונות, מתברר כי לא קיימת חפיפה מוחלטת בין מבחן העמסת הסוכר ובדיקת רמות הגלוקוז בצום, כלומר ישנם אנשים רבים אשר רק בדיקה אחת מהשתיים פתולוגית אצלם. על כן, האבחנה של מצב טרום סוכרתי מתייחסת לכל אלה שרמת הסוכר בדמם נמצאה חורגת מהטווח הנורמוגליקמי לפחות במבחן אחד.

מספר עבודות שהתפרסמו לאחרונה בספרות מציעות כי IFG נגרם עקב תנגודת לאינסולין בכבד, המתבטאת בהיפרגליקמיה בצום, ואילו IGT נובע בעיקר מתנגודת לאינסולין בשריר השלד (האחראי על קליטת עיקר הגלוקוז מהדם לאחר ארוחה)[4,5].

עפ"י נתונים מקופות החולים, ההערכה היא כי שכיחות IFG בישראל הינה:

יהודים: גברים 29%, נשים 22%.

ערבים: גברים 31%, נשים 30%.

אין נתונים המתייחסים ל-IGT. קיים חוסר מידע מדוייק לגבי היקף השימוש במבחן העמסת סוכר לאיתור IGT.

הסיכון להתפתחות סוכרת בקרב אנשים עם ערכי סוכר בטווח של טרום סוכרת גבוה פי 6 בהשוואה לאנשים עם ערכי סוכר תקינים.

אנשים הסובלים מטרום סוכרת נמצאים בסיכון גבוה לא רק להתפתחות סוכרת אלא גם לתחלואת לב וכלי דם[6-8]. נמצא

כי הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים בקרב טרום סוכרתיים גבוה פי 2-3 בהשוואה לאנשים עם ערכי סוכר תקינים וגבוה במיוחד בקרב צעירים עם טרום סוכרת. אחד ההסברים לסיכון המוגבר לתחלואה לבבית הינו נוכחות גבוהה יותר של יתר גורמי הסיכון למחלה טרשתית כבר בקבוצת הטרום סוכרתיים, בדומה לחולי סוכרת מסוג 2.

נוכחות IGT ו-IFG ביחד מהווה גורם סיכון חזק יותר להתפתחות סוכרת מאשר הימצאות כל הפרעה באופן נפרד. ל-IGT רגישות גבוהה יותר ואילו ל-IFG סגוליות גבוהה יותר בחיזוי הסיכון לסוכרת[9-10], לכן ההמלצה היא לשקול טיפול במטפורמין בקבוצה זו ולא רק טיפול התנהגותי. חשוב לזכור כי במחקרי תצפית ארוכי טווח נמצא כי לא כל האנשים עם ערכי סוכר בטווח הטרום-סוכרתי יתקדמו לסוכרת גלויה, אלא רק כ-50% מהם. יתרה מזו, בין רבע לשליש מאנשים אלה יחזרו לערכי סוכר תקינים (נורמוגליקמיה).

במחקר תצפיתי ארוך שנים שנערך על 1990 משתתפים בהקצאה אקראית נמצא כי בקרב משתתפים שהיו טרום סוכרתיים, חזרה לרמות סוכר תקינות, גם אם באופן זמני, קשורה באופן מובהק להפחתה בסיכון להתפתחות סוכרת בעתיד. מטרת החוקרים הייתה לכמת ולחזות את הפחתת הסיכון לסוכרת במשתתפים במחקר DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) שחזרו לפחות פעם אחת לרמות סוכר תקינות בזמן השתתפותם בתוכנית למניעת סוכרת (Diabetesprevention program-DPP), בהשוואה לאלו אשר לא נצפתה אצלם **התנרמלות** של ערכי הסוכר באף מדידה. מסקנת החוקרים הייתה שטרום-סוכרת הינה מצב סיכון גבוה לסוכרת, בעיקר בחולים שנשארו טרום-סוכרתיים למרות התערבות אינטנסיבית לשינוי אורח החיים. חזרה לרגוליציה תקינה של סוכר, גם אם זמנית, נמצאה קשורה לירידה מובהקת בסיכון להתפתחות סוכרת בעתיד ובאופן בלתי תלוי בקבוצת הטיפול הקודמת[11].

מחקר שפורסם לאחרונה ע"י קבוצת חוקרים מתל-השומר, הראה כי היעדר גורמי סיכון מטבוליים נוספים אינו מגן על גברים צעירים הסובלים מעודף משקל או מהשמנת יתר מהתפתחות סוכרת מסוג 2. הממצאים מציעים כי השמנת יתר, גם כאשר היא מלווה על ידי פרופיל מטבולי תקין, אינה מצב שפיר. נמצא כי כל עלייה של 1 יחידה ב-BMI הייתה קשורה עם 10.6% בסיכון לפתח סוכרת (P<.001), לאחר תקנון לגיל, היסטוריה המשפחתית של סוכרת, ארץ מוצא, פעילות גופנית, סוכר בצום, רמות טריגליצרידים, וספירת הדם הלבנה. שיעורי התפתחות סוכרת בקרב אנשים בריאים מבחינה מטבולית היו 4.34 מקרים לכל 1,000 שנות אדם בקבוצה הסובלת מהשמנת יתר, לעומת 1.15/1,000 שנות אדם עבור קבוצת המשקל התקין (P<.001)[12].

מניעת התפתחות סוכרת באנשים הסובלים מטרום סוכרת

מחקרים קליניים באירופה, ארה"ב ואסיה הדגימו כי התערבות טיפולית לעידוד אורח חיים בריא יכולה להוריד את שכיחות ההמרה של טרום סוכרת לסוכרת בעד 60%. ההתערבויות אשר נבדקו כללו ייעוץ פרטני או קבוצתי במטרה להוריד את סך הצריכה הקלורית היומית, צריכת השומן ובייחוד השומן הרווי, עלייה בצריכת סיבים תזונתיים וכן עלייה בפעילות הגופנית. אסקור את המחקרים החשובים המהווים אבני-דרך בתחום זה והיוו את הבסיס להתפתחות תוכניות למניעת סוכרת במדינות השונות ברחבי העולם.

מחקר ה-Da-Qing[13] בוצע בסין החל משנת 1986 וכלל 577 מבוגרים ב-33 מרפאות אשר סבלו מ-IGT. הנבדקים חולקו רנדומלית לקבוצת בקורת או לשלוש קבוצות התערבות: דיאטה/פעילות גופנית/או דיאטה ופעילות גופנית. במהלך ההתערבות הייתה שכיחות ההמרה מטרום סוכרת לסוכרת 43% בקבוצת הטיפול לעומת 66% בקבוצת הביקורת. בשנת 1992 עודכנו המטופלים בתוצאות המחקר והמשיכו מעקב ברפואת הקהילה. כעבור 20 שנות מעקב נמצא כי סה"כ שכיחות ההמרה לסוכרת הייתה 80% בקרב קבוצת ההתערבות לעומת 93% בקרב קבוצת הביקורת. הנבדקים בקבוצת הביקורת סבלו בממוצע מ-3.6 שנות סוכרת פחות.

מחקר ה-FIN-DPS (The Finnish Diabetes Prevention Stud)[14] החל בשנת 1993 והסתיים בשנת 1998. במחקר זה נכללו 522 נבדקים בחמשה מרכזים עם IGT אשר חולקו אקראית לקבוצת בקורת וקבוצת התערבות אשר כללה ייעוץ אינטנסיבי לגבי תזונה, פעילות גופנית ואורח חיים בריא. כעבור 4 שנים, שכיחות הסוכרת הייתה 11% בקבוצת ההתערבות ו-23% בקבוצת הבקורת. נצפתה, אם כך, ירידה של 58% בשכיחות ההמרה לסוכרת במשך מעקב חציוני של 3.2 שנים.

מחקר ה-DPP (Diabetes Prevention Program)[15] אשר בוצע בארה"ב היווה גם הוא מודל לחיקוי במדינות רבות בעולם. המחקר כלל 3,234 נבדקים ובדק הן טיפול במטפורמין והן שינוי אורח חיים: ירידה במשקל של כ-6% ופעילות גופנית של כ-150 דקות בשבוע. נמצא כי הטיפול במטפורמין הוריד את שכיחות הסוכרת ב-31% לעומת פלצבו, וכן כי התערבות וסדנאות לאורח חיים בריא הורידו את שכיחות הסוכרת ב-58%.

מחקרים אלו היוו את היסוד להתפתחות תוכניות למניעת סוכרת בעולם וגם בישראל.

התוכנית הלאומית למניעת סוכרת בישראל

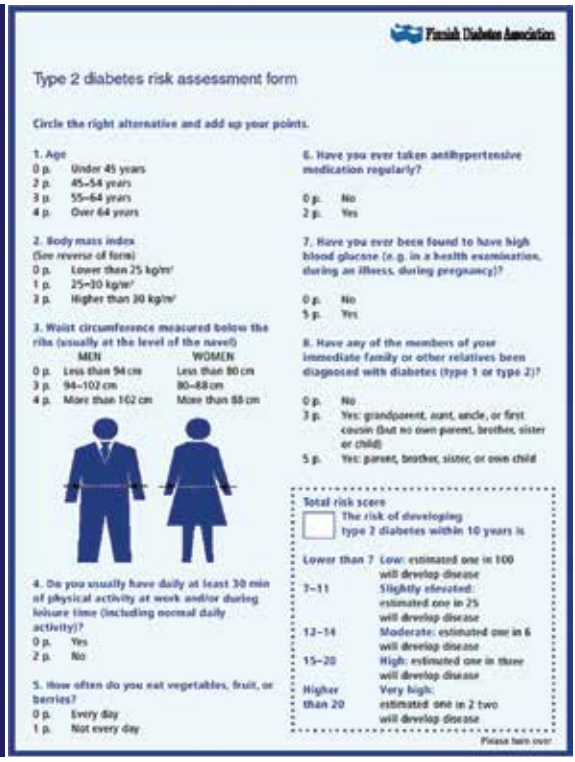
במדינת ישראל פותחה תוכנית לאומית למניעת סוכרת באוכלוסייה בסיכון גבוה, אשר טרם יצאה אל הפועל במלואה, ולהלן אתאר את עקרונותיה:

בשלב הראשון יש לאתר ולסקור את האוכלוסייה בסיכון גבוה - הן בכדי לאתר סוכרת סמויה (כלומר נבדקים שיש להם סוכרת אשר טרם אובחנה) והן בכדי לאתר אוכלוסייה בטרום סוכרת אשר היא אוכלוסיית היעד להתערבות.

בעולם מקובלים היום שאלוני סקירה, המבוססים על נתונים אפידמיולוגים וסטטיסטים המותאמים לאוכלוסיות שונות ומאפשרים איתור אוכלוסיות בסיכון לפתח סוכרת. פינלנד נמנית על המדינות המובילות בעולם בתחום זה ושאלון הסקר המכונה FINDRISC (תמונה 1) שימש במחקר ה-FIN-DPS.

תמונה 1. שאלון FINDRISC





המלצות המועצה הלאומית לסוכרת הינן לסקור אנשים בעלי מאפיינים כלהלן:

- נבדק/ת מעל גיל 40.
- נבדק/ת עם BMI > 25 ק"ג/מ^2 וגורם סיכון אחד או יותר מהבאים:
- לחץ דם גבוה מעל 140 מ"מ כספית סיסטולי או 90 מ"מ כספית דיאסטולי.
- HDL< 35 מ"ג/ד"ל.
- טריגליצרידים > 200 מ"ג/ד"ל.
- מוצא אתני (בישראל מוצא אתיופי ומוצא ערבי).
- עבר של סוכרת היריון או לידת עובר במשקל >4 ק"ג.
- עבר של מחלות לב וכלי דם.
- אישה עם תסמונת השחלות הפוליציסטית בעלת BMI> 30 ק"ג/מ^2.
- נבדק הלוקח תרופות הגורמות לפגיעה בסבילות לגלוקוז, כגון: סטרואידים, תרופות אנטי-פסיכוטיות, וכד'.

בדיקות הסקר המומלצות הינן:

- רמות גלוקוז בדם ורידי לאחר צום של 8 שעות בין 125–100 מ"ג%.
- ביצוע מבחן העמסת סוכר (75 גר' גלוקוז) רק במידה ונשקלת אפשרות טיפול תרופתי.
- אם רמת גלוקוז בצום תקינה (<100 מ"ג%) מעקב אחת ל-3 שנים.

התכנית הלאומית של ישראל מתבססת על מסע פרסום נרחב לכלל האוכלוסייה והדרכה בקרב הקהילה הרפואית, במטרה לאתר ולזמן את האנשים הנמצאים בסיכון גבוה לפתח סוכרת, להגיע לקופת חולים לבצע בדיקות. לקופות החולים כיום יש נתוני תחלואה ממוחשבים כולל בדיקות דם אשר מקלים על איתור האוכלוסיות המתאימות.

האוכלוסייה בסיכון תבצע בדיקות דם כנ"ל. נבדקים בעלי בדיקות דם תקינות יזומנו לבדיקת דם חוזרת כל שלש שנים. נבדקים אשר נתגלתה אצלם סוכרת, אשר עד עתה הייתה "סמויה", יטופלו כמקובל בחולי סוכרת. בקרב הנבדקים עם טרום סוכרת, אשר שכיחות ההמרה לסוכרת הינה כאמור כ-6% לשנה, מתוכנן בשלב ראשון מחקר פיילוט התערבותי בכדי לאמוד את יעילות ההתערבות בישראל.

האומדן המספרי של המחקר הוא כלהלן:

1. מתוך כ-400,000 אנשים בישראל עם סיכון גבוה לפתח סוכרת, כ-20,000 יגיעו לבצע בדיקה ובכ-8,000 מהם תימצא טרום סוכרת (ברי מניעה ריאליים).
2. כ-2,000 מתוך קבוצה זו יטופלו באמצעות סדנאות לשינוי אורח החיים באחריות קופות החולים (קבוצת התערבות) ו-6,000 הנותרים יקבלו הנחיות כלליות לשינוי אורח החיים ומעקב (קבוצת ביקורת).
3. צפויה ירידה בקצב הפיכה מסוכרת סמויה לגלויה ב-50% (מ-6% ל-3%) בקבוצה המטופלת בסדנאות לשינוי אורח החיים.
4. בכ-50% מהמשתתפים בקבוצת ההתערבות יופיע שיפור בביטויי התסמונת המטבולית.
5. בתום השנתיים הראשונות של הפעלת התוכנית ניתן יהיה להסיק מסקנות לגבי יעילותן של הסדנאות לאורח חיים בריא ולגבי המשך הפעלת התוכנית.

הגישה הטיפולית לטרום סוכרת

הגישה לנבדק אשר נמצאה אצלו טרום סוכרת עפ"י המלצת המועצה הלאומית לסוכרת הינה כלהלן: בשלב הראשון, יש להמליץ על שינוי הרגלי חיים במטרה להפחית 7%–5% ממשקל הגוף בנבדקים בעלי עודף משקל או שמנים; הפחתת תכולת השומן במזון ל-30% ומטה עם 10% ומטה שומן רווי מסך הקלוריות; הגברת תכולת הסיבים בתזונה; פעילות גופנית בעצימות בינונית עד גבוהה של 30 דקות ליום לפחות במרבית ימות השבוע (או צבירת 150 דקות לפחות בשבוע). אם לא הושגו היעדים כעבור חצי שנה עד שנה, ניתן לשקול טיפול תרופתי באחת מן התרופות הבאות: **מטפורמין** (גלוקופאג' פועלת דרך ירידה בתנגודת לאינסולין); **אקרבוז** (פרנדאז פועלת דרך עיכוב ספיגת הסוכר במעי); **אורליסטאט** (קסניקל פועלת דרך עיכוב ספיגת השומנים במעי וירידה במשקל).

יש לזכור שהתרופות הנ"ל לא נמצאות בישראל בהתוויה לטיפול בטרום סוכרת, ולכן מבחינה חוקית נדרש מילוי טופס 29 ג' (משרד הבריאות) לצורך הרישום שלהן להתוויה זו.

מומלץ לבצע מעקב בדיקות סוכר בצום בתחילת הטיפול וכל 6 חודשים במהלכו.

יש לשקול טיפול תרופתי במיוחד באנשים הסובלים מ:

- IGT.
- גיל קטן מ-60 שנה.
- BMI גדול מ-35.
- סוכרת מסוג 2 בקרוב משפחה מדרגה ראשונה.
- טריגלצרידים גבוהים מ-150 מ"ג/ד"ל.
- ערכי HDL< 35 מ"ג/ד"ל.
- יתר לחץ דם (> 140/90).
- המוגלובין מסוכר גבוה מ-6% (במידה ונלקח).
- יש לשקול צורך בניתוח בריאטרי על פי קווי המנחה לניתוח זה.

ד"ר ברוך יצחק, מומחה ברפואת משפחה, המועצה הלאומית לסוכרת

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2005;112(17):2735.
2. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? Circulation. 2003;108:1546–1551.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes Care. 2013;36(suppl 1):S11-S66.
4. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006; 29: 1130-1139.
5. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, Cobelli C, Rizza R. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. Diabetes. 2006 Dec;55(12):3536-49.
6. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group.. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hourdiagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001 Feb 12;161(3):397-405.
7. Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999; 22: 233-240;2001.
8. Liao D, Shofer JB, Boyko EJ, et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. Diabetes Care 2001; 24: 39-44.
9. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002; 19: 708-723.
10. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? Diabetes Care 1999; 22: 399-4
11. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, Montez MG,Thayer D, Orchard TJ, Hamman RF, Goldberg RB; Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the diabetesprevention program outcomes study. Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2622-31.
12. Twig G, Afek A, Derazne E, Tzur D, Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Tirosh A.Diabetes Risk Among Overweight and Obese Metabolically Healthy Young Adults.Diabetes Care. 2014 Aug 19pii: DC_140869. [Epub ahead of print]
13. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008 May 24;371(9626):1783-9.
14. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006 Nov 11;368(9548):1673-9.
15. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009 Nov 14;374(9702):1677-86

חשוב לזכור – הגישה הטיפולית בטרום סוכרת

1. מצב של טרום סוכרת הינו מצב מקדים לסוכרת ובחלק מן המקרים הינו הפיך.
2. התערבות מתאימה בעיקר בהרגלי אורח חיים עשויה למנוע את התפתחות הסוכרת, על סיבוכיה השונים.
3. זיהוי אוכלוסיות בסיכון ופעילות של מעקב ומניעה, על ידי המלצות לירידה במשקל ופעילות גופנית, עשויים לשפר את ערכי הסוכר.
4. במקרים עמידים בהם התערבות לשינוי אורח חיים אינה מצליחה, יש לשקול טיפול תרופתי בהתאם להמלצות המקובלות.

תוכניות למניעת סוכרת בישראל

ד"ר אביבית כהן

עידן הנוכחי של השמנת יתר ותת פעילות גופנית הובילו לעלייה ניכרת בשכיחות מחלות כרוניות נלוות, בייחוד התסמונת המטבולית, סוכרת וסיבוכיהן[1]. העלויות של הטיפול בסוכרת וסיבוכיה הינן עצומות. העלות המשוערכת של הטיפול בסוכרת בשנת 2012 בארצות הברית היה 245 מיליארד דולר אמריקאי[2]. מאמצים רבים מושקעים ע"י מדינות ברחבי העולם למניעת סוכרת.

מאמצים אלו מכוונים בשתי רמות:

1. ברמת האוכלוסייה בסיכון - אוכלוסייה הסובלת מטרום סוכרת.
2. ברמת כלל האוכלוסייה - עידוד אורח חיים בריא - תזונה בריאה וביצוע פעילות גופנית ע"י כלל האוכלוסייה.

קיימות תוכניות רבות, לאומיות ובינלאומיות, למניעת סוכרת באוכלוסייה בסיכון והן נידונות בפרק העוסק ב"גישה הטיפולית בטרום סוכרת".

בפרק זה אתמקד בתוכניות המכוונות לכלל האוכלוסייה הקיימות בישראל.

סקר INHIS II–Israel national health interview survey נערך בשנים 2007–2009 וכלל אוכלוסייה מייצגת של 10,331 משתתפים בגילאי 21 ומעלה[3]. בסקר נמצא כי 35.4% מהאוכלוסייה סובלת מעודף משקל ו-15.4% סובלים מהשמנת יתר. מספרים אלו הינם במגמת עלייה בהשוואה לסקר INHIS I אשר נערך בשנים 2003–2004[4] וציין אחוזי עודף משקל והשמנה של 30.4% ו-14.4% בהתאמה. בסקר שנערך לאחרונה בגני ילדים בישראל נמצא כי 15% מהילדים סובלים מעודף משקל[5]. מחקר נוסף אשר השווה נתוני BMI של מתבגרים טרום גיוס אשר נבדקו בשנים 1967 ו-2010 הדגימו. כי שכיחות ההשמנה עלתה באופן משמעותי בשנים אלו; בגברים שכיחות ההשמנה עלתה מ-1.38% ל-6.33% ואילו בנשים נמצאה עלייה מ-0.88% ל-5.21%[6]. נתונים אלו מצביעים על כך כי מגיפת ההשמנה של העולם המערבי פגעה גם בישראל ויש לפתח תוכניות בכדי לעצור את העלייה בשכיחות ההשמנה, והתחלואה הנלווית אליה.

בסוף שנת 2011 הוגשה הטיוטה הסופית של מיזם "ישראל בריאה 2020" אשר נגע בהיבטים שונים של בריאות הציבור[7]. בגיבוש המסמך השתתפו ועדות מקצועיות רבות אשר כללו אנשי ממשל, ארגוני הבריאות, האקדמיה ועוד וחקרו את שכיחות התחלואה, המלצות ישנות, תוכניות הקיימות בעולם ויעילותם והחלטה על יעדים ומיזמים עתידיים. חלק מוועדות המשנה של מיזם זה עסקו במיגור תופעת ההשמנה והסוכרת הנלווית. אלו התמקדו: 1) מניעה וטיפול בהשמנת יתר; 2) קידום פעילות גופנית; 3) עידוד תזונה בריאה.

על סמך עקרונות אלו קיבלה ממשלת ישראל החלטה לקידום התוכנית לאורח חיים פעיל ובריא במדינת ישראל. פרטי התוכניות והיעדים המפורטים ניתן למצוא במקור מס' 8.

ברוח דברים אלו הוגשה גם מס' פעמים לכנסת הצעת חוק אורח חיים בריא - בגרסתה האחרונה הוגשה ע"י חבר הכנסת אמנון כהן בשנת 2013[9] - הצעה דומה לזו אשר הוגשה ע"י חברת הכנסת רחל אדטו בכנסת ה-18. עיקרי הצעת החוק כוללים:

1. הגדרה של חובת דיווח לכנסת ולממשלה אודות אחוז חולי הסוכרת והסובלים מהשמנת יתר בכלל האוכלוסייה ובחלוקה לפי גיל, מין, ומגזר. כמו כן נדרשים משרדי הממשלה לדווח על הפעילויות אשר ביצעו בתחום זה.
2. תוכניות הסברה אודות תזונה נכונה ופעילות גופנית ע"י קופות החולים.
3. מתן הטבות לעסק בריא.
4. הקמת מסלולי הליכה, אופניים, ומתקני כושר פתוחים במסגרת הרשויות המקומיות.
5. הטמעת אורח חיים בריא בחברות ובמפעלים. מינוי רכז בריאות בכל מקום עבודה גדול מספיק אשר יהיה אחראי על הטמעת אורח חיים בריא במקום העבודה, קבלת החלטות לגבי המזון הנמכר במקום והנגשת הפעילות הגופנית המבוצעת במקום.
6. הטמעת אורח חיים בריא במוסדות חינוך, החל מגני ילדים וכלה במוסדות להשכלה גבוהה.
7. הגבלת פרסום מזונות לא בריאים.

8. סימון תזונתי במסעדות ובתי אוכל.
9. הגבלת שיווקם של מזונות המזיקים לבריאות ובמקביל מתן תמריצים לחברות המשווקות מזונות בריאים והטלת מיסוי על חברות המשווקות מזונות המזיקים לבריאות.

מטרת הצעת חוק זו היא לגעת במידת האפשר בכל ההיבטים של החיים היומיומיים ולהציע לאזרחים כלים באמצעותם ישמור על בריאותם ותינתן להם אפשרות אמיתית להימנע ולהינצל ממגפת הסוכרת וההשמנה.

הצעת חוק זו טרם התקבלה בגרסותיה השונות, אך עם זאת חלק מהעקרונות עליהם היא מושתתת מיושמים כבר בשטח כפי שאפרט להלן.

יישום אמיתי של הצעת החוק מחייב שיתוף פעולה של דיסציפלינות שונות הכוללות:

1. רשויות מקומיות
2. מקומות עבודה
3. מערכת החינוך
4. מערכת הבריאות
5. תעשיית המזון
6. שיווק ותקשורת
7. חקיקה

רבים מההדגשים הקיימים בהצעת החוק כבר מיושמים בפועל במקומות שונים במדינת ישראל וישנן תוכניות רבות אשר כבר פועלות בשטח זה מס' שנים. אציג חלק מתוכניות אלו:

הפורום הישראלי לאורח חיים בריא[10]

מטרות הפורום הינן לעודד אורח חיים בריא ברמה האישית, העירונית והלאומית. הפורום משלב יחסי ציבור יחד עם הפעלה של עיריות, גופים ממשלתיים וגופים עסקיים במגמה לשנות את סדרי העדיפויות הקיימים בחברה. פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת, מוביל פורום זה ובין חבריו ניתן לכלול רופאים, חברי כנסת, ראשי עיריות ודמויות מפתח בחברה הישראלית, כמו גם אנשים וארגונים המעורבים בתעשיית המזון.

הפורום עושה כל שביכולתו לעודד חקיקה בתחום אורח החיים הבריא ונעזר באמצעי פרסום ומדיה חברתית בכדי להגביר את רמת הידע באוכלוסייה ולחנך לנזקים הנובעים מעודף משקל ותת פעילות גופנית. הפרום תומך באיגודים גדולים המעוניינים לקיים אורח חיים בריא בתוכם כגון צה"ל, אוניברסיטאות או איגודים שונים.

הפורום הקים מיזמים שונים, הבולט שבהם היה הקמת מודל של "עיר בריאה" בעיר אשדוד. בעיר זו הוצאו לפועל תכניות אשר מטרתן יצירת שינוי בר משמעות במודעות הציבורית לאורח חיים בריא. אלו כללו:

- שיפור הנגישות של מתקני פעילות גופנית במקביל להקמת מתקנים בשטחים הציבוריים.
- יצירת מסלולי הליכה ומסלולי אופניים ברחבי העיר.
- תכניות ייחודיות לאוכלוסיות בעלות מאפיינים ייחודיים בעיר - האוכלוסייה האתיופית והאוכלוסייה החרדית.
- תוכניות ייעודיות לכל קבוצות הגיל - גני ילדים, בתי ספר, סטודנטים, חיילים, מקומות עבודה וגמלאים.
- פעילויות משותפות להורים וילדים בימי שישי בגנים הציבוריים בעיר.

בעיר זו בלט שיתוף הפעולה של ראש העיריה בקידום המיזמים ותרם רבות להצלחתם.

שנת "אורח חיים פעיל ובריא" במערכת החינוך

במהלך השנים 2010-2009 הופעלה בכ-23 גני ילדים ובתי ספר ברחבי הארץ תוכנית לקידום אורח חיים בריא[11,12]. התוכנית היוותה למעשה פיילוט ונועדה לבחון את ישימות התוכנית ואחוזי הצלחתה. עקרונות התוכנית כללו:

- יצירת סביבה תומכת בריאות במקום הלימודים.
- יצירת מחויבות ליעדי תוכנית ע"י כל המעורבים בדבר.
- שיתוף תלמידים, הורים, מורים, צוות בית ספר והרשויות המקומיות בגיבוש התוכנית והגדרה יעדיה.
- שילוב נושאי בריאות בתוכנית הלימודים.
- שילוב סדנאות מעשיות בתוכנית בכדי לאפשר לילדים ליישם את הנלמד מבחינת תזונה ופעילות גופנית.
- ניטור של התוכנית תוך כדי ביצועה.

תוכנית ההתערבות הראשונית, הפיילוט, נמשכה כ-8-6 חודשים. לא נצפתה ירידה ב-BMI בעקבות ההתערבות, ייתכן

שבשל משך הזמן הקצר.
בשנה שלאחר מכן, הורחבה התוכנית לשנת "אורח חיים פעיל ובריא בישראל"[13]. בתי ספר רבים נענו לקריאתו של משרד החינוך להצטרף לתוכנית ולהיות "בית ספר מקדם בריאות". בתי ספר אלו זכו למענק כספי וליווי של וועדת היגוי מטעם משרד החינוך במהלך השנה. נושאים אשר נדונו במהלך הלימודים כללו:

- עקרונות תזונה בריאה.
- פירמידת המזון.
- הכרות עם תכולת מזונות, ללמוד לקרוא תוויות מזון.
- "הכריך הבריא".
- חשיבות אכילה משפחתית משותפת.
- צמצום שתיה מתוקה ואכילת ממתקים.
- שתיה רבה של מים.
- חשיבות פעילות גופנית ושילובה באורח החיים היומיומי.
- היבטים של תרבות ומסורת בתזונה.

תוכניות ייחודיות נכתבו למגזרים בעלי צרכים מיוחדים כגון המגזר הערבי והמגזר הדתי והחרדי. לבתי הספר ניתנה האוטונומיה להגדיר את התוכנית כהבנתם, וכל בתי הספר נדרשו להציג את יעדיהם ומידת העמידה ביעדים.
במסגרת תוכנית זו, הונחו בתי הספר לפי חוזר משרד החינוך להימנע ממכירת שתיה קלה ומזון שאינו בריא במכונות לממכר מזון בבתי הספר. אנו מקווים כי תחום זה יעוגן במסגרת חקיקה בהקדם.

רשת ערים בריאות בישראל[14]

רשת ערים בריאות בישראל נוסדה בשנת 1990 כחלק מרשת ערים בריאות בינלאומית, אשר נוסדה ע"י ה-WHO.
מטרת רשת זו הינה להעמיד את נושא הבריאות בראש סדר העדיפויות החברתי, הכלכלי והפוליטי של ראשי הערים.
כרגע חברות ברשת קרוב ל-40 ערים ומועצות אזוריות.
עקרונות ההשתתפות ברשת ערים בריאות כוללים:

- שיתוף פעולה בין הרשות המקומית לבין אישי ציבור בסקטור הפרטי וארגונים התנדבותיים.
- איסוף מידע לגבי הרגלי האוכלוסייה, צרכיה, והחסמים המונעים מהתושבים לבצע פעילות גופנית.
- ייזום תוכניות המבוססות על המלצות ה-WHO כמו גם על התייעצות עם מומחים מקומיים.
- בנית תוכנית מתאר עירונית אשר תעודד פעילות גופנית: הנגשת בתי ספר, פארקים, מרכזי קניות ומקומות עבודה ועידוד הליכה רגלית או נסיעה באופניים ממקום למקום.
- על כל תוכנית להציב יעדים, לקבוע מדדים וסדרי עדיפויות ובהמשך להגיע ליישום התוכנית.

ד"ר אביבית כהן, יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים, מנהלת מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetesepidemic. Nature. 2001 Dec 13;414(6865):782-7.
2. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012.Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):1033-46.
3. Israel National Health Interview Survey INHIS-2, 2007–2010: Selected Findings. Israel Center for Disease Control, Ministry of Health Publication 331; 2012.
4. Israel National Health Interview Survey INHIS-1, 2003–2004: Selected Findings. Israel Center for Disease Control, Ministry of Health Publication 294; 2006.
5. Pinhas-Hamiel O, Bar-Zvi E, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L. Prevalence of overweight in kindergarten children in the centre of Israel: association with lifestyle habits. Child Care Health Dev 2009;35(2):147–52.
6. Meydan C, Afek A, Derazne E, Tzur D, Twig G, Gordon B, Shamiss A. Population-based trends in overweight and obesity: a comparative study of 2,148,342 Israeli male and female adolescents born 1950-1993. PediatrObes. 2013 Apr;8(2):98-111
7. Lev B, Rosenberg E, Shohat T. Healthy Israel 2020. Available at: https://extranet.who.int/nutrition/gina/sites/default/files/ISR%202011%20Health%20Behaviors.pdf (accessed July 2014).
8. http://www.sela.pmo.gov.il/PMO/Secretarial/Decisions/2011/12/des3921.htm (accessed July 2014).
9. http://www.knesset.gov.il/privatelaw/data/19/737.rtf(accessed July 2014)
10. The Israeli forum for a healthy lifestyle. Available at: https://www.facebook.com/optimisticside(accessed July 2014).
11. The BINA program for a healthy lifestyle for children in Israel. Summary. January 2011.
12. www.tafuralay.co.il (accessed July 2014)
13. http://cms.education.gov.il/EducationCMS/Units/Mazkirut_Pedagogit/Briut/ShnatBriut/ (accessed July 2014)
14. http://www.healthycities.co.il (accessed July 2014).

קביעת יעד מטרה לאיזון סוכרת בחולה הבודד

פרופ' איתמר רז, ד"ר עופרי מוסנזון, ד"ר אביבית כהן

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

מחקר ה-UKPDS הדגים בחולים עם סוכרת 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 מיקרווסקולריים (P<0.01) (נפרופתיה, נוירופתיה ורתינופתיה) וירידה של-15% בסיבוכים מאקרווסקולריים (P=0.052) במשך מעקב ממוצע של 10 שנים.

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 מיקרווסקולריים P<0.01 ו-15% פחות סיבוכים מאקרווסקולריים P<0.05 גם לאחר 10 שנות מעקב נוספות למרות שבתקופה זו רמת ה-HbA1c של החולים בקבוצת ההתערבות השתוו לאלו שבקבוצת הביקורת[1,2].

ממחקר זה למדנו כי איזון סוכרת בשלבים מוקדמים של המחלה, כפי שמשתקף ברמת HbA1c נמוכה יותר מוביל לשיעור סיבוכים מיקרווסקולריים נמוך יותר באופן משמעותי בטווח הקצר והארוך, ולשיעור סיבוכים מאקרווסקולריים נמוך יותר בטווח הארוך באופן מובהק סטטיסטית, ואילו בטווח הקצר יתרון זה לא נמצא מובהק סטטיסטית.

בעקבות מחקר זה, תוכננו מחקרים נוספים באוכלוסייה בסיכון גבוה לאירועים קרדיווסקולריים אשר בחנו את שאלת הסיכוי להורדת סיבוכים מאקרווסקולריים עם איזון סוכרת טוב יותר, תוך שאיפה לרמת HbA1c נמוכה יותר מזו שבמחקר ה-UKPDS, ואף שאיפה לנורמוגליקמיה.

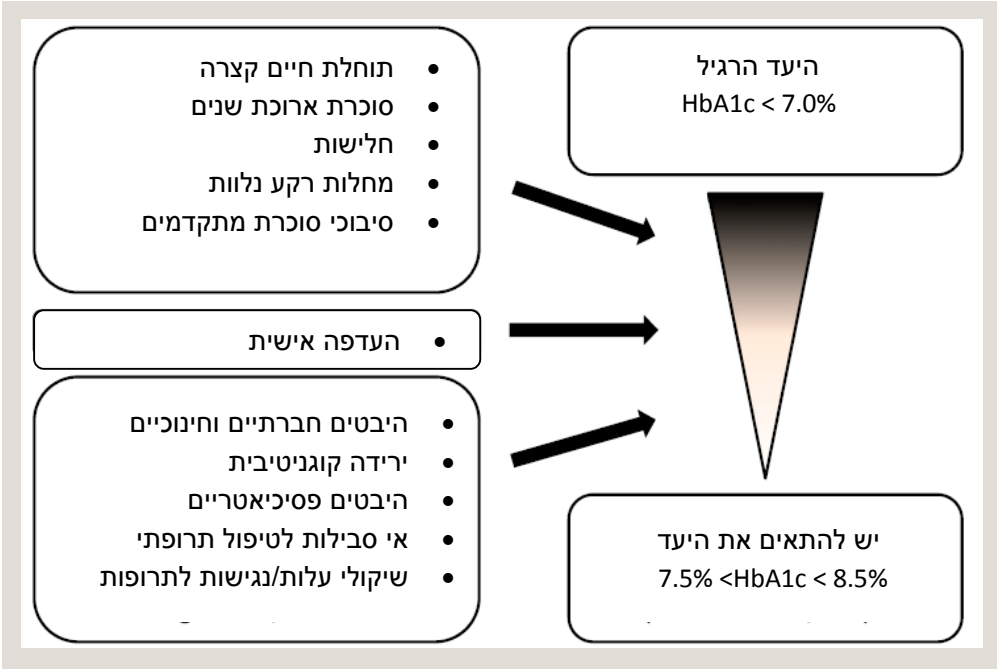
מחקרים אלו כללו את ה-ACCORD, ADVANCE, VADT ונכללו בהם חולים עם סוכרת מסוג 2 (טבלה 1)[3-5] מבוגרים יותר עם משך מחלה ממוצע של כ-10 שנים. במחקר ה-ACCORD נמצא כי הניסיון להגיע לרמת איזון הדוק ביותר עם רמת HBA1c ≥ 6% כרוכה בסיכון לעלייה בתמותה, בפרט בחולים עם סוכרת ממושכת, הסובלים מסיבוכי סוכרת, או מחלת לב איסכמית ידועה.עם זאת, במחקר זה הודגמה ירידה בהיארעות התקפי לב לא קטלניים (Non fatal MI HR 0.76 (0.62-0.92)). אף אחד משלושת המחקרים המאוחרים לא הוכיח ירידה בתוצא הקרדיווסקולרי הכולל. ארבעת המחקרים הללו היוו הוכחה לכך שטיפול מוקדם בסוכרת, קרוב ככל האפשר לזמן האבחנה, בחולים ללא סיבוכים, כרוך בהורדה משמעותית של סיבוכים מיקרווסקולריים וכנראה גם מאקרווסקולריים מבלי להעמיד את החולה בסיכון גבוה מהטיפול עצמו. לעומת זאת, חולים עם סוכרת ממושכת וסיבוכי סוכרת נמצאים בסיכון גבוה יחסית מהטיפול עצמו ובנוסף הסיכוי שהטיפול יפחית באופן משמעותי את סיבוכיהם המיקרווסקולריים פחות, אך עדיין משמעותי[6,7].

טבלה 1.

	UKPDS	VADT	ADVANCE	ACCORD
מס' משתתפים	4,209	1,791	11,140	10,251
גיל ממוצע	53	60	66	62
משך סוכרת ממוצע	0	11	8	10
HbA1c בתחילת המחקר	7.1	9.4	7.5	8.1
אחוז החולים עם רקע של CVD	–	~40	~32	~35
משך המעקב	10	5.6	5	3.5
HbA1c בקבוצת ההתערבות והבקורת	7.0 vs. 7.9	8.4 vs. 6.9	7.3 vs. 6.5	7.5 vs. 6.4

Holman et al. N Engl J Med 2008;359:1577–89

תמונה 1. יעדי מטרה בחולים מבוגרים עם מחלות רקע מרובות



מחקרים אלו הובילו להבנה כי אף שיש לראות בהורדת רמות ה-HbA1c יעד מטרה חשוב ביותר לאיזון חולי הסוכרת הוא אינו יעד מטרה כשלעצמו. יש לבחון גם את האמצעים הנדרשים 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.

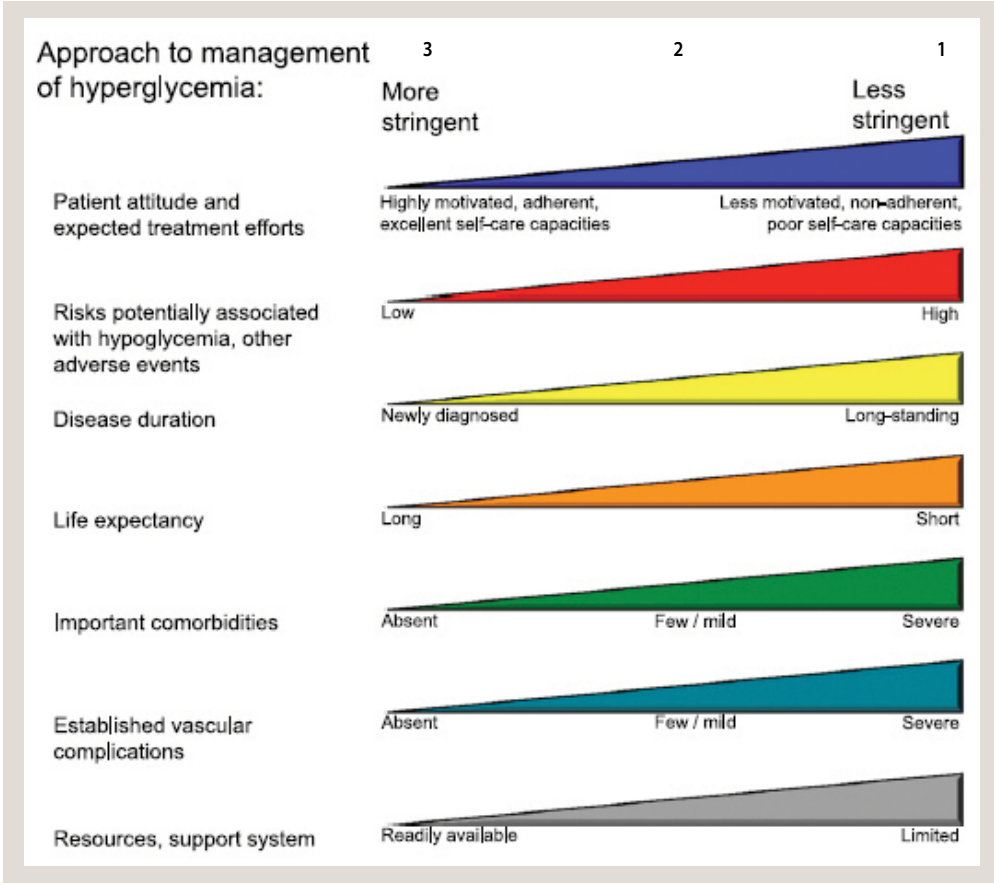
תרופות אשר נטילתן כרוכה בסיכון גבוה להיפוגליקמיה עלולות לגרום לסיכון רב יותר לחולים ה"חולים" יותר כגון אלו עם משך סוכרת ארוך או מחלת לב איסכמית ברקע. אירועים היפוגליקמיים נמצאו באסוציאציה עם תחלואה ותמותה מוגברים, ירידה קוגניטיבית, ירידה באיכות החיים והפרעות בקצב הלב[8-12]. החולים הסובלים מהיפוגליקמיות תכופות, בד"כ משנית לטיפול באינסולין או סולפונילאוריאה, הינם ככלל מבוגרים יותר, עם משך מחלה ארוך יותר ושכיחות מוגברת של מחלות רקע. תוספת של סיכון להיפוגליקמיות באמצעות איזון הדוק מדי של הסוכרת והסיכון הכרוך בהן, מחמירים עוד יותר את מצבם של חולים אלו.

בבואנו לאזן את חולה הסוכרת יש לקחת בחשבון מחד את היתרונות הגלומים בשיפור באיזון, בייחוד מבחינת הורדה בתחלואה מיקרווסקולרית, ולטווח הארוך יתכן גם הורדה בתחלואה מאקרווסקולרית ובתמותה. מאידך יש להעריך את הסיכון הכרוך באיזון יתר בין אם כתוצאה מהיפוגליקמיה, תופעות לוואי של הטיפול התרופתי, או גורמים נוספים אשר עלולים להשפיע לרעה על החולה במידה ולאחר שנים רבות של חוסר איזון שואפים באופן חריף לאיזון קיצוני.

יש לשאוף ליעד מטרה נמוך מ-7% ואף נמוך מ-6.5% בחולים המקפידים על טיפול נכון, עם משך מחלה קצר, צעירים שצפויים לחיות שנים רבות ושבהם הסיכון מהיפוגליקמיה נמוך וחולים שאינם סובלים מסיבוכי סוכרת או מחלת לב איסכמית ידועה, ומקבלים תמיכה קבועה של מחנך לסוכרת. לעומת זאת, בחולים מבוגרים יותר עם מחלות רקע מרובות, סוכרת ממושכת וסיבוכי סוכרת, ניתן לשאוף ליעדי מטרה גבוהים יותר, עד 8.5%, בפרט אם הם מטופלים בתרופות הגורמות להיפוגליקמיה כאשר עיקר הדגש הינו כי החולה לא יהיה סימפטומטי בטווח המיידי כתוצאה מהיפרגליקמיה ולא יסבול מאירועי היפוגליקמיה (תמונה 1).

ההנחיות האחרונות של ה-ADA/EASD ממליצות לקחת בחשבון את הגורמים הבאים בבואנו לשקול את יעד המטרה הגליקמי אליו נשאף בחולה הבודד[6] (תמונה 2):

תמונה 2. יעד המטרה הגליקמי בחולה הבודד



Silvio E. Inzucchi Et Al, Diabetes Care, Volume 35, June 2012

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 "להנות" 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 סיבוכים, בעיקר בכלי הדם הגדולים, או סיבוכים 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.

טרם נקבע, באופן מוסכם על הכל, כיצד יש לכמת פרמטרים אלו, והאם הם כולם שווים בחשיבותם. כיום, על כל רופא להסתמך על שיקול דעתו המקצועי וניסיונו האישי בכדי להחליט, תוך ראית פרמטרים אלו לנגד עיניו, מהו היעד האופטימלי עבור החולה. בנוסף, מדדי האיכות הותאמו לאחרונה לקריטריונים אלו כאשר איזון טוב של סוכרת על פי מדד האיכות הוא:

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

- בגיל 74-18, HbA1c<8% לרשומים ברשם סוכרת יותר מ-10 שנים
- בגיל 85-75, HbA1c<8%

אולם עדיין רחוקה הדרך עד אשר ניצור אחידות בין הרופאים והמטפלים השונים בקביעת יעד מטרה לחולה הבודד. במטרה לעזור לרופא המשפחה בבחירה פשוטה של יעד מטרה של HbA1c לחולה הבודד פותח אלגוריתם לבחירת יעד HbA1c המתבסס על A,B,C,D[13].

בהחלטות לגבי יעד מטרה ל-HbA1c יש להתבסס בעיקר על גיל החולה (A=age), משקלו (B=Body Weight/BMI) האם הוא סובל מסיבוכי סוכרת מיקרווסקולריים או מאקרווסקולריים משמעותיים (C=Complication) משך מחלתו (Disease/Diabetes duration=D), וכן יש להתייחס לסוג הטיפול או ליתר דיוק לסיכון להיפוגליקמיה מהטיפול (תוספת D=Drug) ובאם יש לו קשר למחנך סוכרת והוא מקפיד על אורח חיים בריא ועל הטיפול במחלה (Education=E) כמו כן אנו נאלצים לשקול לעתים גם יכולות כלכליות (E=Economy) הן של הפרט והן של החברה.

בהתאם נבנה אלגוריתם עם מרווח HbA1c בין 8%-6% כיעד מטרה כאשר בחולה צעיר וללא סיבוכי סוכרת עם הבנה של המחלה והיצמדות לטיפול נשאף ל-A1c<6% ובחולה המבוגר עם סיבוכי סוכרת וללא תמיכה מספקת של מחנך לסוכרת נסתפק ב-A1c<8%-7%.

כאשר טיפול הכרוך בסיכון רב להיפוגליקמיה (בפרט בטיפול משולב באינסולין או מספר תרופות כולל סולפונילאוריאה או גלינידים), ניתן להסתפק ביעד מטרה של HbA1c הגבוה ב-0.5%. מזה המצוין באלגוריתם, או אולי אף יותר. ניתן כפי שציינו להוסיף E ל-ABCD/D כאשר E מייצג חינוך (Education). בחולה המלווה ע"י איש מקצוע כגון מחנך סוכרת טוב, ועקב כך מבין היטב את מחלתו, את הטיפול ואת הסיכונים והסיכויים מהטיפול, ניתן לשאוף לרמות HbA1c כמו באלגוריתם גם תחת טיפול בתרופות כמו אינסולין או סולפונילאוריה מבלי שיש צורך להעלות את רף HbA1c.

פרופ' איתמר רז, מנהל מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים
ד"ר עופרי מוסנזון, היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים וקופ"ח מאוחדת, מחוז ירושלים
ד"ר אבית כהן, מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים, מנהלת מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia 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). Diabetes Care 2012;35:1364–1379
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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.
11. 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
12. 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: anarrative review. Diabet Med. 2012 Mar;29(3):293-302
13. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I,Del Prato S. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev. 2010 May;26(4):239-44

חשוב לזכור – קביעת יעד מטרה לאיזון סוכרת בחולה הבודד

1. חשוב ביותר לאזן חולה סוכרת ליעד מטרה כדי למנוע סיבוכים מיקרווסקולריים.
2. השגת יעדי מטרה חשובה ככל הנראה גם להורדת סיבוכים מאקרווסקולריים בטווח הרחוק.
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 רמת היצמדות החולה לאורח חיים בריא ולטיפול, סיכון מהיפוגליקמיה, משך מחלת הסוכרת, אורך חיים צפוי, מחלות נלוות מסכנות חיים, סיבוכים מיקרווסקולריים ומאקרווסקולריים, וקשר צמוד עם מחנך סוכרת.
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.

שינוי אורח חיים – תיאוריה ומעשה: הטיפול התזונתי בסוכרת

גילה פיימן, ד"ר מיכל גילאון קרן

הטיפול התזונתי הוא אחד משלושת יסודות הטיפול בסוכרת, יחד עם פעילות גופנית וטיפול תרופתי. בשל היות הסוכרת מחלה כרונית יש צורך בייעוץ תזונתי מתמשך מיד עם האבחון ולכל משך המחלה.
טיפול התנהגותי-קוגניטיבי והגישה המוטיבציונית יכולים לעזור בהגברת ההיענות והמוטיבציה לטיפול התזונתי, בהתמודדות עם קונפליקטים ובהשגת היעדים הטיפוליים.

טיפול תזונתי למניעת סוכרת

השמנה, ובעיקר השמנה ביטנית, מגבירה את התנגודת לאינסולין. באנשים עם טרום סוכרת, ירידה מתונה במשקל ופעילות גופנית סדירה נמצאו יעילות מאוד במניעה או בעיכוב ההופעה של סוכרת מסוג 2 לאורך שנים, ואף יעילות יותר בהשוואה לטיפול תרופתי.
תוכניות התערבות מובנות לשינוי אורח החיים, הכוללות ייעוץ תזונתי, פעילות גופנית סדירה וקשר רצוף עם הצוות המטפל יעילות במניעת סוכרת מסוג 2 בקרב אנשים במצב של טרום סוכרת.
התוכנית הנחקרת ביותר (שבוצעה במחקר DPP), כוללת המלצה לדיאטה דלת שומן – הפחתת הצריכה הקלורית וביצוע פעילות גופנית במשך 150 דקות בשבוע, להשגת ירידה מתונה במשקל (7%).
תוכנית יעילה נוספת (שבוצעה במחקר PREDIMED) כוללת המלצה לתזונה ים-תיכונית, המאופיינת בצריכה גבוהה של פירות, ירקות, לחם ודגנים מלאים, קטניות, אגוזים, גרעינים ושמן זית.
הבחירה בסוג הדיאטה צריכה להיות תלויה במצב הפיזיולוגי של המטופל, תוך התחשבות ברצונו וביכולתו לשמור על הדיאטה לאורך זמן.

הטיפול התזונתי בסוכרת

השינוי התזונתי הוא השינוי המאתגר ביותר לסוכרתיים רבים. בקווי ההנחיה של האיגוד האמריקאי לסוכרת (American Diabetes Association, ADA), שפורסמו בתחילת 2014, מודגשת החשיבות הרבה שיש להתאמה אישית של התזונה והתפריט לכל מטופל. מומלץ שכל חולה סוכרתי יהיה מעורב באופן פעיל בתוכנית הטיפול המותאמת לו באופן אישי.
הטיפול התזונתי בסוכרת כולל תכנון של הארוחות ומותאם באופן אישי לפי: גיל, מין, סוג ומינון התרופות או האינסולין, הפעילות הגופנית, סדר היום, הרגלי האכילה במשפחה, העדפות אישיות ונכונות המטופל ובני משפחתו לבצע שינוי באורח החיים.
כחלק מהטיפול התזונתי חשוב לשמור על ההנאה שבאכילה ולאפשר אכילת מזונות רבים ומגוונים.

מטרות הטיפול התזונתי

השגה ושמירה על איזון מטבולי הכולל:

- רמות סוכר תקינות (מניעת היפוגליקמיה והיפרגליקמיה).

- שמירה על משקל גוף בריא וירידה במשקל במידת הצורך.
- פרופיל שומנים אופטימלי בדם.
- לחץ דם תקין.
- מניעה וטיפול בסיבוכים ארוכי טווח: מחלות לב וכלי דם, נפרופתיה.

שיפור הבריאות הכללית על ידי הקניית הרגלי תזונה נכונים ופעילות גופנית סדירה.
התאמה לצרכים התזונתיים בגילאים השונים מבחינת אנרגיה, אבות מזון ורכיבי תזונה.

ההמלצות התזונתיות

ההמלצות התזונתיות לסוכרת דומות לאלו של כלל האוכלוסייה. ההמלצה לחלוקת אבות המזון כאחוז מסך האנרגיה היא: 45%–65% פחמימות, 20%–35% שומנים, 10%–35% חלבונים. כמות הקלוריות היומית נקבעת 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 של המטופל, למטרות הטיפול, לערכי הסוכר ולפרופיל שומני הדם.
מומלץ שמקור הפחמימות יהיה דגנים מלאים (אורז מלא, לחם שיפון, פסטה מחיטה מלאה), קטניות (עדשים, שעועית, אפונה), פירות וירקות עמילנים (בטטה, תירס).
ההדרכה התזונתית צריכה לכלול היכרות עם מקורות המידע לכמות הפחמימות במזון, הכוללים את הסימון התזונתי, רשימות של קבוצות התחליף (כל מנה מכילה כ-15 גרם פחמימות) וטבלאות של הרכב המזונות.

סיבים תזונתיים

צריכת סיבים תזונתיים עשויה לשפר את התגובה הגליקמית שלאחר הארוחה ואת רמות הכולסטרול-LDL בדם וכן להשפיע לטובה על פעילות מערכת העיכול.
ההמלצות לצריכת סיבים לחולי סוכרת דומות לאלו של כלל האוכלוסייה ועומדות על 14 גרם סיבים ל-1,000 קק"ל 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 אלטרוקסין או ברזל).

אינדקס גליקמי ועומס גליקמי

מדדים אלה משמשים להערכה של מידת העלייה ברמות הסוכר בדם לאחר אכילת מזונות המכילים פחמימות.
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".

ממתיקים במזון ומוצרי דיאט או ללא סוכר

בתעשיית המזון משתמשים במספר סוגים של ממתיקים.
ממתיקים ללא ערך קלורי: סטיביה, אצסולפם-K, אספרטיים, נאוטיים, סכרין, סוכרלוז, ציקלמט, טאומטין ונאוהספרידין. אינם מכילים פחמימות.
ממתיקים 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.
ממתיקים טבעיים: סירופ תירס, פרוקטוז, דבש, מולסה, דקסטרוז, מלטוז. מכילים קלוריות ופחמימות בכמות דומה לזו של סוכרוז, ולכן אין 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).

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 מעלה את רמת הסוכר בדם, אולם הוא מגרה את הפרשת האינסולין מהלבלב. 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
יש להתחשב בפרופיל המטבולי ובמשקל הגוף כדי לקבוע את כמות השומן וסוג 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.

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 מהלבלב עלולה לגרום להיפוגליקמיה. על כן חשוב להדריך לשתייה 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 לגרם אלכוהול, כ-100 קק"ל למנה).
- חשוב להקפיד לאכול לפני השינה כאשר שותים אלכוהול בערב.

תוספי תזונה וצמחי מרפא
כאשר הצריכה התזונתית מספקת, אין בדרך כלל צורך בתוספי תזונה. בנוסף, אין הוכחות ליעילות של תוספת ויטמינים ו/או מינרלים ו/או צמחי מרפא בשיפור האיזון הגליקמי, בהתפתחות סיבוכים מטבוליים ובהורדת הסיכון למחלות לב וכלי דם. על כן מומלץ לסוכרתיים לקבל את הוויטמינים והמינרלים מהמזון, בהתאם להמלצות לכלל האוכלוסייה.
במידה והמטופל הסוכרתי נוטל צמחי מרפא ו/או תוספי תזונה יש להתחשב בתופעות לוואי וביחסי הגומלין עם הטיפול התרופתי.

התאמת התזונה לטיפול תרופתי או טיפול באינסולין
כחלק מהתאמת התפריט, חשוב לוודא כי המטופל נוטל את התרופות או מזריק את האינסולין במינון המומלץ ובזמנים המתאימים לארוחות ולפעילות הגופנית.

טיפול במטפורמין (גלוקופאג', גלוקומין)
תרופות אלו נוטלים עם הארוחה או מיד לאחריה, על קיבה מלאה, והן אינן מסכנות בהיפוגליקמיה כתרופה יחידה. ניתן לאכול 4-3 ארוחות ביום וארוחות ביניים אינן הכרחיות.
תתכן ירידה ברמות ויטמין B_{12} בעקבות שימוש ממושך בתרופה, לכן יש לנטר את רמות הוויטמין בדם ולהמליץ על נטילת תוסף במקרה הצורך.

טיפול בסולפונילאוריאה ורפגליניד (גלובן, גליבטיק, גלוקורייט, אמריל, נובונורם)
תרופות אלו נוטלים כ-15 דקות לפני הארוחה והן עלולות לגרום להיפוגליקמיה, על כן חשוב להקפיד על ארוחות קבועות וסדירות, המותאמות לזמני נטילת התרופה. מומלץ לאכול 3 ארוחות עיקריות ועוד 3 או יותר ארוחות ביניים, המכילות כמות קבועה ומוגדרת של פחמימות בכל ארוחה. בשימוש בנובונורם, שינוי כמות הפחמימות בארוחה חייב להיות מלווה בהתאמת המינון התרופתי ולכן לניטור יש משמעות רבה.

טיפול באינסולין

סוכרתיים המטופלים באינסולין חייבים להתייחס לכמות הפחמימות שנאכלת בכל ארוחה, אם בהקפדה על כמות קבועה של פחמימות, או בהתאמת מינון האינסולין לכמות הפחמימות.

טיפול באינסולין המכיל תערובת ביחס קבוע (pre-mixed) של אינסולין קצר טווח (רגולר/אקטרפיד) יחד עם אינסולין ארוך טווח (NPH/אינסולטרד)

יש לחכות 30–20 דקות בין הזרקת אינסולין קצר טווח לאכילה. מומלץ לאכול 3 ארוחות עיקריות ועוד 4–3 ארוחות ביניים, כאשר יש להקפיד על ארוחות בשעות קבועות ותכולת פחמימות קבועה בכל ארוחה. יש להתאים את כמות הפחמימות לכל שינוי במינון האינסולין, ולהיפך.

טיפול באינסולין בשיטת בזאל בולוס

(לנטוס/לבמיר יחד עם נובורפיד/הומלוג/אפידרה)

שיטת טיפול זו מאפשרת גמישות בזמני ארוחות ובתכולת הפחמימות בארוחה. בשיטה זו מתאימים את מינון האינסולין הקצר לפני הארוחה לכמות הפחמימות שנאכלת בארוחה 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 איכות החיים מאחר וניתן להשיג את יעדי האיזון תוך כדי ניהול אורח חיים גמיש וספונטני, עם ארוחות בזמנים שונים ועם כמויות משתנות של פחמימות. הטיפול במשאבה דורש ניטור סוכר לפני הארוחה ושעתיים אחריה, התאמה מדויקת של מינון האינסולין למזון ודישום מדויק של האוכל במשך תקופה מסוימת. מינון האינסולין בבולוס עבור הארוחה נקבע בהתאם לשני גורמים: הראשון, הוא גורם תיקון או גורם הרגישות לאינסולין; השני הוא כמות 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 קלינית, שמתמחה בטיפול בסוכרת ובמשאבות אינסולין.

היבטים תזונתיים בסיבוכי הסוכרת

היפוגליקמיה

עלולה להופיע במטופלים באינסולין או בתרופות המגבירות את הפרשת האינסולין.

באופן כללי, הטיפול בהיפוגליקמיה צריך לכלול 20–10 גרם גלוקוז ותוספת 30–15 גרם פחמימות מורכבות (לדוגמה: חצי כוס מיץ ופרוסת לחם אחת).

מחלות לב וכלי דם וגורמי הסיכון שלהן

איזון הסוכרת צריך להיות טוב ככל שניתן וללא אירועי היפוגליקמיה. בסוכרתיים לא מאוזנים יש לשאוף לאיזון 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), שעשירה בירקות, פירות, מוצרי חלב דלי שומן, דגנים מלאים, דגים, עוף ואגוזים, יחד עם הגבלה לצריכת הנתרן לעד 2,300 מ"ג.

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 האיזון 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 ידיי דיאטנים המתמחים בטיפול במצב מורכב זה.

גסטרופרזיס

גסטרופרזיס 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 איזון 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.

גילה פיימן, ד"ר מיכל גילאון קרן, דיאטניות קליניות, המכון לאנדוקרינולוגיה וסוכרת, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקוה והמועצה הלאומית לסוכרת

{רשימה ביבליוגרפית}

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37Suppl 1:S14-80.
2. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. Diabetes MetabSyndrObes. 2014;7:65-72.
3. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. Diabetes ObesMetab. 2014. doi: 10.1111/dom.12270.
4. 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.
5. Mechanick JI, Marchetti AE, Apovian C, et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimizediabetes and prediabetes care. CurrDiab Rep. 2012;12:180-94.
6. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2diabetes in adults. J Am Diet Assoc. 2010;110:1852-89.
7. 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.
8. 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.
9. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: aposition statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008;31:S61-78.
10. Nield L, Moore HJ, Hooper L, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. CochraneDatabase Syst Rev. 2007;18:CD004097.

חשוב לזכור – הטיפול התזונתי בסוכרת

1. למניעת סוכרת מומלצת תוכנית התערבות מובנית לשינוי אורח החיים, הכוללת ירידה מתונה במשקל (7%) על ידי הפחתת הצריכה הקלוריות 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 הצורך.
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, הערכת כמות הפחמימות הנאכלת בארוחות.
8. יש להכיר את סוגי הממתיקים, טבעיים ומלאכותיים, ולהתייחס למוצרי דיאט או ללא סוכר.
9. יש להכיר את הסימון התזונתי ולדעת לקרוא תוויות מזון.
10. כל חולה סוכרת צריך לקבל טיפול תזונתי מדיאטנית קלינית עם אבחון הסוכרת ולכל משך המחלה.

פעילות גופנית וסוכרת

ד"ר דליה נבות-מינצר, פרופ' נעמה קונסטנטיני

פעילות גופנית (פ"ג) מהווה מרכיב מרכזי בטיפול בסוכרת ובמניעת סוכרת מסוג 2. עיסוק קבוע בפ"ג מסייע בשליטה על רמות הגלוקוז בדם, מפחית רמת המוגלובין מסוכר (HbA1c) ומעלה רגישות לאינסולין. בנוסף, עיסוק בפ"ג סדירה מונע מחלות לב וכלי דם, משפר את השליטה בלחץ הדם וברמות שומני הדם, תורם לירידה ולשמירה על משקל 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 תוכנית פעילות מותאמת.

פעילות גופנית ורמות הסוכר בדם

קליטת הגלוקוז לשריר בזמן מנוחה נעשית בעיקר בהשפעת אינסולין. בעת פעילות מביא כיווץ השריר עצמו לעלייה בקליטת הגלוקוז[1]. קליטת הגלוקוז תלוית הכיווץ לשריר נשארת תקינה גם כאשר הקליטה תלוית האינסולין פגומה (עמידות לאינסולין, סוכרת מסוג 2). קליטת הגלוקוז תלוית כיווץ השריר נשארת גבוהה עד מספר שעות לאחר סיום הפ"ג. אימון אחד מביא לעלייה בפעילות האינסולין ולשיפור הסבילות לגלוקוז למשך 24 עד 72 שעות ופ"ג מול התנגדות מביאה לירידה ברמת הגלוקוז בדם ל-24 שעות לפחות[1].

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 (VO2max). בתגובה לפעילות סדירה משתפרים הרגישות לאינסולין, השליטה ברמות הגלוקוז בדם וניצול חומצות השומן בשריר[1-3].

פעילות גופנית למניעת סוכרת

פ"ג סדירה מפחיתה את הסיכון לסוכרת ולתסמונת מטבולית[4,5,6]. במחקר ה-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 לגלוקוז.

במחקר DPPOS (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[1,7].

במחקרים התערבותיים נוספים נמצא כי הסיכון לפתח סוכרת פחת ב-40%-60% בקרב אנשים הסובלים מהפרעה ברמת הגלוקוז בצום שביצעו שינוי באורח חיים[8,9].

קיימות עדויות לכך שפ"ג במהלך ההריון יכולה להפחית סיכון לסוכרת הריונית[1].

לסובלים מהפרעה ברמת הגלוקוז בצום (Impaired Fasting Glucose, IFG), הפרעה בסבילות לגלוקוז (Impaired - IGT Glucose Tolerance) 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 השומן[9], בדומה למומלץ לכלל האוכלוסייה[4].

פעילות גופנית לסובלים מסוכרת

פעילות גופנית מהווה מרכיב חיוני בטיפול בסוכרת ומשפרת את איזון הסוכרת. פ"ג למשך שמונה שבועות מפחיתה HbA1c ב-0.66% בממוצע[9]. במטא-אנליזה מטעם האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי AHA (American Heart Association)[4] 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[10,11].

מה צריך לבדוק לפני מתן ההמלצה/המרשם לפעילות לחולה סוכרת?

היתרונות בעיסוק בפ"ג בסוכרת עולים על הסיכון הכרוך בה[12]. הדאגה העיקרית היא לגבי קיום מחלה כלילית סמויה[10]. קיימות המלצות שונות לגבי מה נחוץ לבדוק טרם יתחיל חולה הסוכרת לעסוק בפעילות סדירה. בשנים האחרונות, עם העלייה בהכרה ביתרונות הפעילות הגופנית והיעדר הוכחות ברורות לכך שסקירה מוקדמת מונעת מקרי מוות הקשורים למאמץ, קיימת נטייה להפחית בדרישות לבדיקות טרום פעילות וזאת כדי להוריד מחסומים ולאפשר ליותר חולים לעסוק בפ"ג.

על פי מסמך העמדה של ADA מ-2014[9] על הרופא להפעיל שיקול דעת קליני. 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, נוירופתיה אוטונומית קשה, נוירופתיה היקפית קשה או היסטוריה של כיבים ברגליים ורטינופתיה שגשוגית לא יציבה. יש להתחשב בגיל וברמת הפעילות והכושר הגופני של החולה.

בירור מחלת כלי דם כליליים (CAD) - מקיף יותר במועמדים 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.

מסמך זה של ADA מ-2014 שונה לחלוטין ממסמך עמדה של ADA ושל ה-ACSM שפורסם ב-2010[1], בו הומלץ על ביצוע מבחן מאמץ לפני תחילת פ"ג לחולי סוכרת שלהם סיכון של 10% או יותר לפתח CVD ב-10 השנים הבאות.

מעקב מומלץ אחר חולה סוכרתי העוסק בפ"ג סדירה

מומלץ להעריך כל חולה סוכרת אחת לשנה[15]. לחולים המטופלים באינסולין ובתרופות היפוגליקמיות מומלץ לשמור על משטר ארוחות קבוע ועל שעה קבועה ביום בה מבוצעת הפעילות, ולבדוק את רמת הגלוקוז לפני ולאחר פעילות, בעיקר בתחילת העיסוק בפ"ג. ביצוע פעילות מדי יום ולא רק מספר פעמים בשבוע מקל על התכנון[11], משמר את השיפור בקליטת הגלוקוז בשריר ואת הרגישות לאינסולין[10].

הפעילות המומלצת

בהנחיות הממשל האמריקאי לכלל האוכלוסייה[4] מומלץ לאנשים מעל גיל 18 לעסוק בפעילות בעצימות בינונית 150 דקות בשבוע או בפעילות בעצימות גבוהה 75 דקות בשבוע או בכל שילוב בין השתיים. בנוסף מומלץ עיסוק בפעילות לחיזוק שרירים המערבת את כל קבוצות השרירים הגדולות פעמיים או יותר בשבוע. אימוני התנגדות הביאו להפחתה ברמות A1c באותה מידה או יותר מאימונים אירוביים אצל חולי סוכרת מבוגרים[9]. לאנשים הסובלים ממחלות כרוניות מומלץ לבצע אותה פעילות ובאותו היקף ואם אינם יכולים, לעסוק בפעילות כפי יכולתם[4,9]. פעילות ממושכת או עצימה יותר מביאה לתועלת גדולה יותר[1,4,10]. שילוב של אימונים מול התנגדות ושל אימונים אירוביים יעיל יותר מעיסוק בכל אחד מסוגי הפעילות בנפרד[9,10].

בנוסף לעיסוק בפ"ג מובנית מומלץ לחולי סוכרת להעלות גם את הפ"ג במסגרת פעילותם היום-יומית. מומלץ להעדיף הליכה ברגל או נסיעה על אופניים למקום העבודה, עלייה במדרגות ולא במעלית וכדומה. שימוש במכשירי מדידה דוגמת סופר צעדים (pedometer) מביא להגברה של הפ"ג במהלך היום[1].

מניעת סיכונים

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

פעילות בנוכחות איזון גליקמי לא אופטימלי

היפרגליקמיה – לפי המלצות ADA משנת 2014[9], אין להתחיל בפעילות עצימה בנוכחות קטוזיס, מציאות קטונים בדם או בשתן. רמות גלוקוז גבוהות ללא עדות לקטוזיס לא מחייבות דחייה של הפעילות, כל עוד החולה חש בטוב. על

החולים להקפיד על הידרציה ולשים לב לתסמיני קטוזיס דוגמת עייפות, חולשה, השתנת יתר, יובש בפה ונשימה עם ריח מוזר[1,15].

היפוגליקמיה – בסיכון להיפוגליקמיה מצויים חולי סוכרת המטופלים באינסולין או בתרופות המעודדות הפרשת אינסולין[15] בסיכון מיוחד נמצאים אלה שלהם רמות גלוקוז נמוכה או בלתי יציבות בדם, הסובלים מסוכרת תקופה ארוכה, חולים עם BMI נמוך ומי שהמודעות שלו להיפוגליקמיה מופרעת[10]. ניטור עצמי של רמת הגלוקוז בדם היא השיטה היעילה ביותר למניעת היפוגליקמיה[10], 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 שינוי 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-100 מ"ג%[8,9]. למי שרמת הגלוקוז בדמו נמוכה מ-70 מ"ג% מומלץ לא להתחיל בפעילות[12]. לחולים שאינם מטופלים בתרופות אלו, לא מומלץ לרוב לבדוק את רמת הגלוקוז בדם לפני הפעילות[9].

בשל החשש לירידה ברמות הסוכר לאחר פעילות לא מומלץ לבצע את האימון היומי לפני השינה. אם הפעילות אכן מבוצעת כך יש לצרוך תוספת פחמימות. לחולים המטופלים באינסולין לא מומלץ להזריק בגפיים לפני פעילות כיוון שיש סיכון שספיגתו תואץ[15].

פעילות גופנית לסובלים מסיבוכי סוכרת

רטינופתיה

לסובלים מדימום רשתית פעיל או לאלה שקיבלו טיפול לייזר לרשתית לאחרונה לא מומלץ לבצע פ"ג[12]. לסובלים מ-PDR או מ-severe NPDR מומלץ לא לבצע פעילות עצימה[9,15]. לחולים הסובלים ממחלת רשתית סוכרתית לא מומלץ לבצע פעילות המעלה ל"ד, דוגמת הרמת משקולות. לחולים הסובלים ממחלת רשתית שגשוגית לא מומלצות גם ריצה, קפיצה וכדומה אלא פעילות מתונה דוגמת שחיה או הליכה[11].

נוירופתיה היקפית

לסובלים מנוירופתיה היקפית מותר[1,9] לעסוק גם 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 משקל[9]. פ"ג קלה-בינונית יכולה למנוע נוירופתיה היקפית[1].

נוירופתיה אוטונומית

נוירופתיה אוטונומית יכולה להעלות את הסיכון בעת פעילות עקב עלייה בסיכון למחלה קרדיווסקולרית, ירידה בתגובת הלב למאמץ, תת לחץ דם תנוחתי, הפרעה בוויסות חום הגוף, ירידה בראיית לילה ושינוי בספיגת פחמימות. על הסובלים מנוירופתיה אוטונומית לעבור בדיקה רפואית לפני תחילת העיסוק בפ"ג, לעבור בירור לבבי ולעיתים מיפוי לב, לפני שיתחילו בפעילות גופנית עצימה יותר מזו שהם רגילים לה[1,9]. בחולים אלה מומלץ להעריך את תגובת הדופק ולחץ הדם לפעילות ולהרגילם להשתמש גם בתחושת הקושי ולא רק בדופק לצורך ויסות עצימות הפעילות[11,15].

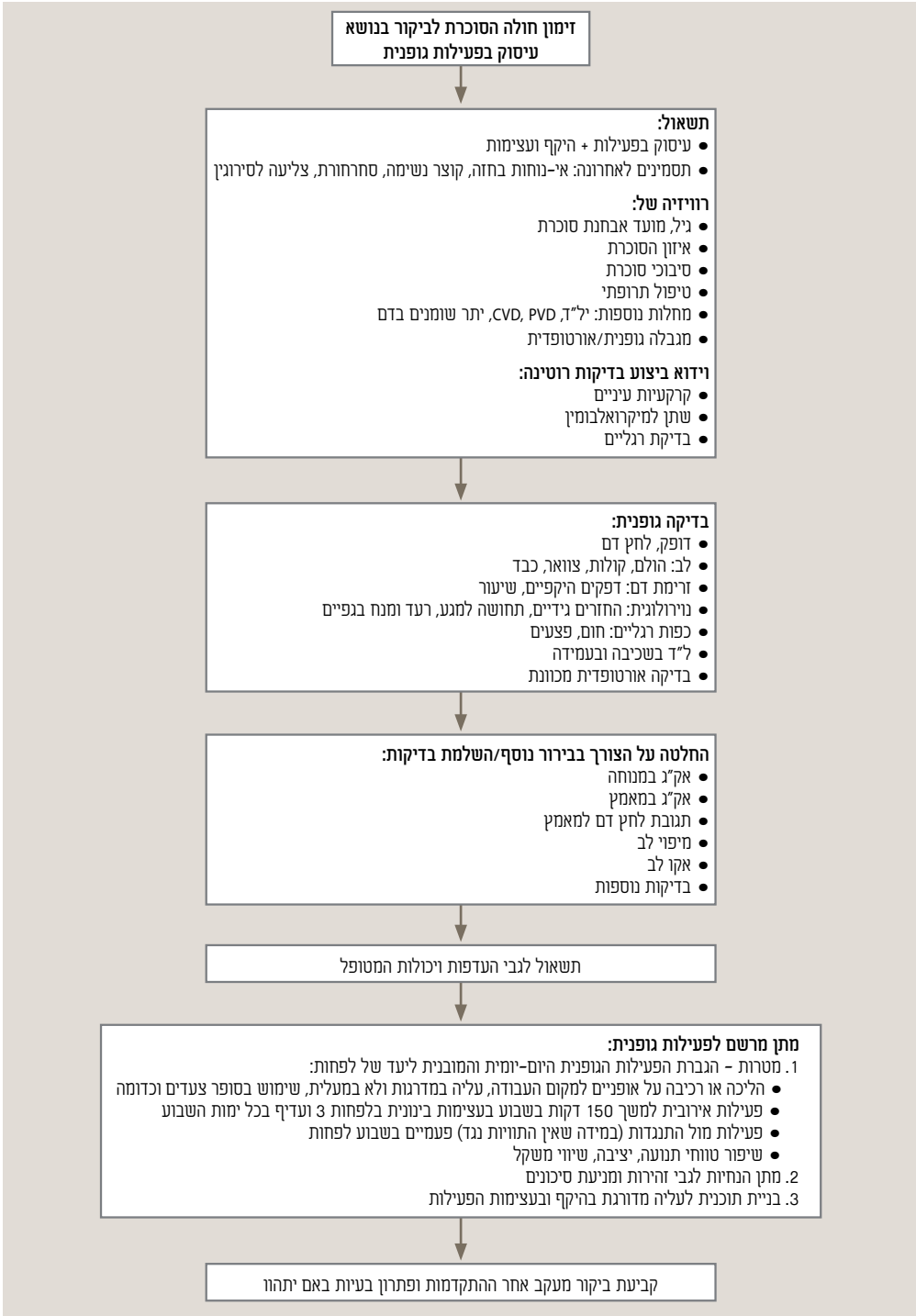
אלבומינוריה ונפרופתיה

פ"ג יכולה להגביר הפרשת חלבון בשתן. עם זאת, אין הוכחות לכך שפעילות מעלה את קצב ההתקדמות של מחלת כליות סוכרתית והיא משפרת תפקוד ואיכות חיים של חולי כליות. ככל הנראה אין צורך בהגבלת פעילות לסובלים ממחלת כליה על רקע סוכרת[9]. לפני שיתחילו בפ"ג מומלץ לחולים אלה לעבור בדיקה רפואית ויתכן שגם מבחן מאמץ לשלילת מחלה כלילית והפרעה בתגובות לחץ הדם או הדופק[1]. רצוי להתחיל את הפעילות בהדרגה ולהימנע מפעולות שיכולות להעלות ל"ד באופן חריג[1].

מחלת כלי-דם היקפית

לעיסוק בפ"ג השפעה מיטיבה על זרימת הדם, הניידות, התפקוד, הכאבים ואיכות החיים של חולים עם מחלת עורקים היקפית[1]. 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

אלגוריתם פעילות לחולי סוכרת



שימוש במדרסים המעבירים את הלחץ מנקודות רגישות. לחולים אלה מומלץ לבדוק את הרגליים באופן סדיר[10].

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 לב[1].

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 ועוצמת הפעילות ולהתוות קווים להתקדמות המצופה. את משך ועוצמת הפעילות 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 (נספח 2)[18].

הנחיות לפעילות אירובית

סוג: פעילות המערבת שימוש בקבוצת השרירים הגדולות באופן ריתמי והמשכי (דוגמת הליכה, שחיה, ריצה, רכיבה על אופניים), לפי העדפה אישית.
תדירות: 7-3 פעמים בשבוע, רצוי להימנע משני ימים רצופים או יותר ללא פעילות.
עצימות: 70%-50% מהדופק המירבי (הערה 1) או מהדופק המירבי המוערך על פי הגיל או בדרגת קושי של 4-3 (קל למדי - קשה במקצת) בסולם שבין 0 (אין מאמץ) ל-10 (מאמץ מירבי) (סולם בורג, נספח).
משך: 60-20 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[1,10,15]. למי שאינו יכול להגיע למטרות אלו, מומלצת פעילות כפי יכולתו[4,10].
קצב ההתקדמות: יש להתחיל בפעילות למשך 15-10 דקות בשלושה ימים בשבוע ולעלות בהדרגה לפעילות של 60-45 דקות במרבית ימות השבוע[11,15]. יש להתחיל בפעילות בעצימות "קלה למדי", 3 בסולם בורג (נספח), או בדופק של כ-50% מהדופק המירבי[11,18].

הנחיות לפעילות מול התנגדות

פעילות מסוג זה מומלצת כאשר אין התווית נגד (יל"ד לא בשליטה, רטינופתיה או טיפול בלייזר לאחרונה).
תדירות: פעמיים בשבוע לפחות.

טבלה 1. קביעת עצימות הפעילות, הערכה לפעילות הנמשכת 60 דקות (לפי מקור 18):

פעילות אירובית

עצימות	% מהדופק המירבי	RPE, סקלת בורג סקלה ישנה / סקלה חדשה
קלה מאוד	50>	2 / 10
קלה	63-50	3 / 11-10
בינונית	76-64	4 / 13-12
קשה (מאומצת)	93-77	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 תחושה.
MET - Metabolic Equivalent, MET 1 = 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 11):

טרם יוחל בפ"ג סדירה
תשאול, בדיקה גופנית, בדיקות מעבדה איתור מחלות נלוות\נוספות הערכת דרגת סיכון למחלות לב וכלי דם איתור בעיות אורטופדיות
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 הסבר על בדיקות נחוצות, סיכונים ודרך מניעתם
לפני ובמהלך האימונים 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 שתיה, 250 מ"ל מים לכל 20 דקות פעילות. בפעילות של מעל שעה החלפת המים במשקה פחמימתי
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
בחולים עם נוירופתיה אוטונומית: לשקול ביצוע מיפוי לב להמליץ שימוש במדד קושי סובייקטיבי, RPE
בחולים עם מחלת רשתית: לסובלים ממחלת רשתית לא שגשוגית קשה או ממחלת רשתית שגשוגית לא מומלץ לעסוק בפ"ג אירובית עצימה, בפעילות מול התנגדות, בקפיצה או בריצה. מומלץ להם לעסוק בפ"ג מתונה כמו הליכה או שחיה
בחולים עם נוירופתיה היקפית: למי שאינם סובלים מכיבים/פצעים ברגליים מותר לעסוק גם בהליכה, עליהם לבדוק את הרגליים מדי יום. לסובלים מכיבים/פצעים ברגליים מומלצת פעילות שאינה נושאת משקל (שחיה/רכיבה על אופניים)

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 (1RM, הערה 2). בין הסטים מומלצת הפסקה של 2 דקות[1,9,10].

קצב ההתקדמות: רצוי להגביר את העומס באופן הדרגתי[10]. 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-1RM שישה חודשים לאחר תחילת האימונים, סבירה[1].

בכל יחידת אימון מומלץ לכלול:

1. חימום הכולל פעילות אירובית קלה ותרגילי גמישות במשך 10-15 דקות[14].
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 בהדרכת מאמן מומלצת ובעיקר לאימוני התנגדות[1].

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, פגישות מעקב, מעקב טלפוני, קבוצות תמיכה, ראיון מוטיבציוני, התערבות ברמת הקהילה ושיטות נוספות נמצאו יעילים בשיפור המוטיבציה וההתמדה בעיסוק בפ"ג סדירה[10].

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 הנוסחא 220 פחות הגיל. הערכה זו אינה מדויקת והשימוש בה מטעה לעיתים קרובות ובמיוחד באלה הנוטלים תרופות המשפיעות על קצב הלב.

2) 1RM - המשקל המכסימלי אותו ניתן להרים פעם אחת בתרגיל כוח מסוים.

ד"ר דליה נבות-מינצר, רופאת משפחה וספורט, המחלקה לרפואת המשפחה, מחוז צפון, שרותי בריאות כללית;
האקדמיה ומצוינות בספורט והמרכז לרפואת ספורט ולמחקר ע"ש ריבשטיין, מכון וינגייט
פרופ' נעמה קונסטנטיני, רופאת משפחה וספורט, FACSM, המרכז לרפואת ספורט, מחלקה אורתופדית, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, 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. Meriwther 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 ClaytorRP. 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—2014. DiabetesCare, vol37, supplement1, January 2014. pp s14-s80.
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 נ, הרמן-בהם א, דובנוב-רז ג. מירשם לפעילות גופנית לחולי סוכרת: יותרמהמלצה כללית. הרפואה, אוקטובר 2005. חוברת י', כרך 144, ע"מ 723-717.
12. 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, Chmpign, USA 2009. pp 182- 191.
13. מרום-קליבנסקי ה, שיינוביץ מ, גולדבורט א, דנקנר ה, שטרסברג ב. הנחיות קליניות: הבדיקות הנדרשות בטרם יוחל בפעילות גופנית לא תחרותית באוכלוסייה הבוגרת בישראל. בהוצאת האיגוד הקרדיולוגי, המועצה המדעית, ההסתדרות הרפואית בישראל, 2005 http://www.israel-heart.org.il/images/guids/guides-6.pdf.
14. שיינוביץ מ, דנקנר ה, גולדבורט א, מרום-קליבנסקי ה. הבדיקות הנדרשות בטרם יוכל בפעילות גופנית לא-תחרותית באוכלוסייה הבוגרת בישראל. הרפואה, יולי 2008. חוברת 7, כרך 147, ע"מ 617-611.
15. Thompson WR,Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, eighth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA 2010.
16. 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
17. 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.
18. קונסטנטיני נ, נייס ש. מרשם אישי לאימון גופני, הוצאה עצמית ירושלים 2011
19. 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.

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 וזאת 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 היפוגליקמית 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.

עישון בקרב חולי סוכרת

פרופ' אנטוני היימן, ליאורה ולינסקי

עישון הוא גורם הסיכון הקרדיווסקולרי המשמעותי ביותר הניתן למניעה[1]. מידי שנה מתים בישראל כ-10,000 איש כתוצאה מעישון, וביניהם כ-1,500 כתוצאה מעישון כפוי.
קיימות מספר שיטות להפחתת העישון באוכלוסייה. שתי השיטות שהוכחו כיעילות ביותר הן עלייה במיסוי על סיגריות ומוצרי טבק, ואיסור עישון במקומות ציבוריים[2]. בשנת 2007 תוקן חוק איסור עישון במקומות ציבוריים, בעיקר בהעברת האחריות על הגבלת העישון מן המעשן אל בעל המקום הציבורי. השינוי בחוק אכן גורם לשינוי איטי אך מעודד ברמת האכיפה, וכיום אנו רואים יותר ויותר אכיפה. מבחינת מיסוי על מוצרי טבק, בישראל המיסים דומים לשיעור במדינות מערביות אחרות. ביולי 2012 הורחב החוק והיום הוא כולל איסור עישון באולמות הופעות, בכל כלי תחבורה ובתחנות רכבת ואוטובוסים, חדרי מדרגות, גני ארועים ובכל מקום בו מתקיימת פעילות ציבורית גם אם היא בחוץ.

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 ולתמותה[3]. גם בגילאים מבוגרים קיימים יתרונות ברורים לגמילה, לטווח הקצר, הבינוני והארוך. יתרונות הגמילה מתחילים מספר ימים לאחר הפסקת העישון - הקלה בנשימה, שיפור 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 וזרימת הדם השתפרו. טמפרטורת כפות 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 והצפצופים 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 לסוכרת 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-סוכרתיים[1]. בנוסף, עישון קשור בצורה מובהקת לאי-סדירות בעמידות לאינסולין[2], בסיכון להשמנה בטנית[3] ולסיכון לסוכרת הריונית[4]. נמצא גם כי עישון מגביר את הסיכון לחלות בסוכרת[5] וככל שרמת העישון גבוהה יותר כך גם הסיכון לחלות בסוכרת[6]. בנוסף, נמצא כי גם בקרב קרובי משפחה של חולה סוכרת עישון מגביר משמעותית את הסיכון לחלות בסוכרת[7] בקרב חולי סוכרת עישון מגביר משמעותית את הסיכון לסיבוכי המחלה[8].

למרות הקשר הברור בין עישון וסיבוכים מיקרו וסקולריים של סוכרת, שיעור המעשנים בקרב חולי סוכרת דומה לאלה שבקרב האוכלוסייה הכללית[8].

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.

הוכח מחקרית כי גישה מקבלת, המאפשרת למטופל להתבטא ללא חשש כי המטפל יתייחס אליו בצורה שיפוטית, מעודדת שינוי בהתנהגויות בריאות. גישה זו מכונה "הגישה המוטיבציונית"[10]. בכל שיחה עם מטופל חיוני לשמור על גישה שאינה שופטת אותו, להקשיב, ולא להגיע למצב של ויכוח או התפלמסות.

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.

העקרונות לפיהם מומלץ לגשת לנושא הגמילה מעישון במרפאה מבוססים על מודל המכונה מודל ה-5A's: **A**sk, **A**dvise, **A**ssess, **A**ssist, **A**rrange. מול כל מטופל יש לנקוט את הצעדים הבאים:

א. לשאול את המטופל אם הוא מעשן (Ask)

ב. לייעץ לו להפסיק לעשן (Advise)

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 עודכן 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 הדיון 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 מטופלייך מעשנים, אלא גם לתעד זאת בצורה ברורה בתיק הרפואי, ולוודא שהמטופל מודע לכך שאתה יודע, ומתעד זאת. השאלה מעבירה את המסר כי עישון רלוונטי וחשוב.

השלב השני הוא המלצה להפסיק לעשן. ההמלצה צריכה להיאמר בצורה ברורה, רלוונטית ואישית. משפט כגון: "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 הטראנס-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 לדיון ביניכם.

ב. מחשבה – המטופל התחיל לחשוב על גמילה, אך לא בשל לקבלת החלטה. אנשים בשלב המחשבה בד"כ מביעים רצון להפסיק לעשן בחצי השנה הקרובה. בשלב זה ניתן להדגיש את היתרונות שבגמילה למצבו הספציפי, לדבר על כך שכיום קיימים אמצעים המסיעים בתהליך, ולהביע את תמיכתך ברצונו לבחון את הנושא.

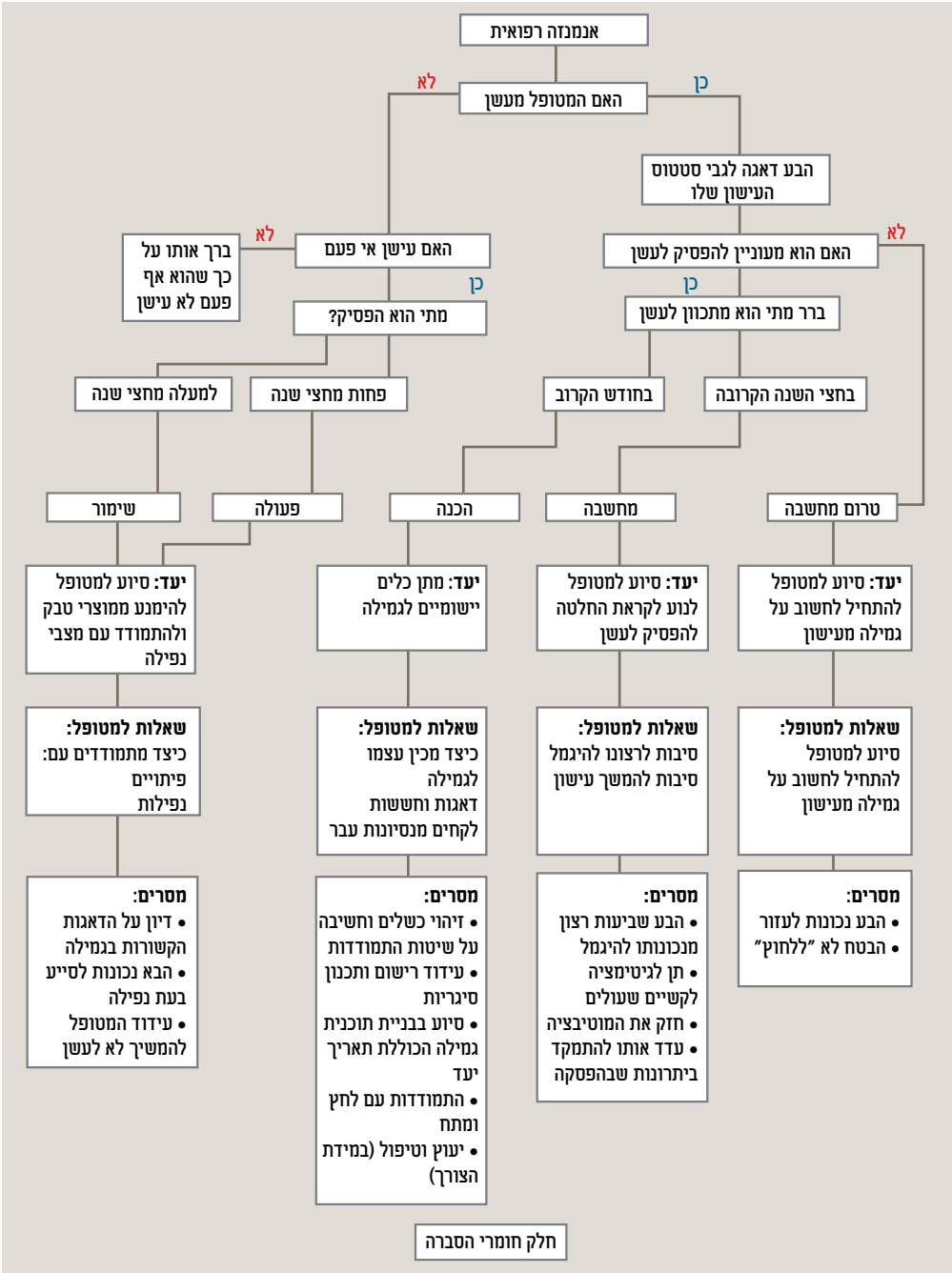
ג. שלב ההכנה: מטופל זה מעוניין להפסיק בחודש הקרוב. הוא זקוק לתמיכה מעשית ממך, כגון מרשם לתרופה, המלצה על תחליפי ניקוטין, ו/או הפניה לטיפול התנהגותי.

ד. שלב הפעולה – מטופל שכבר מנסה בפועל להיגמל, דהיינו כבר מקבל טיפול או הפסיק בכוחות עצמו. מטופל בשלב הפעולה ירוויח מאד אם תברך אותו על החלטתו, תתעניין בהתמודדות שלו ותציע לו עזרה במידת הצורך.

ה. השלב האחרון במעגל השינוי הוא שלב השימור. אנשים הנגמלים מעישון נגמלים בממוצע בניסיון החמישי שלהם, ולכן מתן תמיכה בשלב זה חשוב ביותר. אם המטופל שלך הפסיק לעשן לפני פחות מחמש שנים, שבח אותו על החלטתו, שאל אותו באם הוא עדיין נתקל בקשיים והדגש את חשיבות השימור של מצבו הנוכחי לבריאותו.

חשוב להבין כי בכל רגע מטופל יכול לנוע לכל כיוון בין שלבי המוכנות לשינוי וכאן ערנות המטפל חשוב ביותר. מדובר בחלון הזדמנות להשפיע על המטופל. הזדמנויות אלה מכונות בספרות Teachable moments) TM). הגדרת ה-TM היא שימוש באירועים טבעיים החלים בחיי המטופל להניע אותו לאמץ התנהגות בריאות ממוזרת נזקים[9]. הרגעים המבטיחים

גרף 1. גישה מומלצת לטיפול במטופלים מעשנים



ביותר כהזדמנות לגמילה מעישון הם תחילת הריון, אבחנה חדשה ואשפוז. בעיקרון הגורמים המנבאים 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 תיפקודו 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 ונמשכות 9-8 שבועות. בבדיקה שנעשתה בקופות החולים מכבי שירותי בריאות ובנפרד בשירותי 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 בישובים קטנים) והנגישות הגבוהה. הטיפול הטלפוני יכול לנוע משירות מגיב לחלוטין (בדומה לקווי מידע בנושאים שונים) לטיפול מובנה, במסגרתו נקבעות פגישות טלפוניות במועדים מתוכננים מראש. שיטה זו נהוגה כיום במכבי שירותי בריאות בלבד. 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 נוספו לסל הבריאות בינואר 2010 וניתנות במסגרת הסל לאנשים שעוברים טיפול התנהגותי במסגרת קבוצה. תחליפי ניקוטין נמכרים בבתי המרקחת, בחלק מהקופות בעלות מופחתת, ומתחלקים למספר סוגים: מדבקות (במינונים שונים), לוכסניות, משאף ומסטיקים. להלן טבלה המתארת את השיטות השונות שהוכחו מחקרית כיעילות בטיפול בהתמכרות לניקוטין[10]:

סוג טיפול	אחוזי גמילה (95% CI)	
צ'מפיקס (Varenicline)	33.2 (28.9-37.8)	תרופת מרשם
זייבן (Bupropion)	24.2 (22.2-26.4)	תרופת מרשם
מדבקת ניקוטין (14-6 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. 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. ראו שאלון בעמוד הבא.

המטופל הסוכרתי

מעבר למידע שהובא לעיל, חשוב להתייחס למטופל חולה הסוכרת באופן ספציפי בנוגע לגיוסו לגמילה מעישון[1]. 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 שכיחה יותר בקרב חולי סוכרת.
- למעשנים חולי סוכרת סיכון פי 11 לחוות אירוע לבבי, לעומת אנשים באותו הגיל שאינם מעשנים, ואינם חולי סוכרת.
- עישון מגביר את הסיכון לנזק עצבי הגורם לאובדן תחושה, נימול או כאב 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.
- עישון מכפיל פי 3 את הסיכון לנזק כלייתי. תרופות המונעות אי-ספיקת כליות הן פחות יעילות בקרב מעשנים.

מעשנים המבקשים להיגמל מודאגים לעיתים קרובות מעלייה במשקל. נושא זה חשוב במיוחד בקרב חולי סוכרת מסוג 2. חשוב

שאלון פגרסטרום להתמכרות לניקוטין

1. כמה זמן לאחר שאתה מתעורר אתה מעשן את הסיגריה הראשונה?
1. תוך 5 דקות (3)
2. תוך 30-6 דקות (2)
3. תוך 60-31 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. 11-20 (1)
3. 21-30 (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

להדגיש כי עלייה במשקל אמנם מלווה את תהליך הגמילה, אך בד"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 במיוחד מומלץ להתייעץ עם דיאטנית לגבי דרכים למניעת עלייה במשקל בזמן הגמילה.

סוגיה נוספת הדורשת התייחסות מיוחדת בנוגע לחולי סוכרת המנסים להיגמל היא דיכאון. חולי סוכרת סובלים יותר מדיכאון מאשר האוכלוסייה הכללית, אך במחקרים נמצא כי חולי סוכרת שמעשנים נוטים לסבול יותר מדיכאון מאלה שלא מעשנים, וכי ככל שרמות העישון גבוהות יותר, כך גם עולה הסיכון לדיכאון[2]. מכיוון שתהליך הגמילה כרוך לעיתים במצוקה נפשית, תנדתיות במצבי רוח ותחושות תיסכול, חשוב להתייחס לנושא הדיכאון בשיחה עם מטופלים ולהמליץ להם להיעזר בטיפול תרופתי ותמיכה התנהגותית, המסייעים בהתמודדות עם תסמיני הגמילה.

פרופ' אנטוני היימן, ראש החוג לרפואת המשפחה, אוניברסיטת תל אביב
ליאורה ולינסקי, מנהלת המחלקה לאיכות קלינית, קופת חולים מאוחדת

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Doll, R. et al (2004,). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 328 p. 1519.
2. The World Bank Group. (1999). The Economics of Tobacco Control. Retrieved October 2010, from http://www1.worldbank.org/tobacco/book/html/cover2.html
3. Doll, R. et al (2004,). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 328 p. 1519.
4. Sargeant, A. et al (2001). Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. Int. J. Epidemiol 30(3), pp. 547-554.
5. Facchini, F. et al (1992). Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet 339, pp. 1128–30.
6. Barret-Connor, E. K. (1989). Cigarette smoking and increased central adiposity. Ann Intern Med 111, pp. 783–87.
7. Piatti P1, Setola E, Galluccio E. et.al, . Smoking is associated with impaired glucose regulation and a decrease in insulin sensitivity and the disposition index in first-degree relatives of type 2 diabetes subjects independently of the presence of metabolic syndrome. Acta Diabetol. 2014 Jun 17.
8. 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.
9. 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.
10. Brobeck E, Odencrants S, Bergh H, Hildingh C., Patients' experiences of lifestyle discussions based on motivational interviewing: a qualitative study. BMC Nurs. 2014 May 5;
11. 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.
12. 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.
13. 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 .
14. McBride, C. et al (2004,). Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. Health Educ. Res 18 (2). , pp. 156-170 .
15. Fiore, M. et al (2008). Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services.
16. Solberg, L. et al (2004,). Diabetic Patients Who Smoke: Are they different? Annals of Family Medicine 2(1), pp. 26-32.
17. Sherman, J. (2005,). The Impact of Smoking and Quitting Smoking on Patients with Diabetes. Diabetes Spectrum18(4) .

חשוב לזכור – עישון בקרב חולי סוכרת

- חולי סוכרת מעשנים נמצאים בסיכון מוגבר משמעותית לסיבוכי סוכרת, לתחלואה ולתמותה.
- גמילה מעישון בכל מצב בריאותי ובכל גיל משפרת את המצב הבריאותי ואת הסיכון לתמותה.
- לרופא המטפל השפעה מכרעת על החלטת המטופל להיגמל מעישון.
- קיימים אמצעים מגוונים היום לתמיכה בתהליך הגמילה שהוכחו כיעילים.
- כל רופא חייב לדעת מי ממטופליו מעשנים, ולתעד זאת בתיק הרפואי.
- במפגש עם מטופל הרופא צריך להבהיר למטופל כי העישון גורם לו נזק בריאותי ולהציע לו תמיכה בתהליך הגמילה.
- מומלץ לנצל שינויים במצב הבריאות (Teachable moments) להעברת מסר על עישון.
- גם לאחר שמטופל נגמל חשוב להמשיך ולעודד את החלטתו כדי לתמוך בו ולמנוע עישון מחודש.

התאמת הטיפול התרופתי לחולה הסוכרת

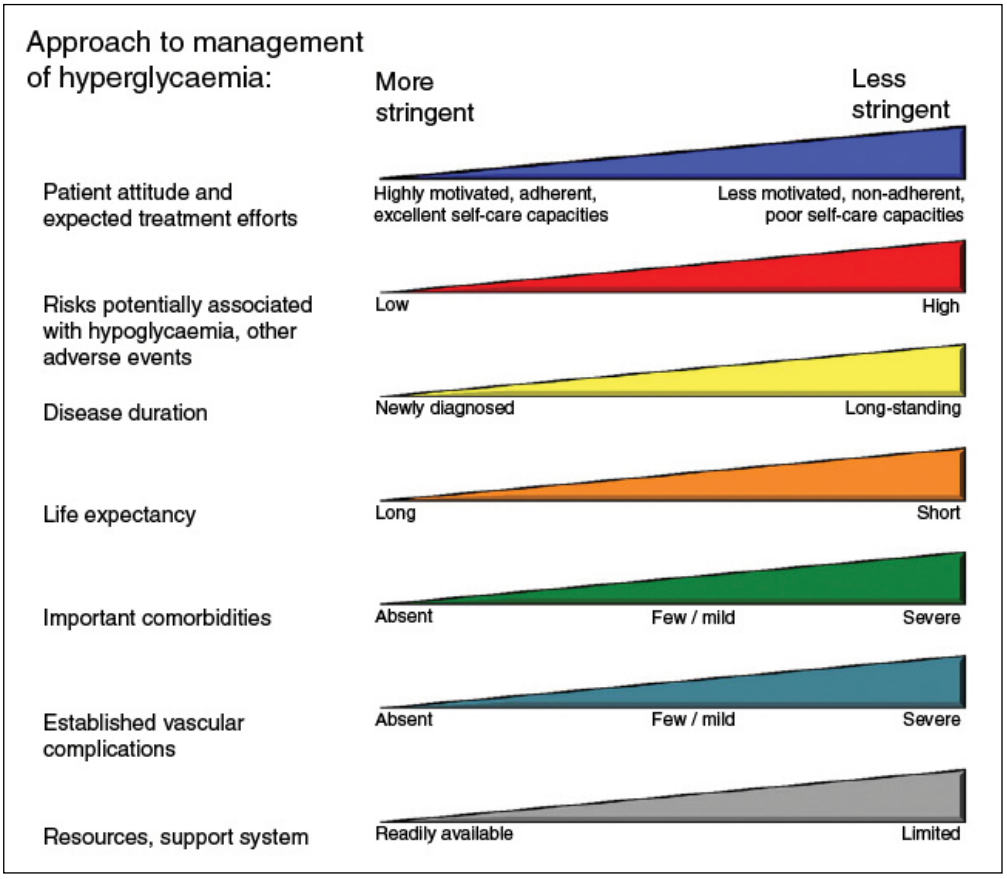
ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' איתמר רז

באפריל 2012 פרסמו האיגוד האירופאי לחקר הסוכרת (EASD) ואיגוד הסוכרת האמריקאי (ADA) נייר עמדה משותף[1] המנסה להנחות את הרופא בטיפול בהיפרגליקמיה בחולה עם סוכרת מסוג 2. המייחד הנחיות אלו מההנחיות הקודמות[2] של אותן האגודות שפורסמו בשנת 2009, היא העובדה שהן מדגישות את ההתמקדות בחולה המסוים בעת התאמת הטיפול: "Patient-centered approach". בכך למעשה מותאמות הנחיות אלו לרוח המקובלת כיום ברוב תחומי הרפואה ובתחום רפואת המשפחה בפרט, השאיפה היא להתקרב ככל הניתן ל-"Personalized medicine". שאיפה זו, והתייחסות לחלק גדול יותר מכלל הטיפולים הקיימים כיום, מהוות שתיים מבין הנקודות החיוביות העיקריות כשאנו משווים בין קווי ההנחיה הקודמים לנוכחיים. בפרק זה נציג הנחיות אלו לצד הנחיות מעודכנות אחרות כגון ההנחיות החדשות של האיגוד האמריקאי לאנדוקרינולוגיה קלינית (AACE) מ-2013[3], תוך השוואת נקודות החוזקה והחולשה של ההנחיות השונות ואף נציג את ההנחיות הישראליות של המועצה הלאומית לסוכרת.

בבואנו לדון בהנחיות לטיפול, חשוב ראשית שנגדיר למי מיועדות הנחיות אלו. בארץ, כמו בעולם כולו, מהווה הסוכרת מגפה של ממש. ההערכה היא כי יש כיום בישראל כ-500 אלף חולי סוכרת בעוד שמספר האנדוקרינולוגים אשר אמורים לטפל בהם (לצד טיפול במחלות אנדוקריניות אחרות), אינו עולה על כ-250. כתוצאה מכך, רוב רובו של נטל הטיפול בחולה הסוכרתי מוטל על כתפיהם של הרופאים והצוות במרפאות הראשוניות: רופאי המשפחה והאחיות הראשוניות. בנוסף, לאחר פרסום תוצאות מחקרי התוצאים הגדולים: ה-UKPDS[4] בחולים עם אבחנה חדשה של סוכרת ולעומתו ה-ACCORD, ADVANCE, VADT[5-7] בחולים עם משך סוכרת ארוך יותר, הובהר כי הסיכוי הטוב ביותר להשפיע על מהלך מחלתו של החולה ולהפחית את הסיכון שלו ללקות בסיבוכים מיקרו ומאקרווסקולריים הינו על ידי התערבות אינטנסיבית יותר בחולים עם משך סוכרת קצר, וזאת לפני צבירת "זיכרון מטבולי שלילי". אולם רוב החולים "הזוכים" למעקב וטיפול במסגרת מרפאת סוכרת מתמחה הם דווקא החולים המורכבים יותר שלהם בדרך כלל כבר "שנות סוכרת" רבות וסיבוכי סוכרת קודמים. תיאור מציאות זה מגדיר למעשה את קהל היעד להנחיות השונות לטיפול בסוכרת. ההנחיות אינן מיועדות למומחים בתחום הסוכרת, מאחר שהכשרתם וניסיונם הם המנחים אותם, אלא דווקא לצוותים במרפאות הראשוניות. צוותים אלה מטפלים בסוכרת רק כאחת מני רבות ממטלותיהם היום יומיות ועושים זאת תחת תנאי חוסר זמן תמידיים מצד אחד, אולם עם היתרון של מעקב ממושך והכרות מעמיקה ורב ממדית עם חוליהם מצד שני. לכן, בבואנו לדון בהנחיות לטיפול בסוכרת עלינו לוודא שמדובר בהנחיות ברורות, קלות ליישום, אשר אינן גוזלות זמן או בדיקות מורכבות ומסתמכות על יתרונותיו של הטיפול במסגרת רפואת הקהילה - טיפול כוללני מתמשך והכרות ממושכת עם החולים, משפחתם ומעגלי החיים השונים שלהם.

כאמור, הנחיות ה-ADA/EASD[1] מתמקדות בהתאמת הטיפול לחולה ומציינות 7 אספקטים שונים אליהם הם מציעים להתייחס לצורך התאמת מטרות הטיפול לחולה (תמונה מס' 1): גישתו של החולה לטיפול ומידת שיתוף הפעולה שאנו

תמונה 1. מדדים אותם יש לשקול לפני החלטה על קביעת יעד מטרה לאיזון ודרכי הטיפול בהיפרגליקמיה בחולה הסוכרתי לפי הנחיות ה-ADA/EASD



צופים ממנו, הסיכון מהיפוגליקמיה ות"ל אחרות, משך הסוכרת, משך החיים הצפוי, מחלות נלוות משמעותיות, קיומה של מחלה וסקולרית ידועה ומידת קיומם של משאבים ותמיכה. כל אחד מהמדדים האלה מוערך על פני רצף, ללא קביעת ערך מדיד מדויק כל שהוא.

גישה מעט שונה ואולי קלה יותר לזיכרון וליישום במהלך ביקור מרפאתי קצר הוצגה במאמרו של Pozzilli ושותפיו[8] ולאחר הרחבה נוספת ניתן לסכמה כך: בבואנו להעריך את מידת איזון הסוכרת אליה עלינו לשאוף בחולה מסוים, עלינו להתייחס למדדים הבאים:

A=Age

B=BMI

C=Complication

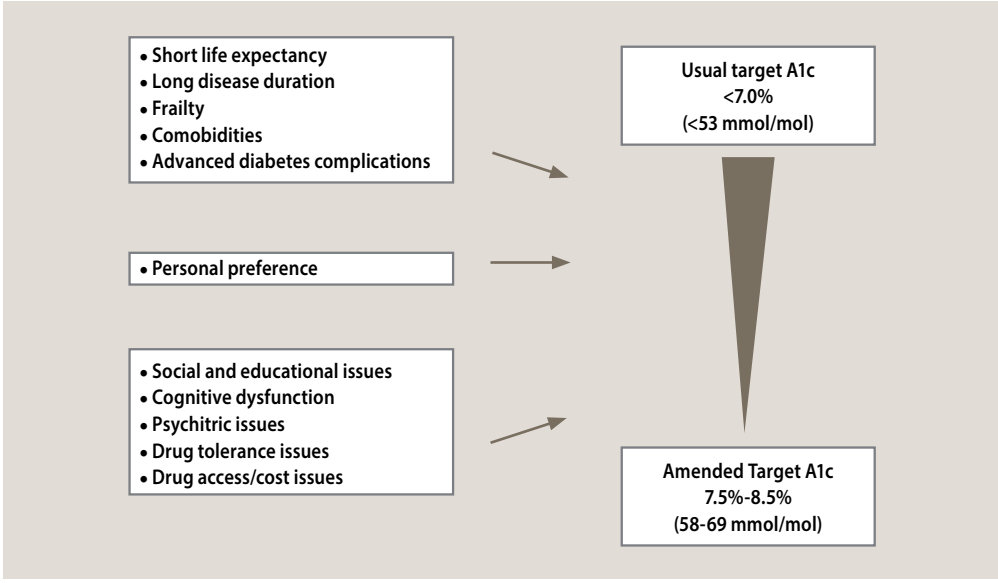
D=Diabetes Duration and Drug

E= Economy and diabetes Education

מכאן שעלינו להתחשב בגילו של החולה - לא רק הכרונולוגי אלא גם הביולוגי והתפקודי (לא כל בני ה-80 הם דומים), במסת הגוף שלו (שמן לעומת רזה), בנוכחות סיבוכים קרדיווסקולרים ואחרים (המשפיעים על רמת הסיכון מהיפוגליקמיה לדוגמה), במשך הסוכרת שלו (כאמור משך סוכרת קצר יעודד אותנו לטיפול יותר אינטנסיבי ולהפך) והתרופות לסוכרת בהן הוא משתמש (לדוגמה בשימוש בתרופות בעלות סיכון גבוה להיפוגליקמיות יתכן ונשאף לאיזון

פחות הדוק), עלות הטיפול לחולה האינדיבידואלי ולחברה בכלל וקיומה של מערכת תמיכה וחינוך לטיפול נכון בסוכרת. חשוב לציין שכשאנו מדברים על יעדי איזון אישיים אין הכוונה לערכים מוגברים באופן קיצוני עד מעל ל-9%, העלולים להכביד ולסכן את החולים, אלא על החלטה האם לשאוף לערך <7% או לערכים של 7.5–8.5%. בכדי לפשט ולהרחיב

תמונה 2. Personalizing A1c targets for individuals with type 2 diabetes (מתוך מקור 9)



את יעד המטרה נכתב מאמר סקירה של רז ושותפיו (קבוצה דומה לקבוצה שכתבה את הנחיות ה-ABCD)[9], ראו תמונה מס׳ 2. פרטים נוספים על בחירת יעד המטרה לאיזון הסוכרת ניתן למצוא בפרק על "קביעת יעד המטרה לאיזון סוכרת בחולה הבודד" בספר זה.

חשוב להדגיש שיש תמיד להתחשב במכלול מחלותיו וגורמי הסיכון של החולה ולעתים מזומנות הטיפול בהיפרגליקמיה הוא בעל חשיבות משנית יחסית לטיפול דחוף יותר בדיסליפידמיה, ביתר לחץ דם או בגורמים אחרים.

לאחר קביעת מטרות היעד לאיזון החולה אנו עומדים לפני ההחלטה על תחילת הטיפול. שינוי אורח החיים הכולל הפסקת עישון, תזונה מותאמת, פעילות גופנית וירידה במשקל במידת הצורך מהווה כמובן את הבסיס לכל הטיפול ויש להתייחס לכך בכל מפגש רפואי עם החולה הסוכרתי/המטבולי. מומלץ לבצע דיון זה בצורה תומכת ולא שופטת תוך הגדרת מטרות ברורות וברות השגה וכן דרכים להשגתן (לדוגמה לא להסתפק בהנחיה כללית: "אתה חייב להתחיל לעשות ספורט" אלא לברר עם החולה איזו פעילות גופנית הוא יכול לבצע באיזו תכיפות, עוצמה ומשך זמן). חשוב להדגיש את העובדה שמדובר בדיון מתמשך שהוא בעל חשיבות מיוחדת דווקא בנקודות של שינוי בטיפול התרופתי כגון הוספת טיפול באינסולין, מכיוון שלעתים בנקודות אלו החולים סבורים כי ניתן להרפות מההקפדה על אורח החיים ("אני כבר במילא מזריק אינסולין - אז אני יכול לאכול כל מה שמתחשק לי"), דבר שכמובן אינו נכון, יפגע ואף עלול לבטל לחלוטין את יעילותו של הטיפול התרופתי.

בהקשר זה יש לציין את מחקר ה-LOOK AHEAD[10] אשר בדק את ההשפעה של התערבות אינטנסיבית יותר לעומת התערבות רגילה באורח החיים של חולי סוכרת (תזונה ופעילות גופנית) ומצא הפחתה משמעותית במשקל ובהקפים, ועלייה בסיבולת הגופנית בקבוצה האינטנסיבית. אולם לאחר מעקב של מעל 9 שנים לא נמצא שינוי בתוצאות הקרדיווסקולריות (אירוע לבבי חד, אירוע מוחי חד או מוות קרדיווסקולרי), בקבוצה שזכתה להתערבות אינטנסיבית יותר. אחת הסיבות האפשריות לתוצאה מפתיעה זו (מעבר לשימוש גבוה בסטטינים בשתי הקבוצות שמקטין משמעותית את הסיכון השארי), היא העובדה שגם בקבוצה האינטנסיבית נצפתה ירידה בהקפדה על אורחות החיים החדשים לאורך השנים. מכאן שההתמדה והחיזוק החוזר ונשנה של אורחות החיים, הם הבסיס החשוב להצלחתה של התערבות זאת.

גם הנחיות ה-ADA/EASD[1] מדגישות את חשיבות המשך ההדגשה וההקפדה על הטיפול באמצעות שינוי אורחות החיים

לכל אורך הטיפול ולא רק בתחילת הטיפול באמצעות הכנסת כל שלבי הטיפול למסגרת התכולה של טיפול באמצעות אורחות חיים (ראו תרשים 3).

בהנחיות ה-ADA/EASD[1], מצוין כי באותם חולים הקרובים ליעד המטרה (HbA1c <7.5%) ובעלי נכונות לשינוי ניתן להמתין 3-6 חודשים לפני התחלת טיפול תרופתי - תוך ניסיון לאיזון הסוכרת באמצעות שינוי אורח החיים בלבד. בשאר החולים מומלץ להתחיל טיפול תרופתי באופן מיידי. יש כמובן להסתמך על היכרותו של הצוות הטיפולי עם החולה האינדיבידואלי והערכת מידת הנכונות ושיתוף הפעולה שלו. חשוב לזכור ולהדגיש עד כמה חשובה עבודת הצוות הרפואי המשותפת כולו - הרופא, האחות, הדיאטנית ועוד לצורך השגת שיתוף הפעולה של החולים בשינוי אורח החיים

טבלה 1. התרופות הקיימות בארץ לטיפול בהיפרגליקמיה בחולה הסוכרתי

קבוצת התרופות	התרופות הקיימות ומינוניהן	מנגנון פעולה עיקרי	יתרונות התרופה	תופעת לוואי, התוויות נגד וחסרונות התרופה
ביגואנידים	מטפורמין=Metformin: גלוקפאז גלוקומין מטפורמין 850 מג' 1-3 ביום	מפחית את ייצור הגלוקוז על ידי הכבד (reduce hepatic glucose output= HGO)	תרופה יעילה, ניסיון רב שנים, מעודדת ירידה ולא עלייה במשקל, לא גורמת בד"כ להיפוגליקמיה, מפחית סיבוכים מיקרווסקולריים וככל הנראה הגנה קרדיווסקולרית (UKPDS), זולה	בעיקר ת"ל גסטרואינטסטינליות. כאבי בטן, גזים, שלשולים, חוסר תיאבון, שינוי בתחושת הטעם - עלולים להופיע בכל שלב גם לאחר טיפול ממושך ללא תלונות קודמות. חשיבות התחלת טיפול איטית ועלייה הדרגתית במינון. הפחתה בספיגת ויטמין B12 לכן חשוב לבדוק וטפל בהתאם. חמצת לקטית-ת"ל נדירה אך חשובה בעיקר בנוכחות אי ספיקת כליות. התוויות נגד: קראטנין מעל 1.5 מג'/ד' בגברים ומעל 1.4 מג'/דל' בנשים. אולם היום הנטייה היא לאפשר המשך שימוש במידה ותפקודי הכלייה יציבים עם ערכים של עד eGFR=45. יש להפסיק טיפול סביב שימוש בחומר ניגוד
מעכבי DPP-4	ג'נוביה=Stagliptin 100, 50, 25 מג' X 1 ביום בשלוב עם מטפורמין: Januet ובשילוב עם מטפורמין בשיחרור מושהה, (ניתן למתן גם במתן חד יומי של שני כדורים): Januet XR. גלבוס=Vildagliptin 50 מג' X 2-1 ביום. בשלוב עם מטפורמין: Eucreas אונגליזה=Saxagliptin 5, 2.5 מג' X 1 ביום בשילוב עם מטפורמין בשיחרור מושהה: Kombiglyze XR Linagliptin=Trajenta 5 mgX1/d ובשילוב עם מטפורמין Trajenta Duo (התאמת מינונים לפי eGFR ראו טבלה 2)	עיכוב האנזים דפפתדיל פפתידאז 4, שהוא אנזים המפרק את האינקרטינים (GLP-1, GIP) שהם ההורמונים המופרשים מהמעי בתגובה לחשיפה למזון. בכך מושגת עלייה ברמת הפעילות של ה-GLP-1 האנדוגני. GLP-1 גורם לעידוד הפרשת אינסולין תלויה ברמת הגלוקוז, ודיכוי הפרשת הגלוקגן	לא גורם לעלייה במשקל, לא גורם להיפוגליקמיה. בד"כ נסבל היטב. רושם של בטיחות קרדיווסקולרית	עוצמת פעילות בינונית. ת"ל: אנגיואדמה, זיהומים בדרכי הנשימה (?), פנקראטיטיס (?). צורך בהתאמת מינונים לפי תפקוד כלייתי (ראו טבלה 2)

המשך הטבלה בעמוד הבא

אגוניסטים לקולטנים ל-GLP-1	בייטה=Exentide 5 mcg, 10 mcgX2/d ויקטוזה=Liraglutide 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mgX1/d בידורייאן= Exenetide LR 2 mg X1/ week Lixisenetide 20mgX1/d ליקסומיה אמור להגיע בקרוב: Dulaglutide במתן חד שבועי ושילובים של אינסולין ארוך טווח עם GLP-1 RA (כגון IDegLira שילוב של אינסולין טרגלודק עם ויקטוזה ובהמשך LixiLan שילוב של אינסולין לנטוס עם ליקסומיה)	קישור והפעלת הקולטנים ל-GLP-1. הפעלת הרצפטורים גורמת לעידוד הפרשת אינסולין אשר תלויה ברמת הגלוקוז, ודיכוי הפרשת הגלוקגן. האטת התרוקנות הקיבה והפעלת מרכז השובע במוח	מעודד ירידה במשקל אצל חלק משמעותי מהחולים. לא גורם בד"כ לאירועי היפוגליקמיה (אם כי מגביר סיכוי להיפוגליקמיה בעת טיפול מקביל בסולפנילאוריאה ו/או באינסולין). בספק שמירה על תפקוד תאי ביתא	תרופה הניתנת בהזרקה. תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות, בעיקר בחילות ולעתים הקאות ושלשולים. עקב ירידה חדה בתאבון יש לעתים ירידה בצריכת הנוזלים וסכנה מוגברת להתייבשות. במידה והחולה מגיע להתייבשות עקב המנעות משתייה ו/או הקאות ו/או שלשולים עלול להתדרדר לאי ספיקת כליות חריפה כתוצאה מההתייבשות אולם לא אפקט ישיר של התרופות. יש להנחות את החולים להקפיד על שתייה. מתוארת עלייה מסוימת באנזמי הלבלב (ליפאז יותר מעמילאז) אולם האם גורם לסיכון מוגבר לפנקראטיטיס חריפה – עדיין בבדיקה. היפרפלזיה של תאי C בבלוטת התריס וגידולים מסוג Medullary Thyroid Carcinoma תוארו בחולדות
סולפנילאוריאה	אמריל= Glimipride 1,2,3,4 mg, מינון מקסימאלי 8 מג' ביום גלוקורייט = Glipizide 5 mg מינון מקסימאלי 20 מג' גליבטיק, דאוניל = Glibenclamide 5 מג', מינון מקסימאלי 20 מג'	סוגר תעלות KATP בממברנת תאי ביתא ובכך גורמים להפרשת אינסולין מוגברת	יעילות גבוהה, התחלת פעילות מהירה, זול, ניסיון רב שנים, מפחית סיבוכים מיקרווסקולריים (UKPDS)	סכנה להיפוגליקמיה (מקסימלית בטיפול בגליבנקלאמיד). עלייה במשקל, חשד לסכנה להגברת התחלואה הקרדיווסקולרית. שמירה ממושכת על האיזון (Durability) פחותה יחסית לתרופות אחרות (ADOPT)
גלינידים	נובונורם, רפגליניד = Repaglinid 0.5,1,2 מג', מינון מקסימאלי: 4 mgX3/d	סוגר תעלות KATP בממבראנת תאי ביתא ובכך גורמים להפרשת אינסולין מוגברת	משך פעולה קצר יחסית, פחות אירועי היפוגליקמיה מסולפנילאוריאה מסוימים. מותר לשימוש בכל דרגת אי-ספיקת כליות. מפחית סוכר פוסטפרנדיאלי. נמישות רבה במינונים	סכנה להיפוגליקמיה, עלייה במשקל, מנונים תכופים (בד"כ X3 ביום)
מעכבי אלפא גלוקוזידאז	פרנדאז אקרבוז=Acarbose 50,100 מג' עד 100X3 חשיבות מקסימלית להתחלה במינון נמוך ועליה הדרגתית למניעת ת"ל גסטרואנטרולוגיות	מעכבים את האנזים אלפא גלוקוזידאז במעי ובכך מאט את ספיגת הפחממות במעי	ללא אירועי היפוגליקמיה, ללא עלייה במשקל, מפחית סוכר פוסטפרנדיאלי, הוכחות על הגנה קרדיווסקולרית (STOP-NIDDM), לא פועל סיסטמית אלא רק במעי	פעילות חלשה יחסית בהורדת הסוכר. תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות קשות כולל גזים, שלשולים וכאבי בטן. צורך בנטילה עם כל ארוחה. היענות נמוכה לטיפול
אגוניסטים ל--PPAR Gamma (תיאזולידין)	פיוגליטזון, אקטוס=Pioglitazon	מפעיל את הטרנסקריפטור התוך גרעיני PPAR-Gamma ובכך מעלה את הרגישות לאינסולין	יעילות רבה וממושכת (durability גבוהה-ADOPT). הורדת TG ועליית HDL וייתכן שהפחתת מאורעות קרדיווסקולריים (Pro Active)	עלייה במשקל, בצקות, החמרת אי ספיקת לב אנמיה באמצעות דילול הדם, סיכון מוגבר לשברים בעיקר בנשים פוסטמנאופוזאליות, הועלתה סברה שעלול לגרום לעליית הסיכון לסרטן שלפוחית השתן-TCC

המשך הטבלה בעמוד הבא

מעכבי SGLT2	טרם הגיעו לארץ אולם אמורים להגיע בזמן הקרוב: Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	התרופות נקשרות ומעכבות את התעלות (SGLT2) באבובית הקריבנית (proximal tubul) האחראיות לספיגה מחדש לדם, של הגלוקוז שעבר פילטרציה בפקעית (גלמרולי). בכך התרופות גורמות להפרשה של הגלוקוז לשתן ומכאן להפחתה בכמות הגלוקוז בדם	טיפול שאינו תלוי כלל בנוכחות אינסולין (ולכן נבדקת גם התאמתו לחולים עם סוכרת מסוג 1). הפחתה משמעותית בלחץ הדם וכן ירידה במשקל	חדשות ולכן נסיון קליני קצר. זיהומים גניטליים בעיקר בנשים וכן בגברים לא נימולים. סיכון מוגבר לזיהומים בדרכי השתן. מחיר גבוה
אינסולין	סוגים שונים – ראה פרוט בפרקים על הטיפול באינסולין. ניתן לחלק לאינסולין הומני בטווח קצר/בינוני (Humulin R, Actrapid) בטווח בינוני/ארוך (Humulin N, Insultard) ותערובות שלהם (Mixtard 30, Humulin 30/70). אנלוגים קצרי טווח (Humalog, Novorapid, Apidra) ותערובות שלהם (Humalog Mix25, 50, Novomix 30,50,70) אנלוגים ארוכי טווח: Lantus, Levemir ואנלוגים ארוכי פעולה אף יותר: טרגלודק Degludec= ובהמשך יתכן שאף Lantus U 300 ו-Peg-Lispro	נקשר לרצפטורים לאינסולין ובכך מעלה ניצול גלוקוז בתאים ומפחית יצור גלוקוז בכבד	התרופה החזקה ביותר לסוכרת. לכאורה תמיד פועל. מפחית סיבוכים מיקרווסקולריים (UKPDS), תוצאות בטיחות ממושכות בשימוש קליני ומחקרי ORIGIN בשימוש בלנטוס בחולי סוכרת מסוג 2 ו-DCCT-EDIC בחולי סוכרת מסוג 1	סכנה להיפוגליקמיה, עליה במשקל (שניהם בולטים יותר בשימוש בחולים עם משך סוכרת ארוך יותר ובסוגי טיפול שונים כגון שימוש באינסולין קצר טווח לעומת שימוש באינסולין ארוך טווח). מתן בהזרקה, צורך בהדרכת החולה, בהתאמת מינונים ותוכנית טיפולים תכופה. "סטיגמה" לחולה כולל בתחום הביטוחי

טבלה 2. התאמת מינון DPP-4 Inhibitor לתפקוד הכלייתי

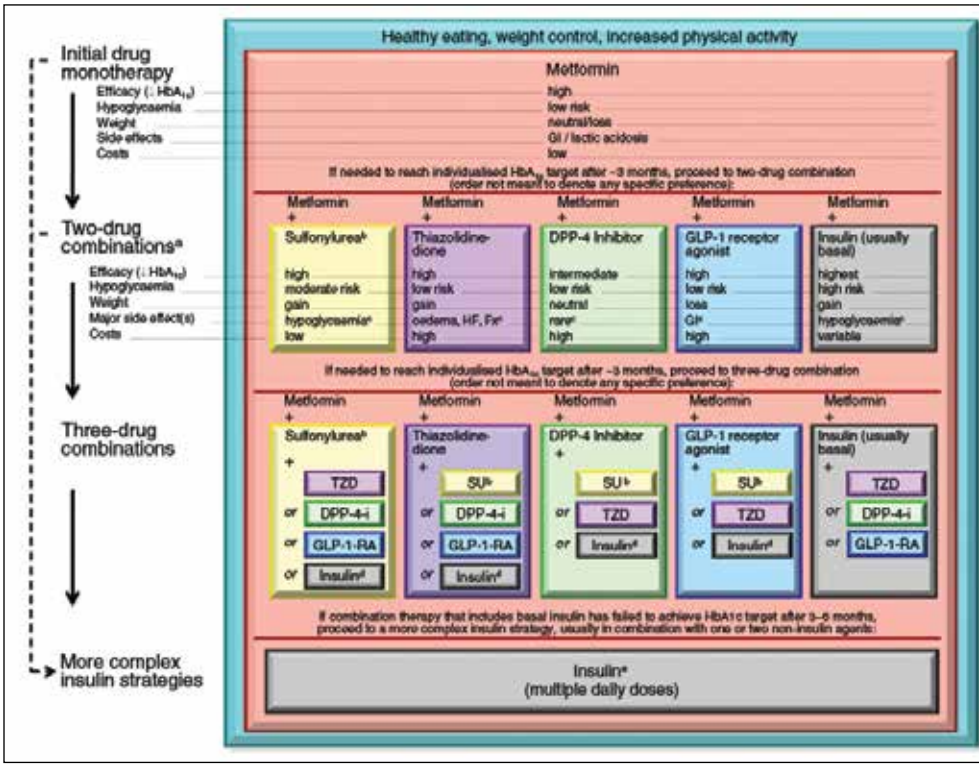
התרופה	ג'נוביה	גלבוס	אונגליזה	טרג'נטה
eGFR>50 ml/min	**100 מג' X 1**	**50 מג' X 2**	**5 מג' X 1**	**5 מג' X 1**
eGFR>30<50	**50 מג' X 1**	**50 מג' X 2**	**2.5 מג' X 1**	
eFGR<30	**25 מג' X 1**			

ויישומם לאורך כל שנות הטיפול במחלה כרונית זו.
בטבלה מס' 1 מפורטות התרופות הזמינות בארץ לטיפול בהיפרגליקמיה בחולה הסוכרתי, תוך פירוט היתרונות והחסרונות של כל אחת מקבוצות התרופות השונות.
אל מול המבחר הגדול הזה עומד לא פעם הרופא ובפרט רופא המשפחה, ותוהה מהי התרופה הטובה ביותר עבור החולה היושב מולו. לשמחתנו, קיים קונצנזוס נרחב לגבי תרופת הבחירה הראשונית עבור רובם הגדול של החולים: מטפורמין. הסכמה זו בנוגע למקומו החשוב של המטפורמין מתבססת, בנוסף להיכרות הממושכת עם תרופה זו, על פרופיל הבטיחות שלה (כמפורט בטבלה 1) ועל תוצאות זרוע המטפורמין במחקר ה-UKPDS[11] אשר הראה כבר לאחר 8-10 שנות ההתערבות הראשונית הפחתה באוטמי לב בשימוש במטפורמין לעומת טיפול סטנדרטי. מגמה זו של הגנה וסקולרית אף התעצמה לאחר המשך המעקב בחולים שטופלו בשנים הראשונות במטפורמין[4]. אולם, אל לנו לשכוח שבזרוע המטפורמין של מחקר ה-UKPDS נטלו חלק רק 342 חולים.

קבוצת חולים אשר עבורם הטיפול במטפורמין בלבד כקו טיפול ראשוני אינה מספקת, הינה קבוצת החולים שבעת האבחנה הראשונית של מחלת הסוכרת סובלים מהיפרגליקמיה קיצונית ולעתים קרובות סימפטומטית. עבור אותם החולים קיימות היום הוכחות מוצקות למדי[15-12] שטיפול קצר טווח באינסולין יכול לגרור בעקבותיו נסיגה/רמיסיה משמעותית של הסוכרת, תוך התאוששות תאי ביתא ושמירה ממושכת יותר על ערכי גלוקוז תקינים, בקרב המטופלים באינסולין לעומת המטופלים בטיפול פומי מקובל. מחקר ה-ORIGIN[16], נועד לבדוק את היעילות של טיפול מוקדם יחסית באינסולין Glargine=Lantus במניעת תחלואה קרדיווסקולרית וכשל בהוכחת יעילות שכזו. אולם המחקר אכן הוכיח את בטיחות הטיפול המוקדם באינסולין זה: למרות איזון קפדני ביותר תחת פרוטוקול אשר חייב העלאת מנונים עד לערכי סוכר בצום של מתחת ל-95 מג׳/דל׳ נצפתה עלייה מועטה יחסית בשכיחות של אירועי היפוגליקמיה ובעלייה במשקל. יש לציין כי קבוצת המחקר הכילה 1,456 נבדקים ללא סוכרת (עם מצבים מקדמי סוכרת) שבהם נמצא כי הטיפול באינסולין Glargine מנע או דחה את התפתחות הסוכרת ב-28% (OR 0.72 95% CI 0.58-0.91 p=0.006). המשמעות הקלינית המלאה של מניעת או דחיית הופעת הסוכרת טרם הובהרו דיין.

השאלה המשמעותית הנותרת לפני הרופא המטפל היא מהו הקו השני בטיפול לאחר שהטיפול במטפורמין כשל או לא הספיק. הקווים המנחים הם שנועדו בכדי לעזור לרופא הנבוך בבחירת תרופת הקו השני אל מול מבחר האפשרויות הרב. בשובנו לדון בהנחיות של ה-ADA/EASD[1] נמצא כי הנחיות אלו מציגות בפני הרופא 5 אפשרויות לבחירה כקו הטיפול השני: סולפנילאוריאה, תיאזולידיונים, מעכבי DPP-4, אגוניסטים לרצפטורים ל-GLP-1 ואינסולין (תמונה 3). קיימת בתרשים התייחסות לנקודות הבאות לגבי כל אחת מהתרופות: יעילות התרופה, הסיכון להיפוגליקמיה, השפעתה על המשקל, ת"ל עיקריות ומחירה. נקודות החוזק של הנחיות אלו הן בהצגת יתרונות וחסרונות חשובים של כל אחת

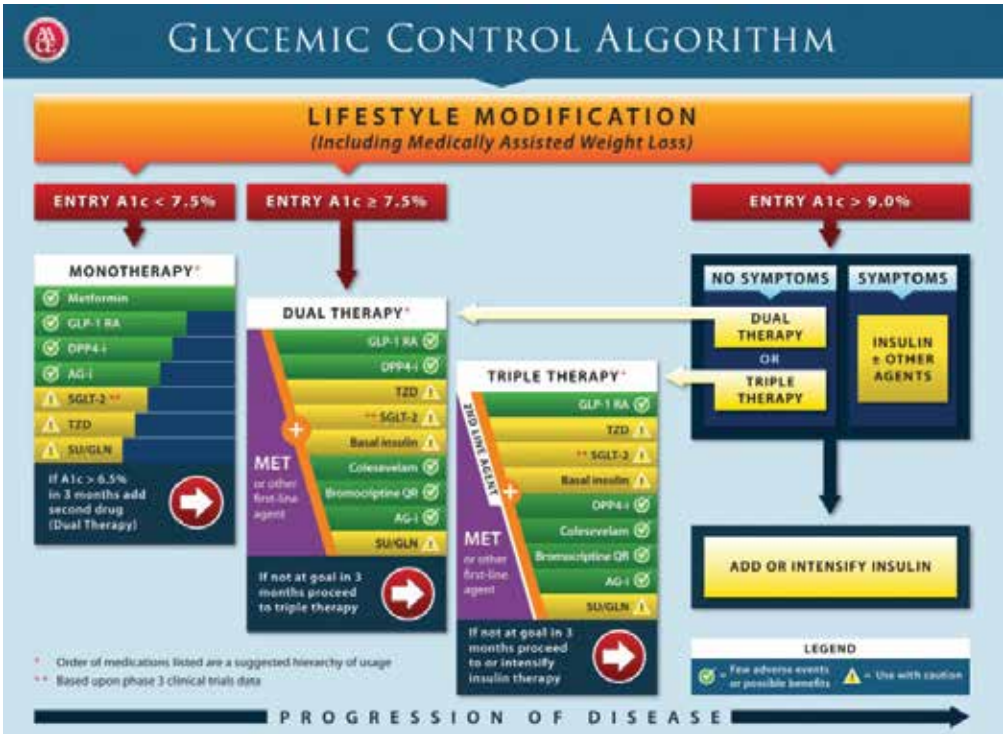
תמונה 3. בחירת הטיפול להיפוגליקמיה בחולה הסוכרתי, לפי ההנחיות המעודכנות של ה-ADA/EASD



מקבוצות התרופות ובהצגת מגוון האפשרויות (במיוחד לנוכח צמצום האפשרויות בקווים המנחים הקודמים של איגודים אלו[2]), אם כי חשוב לציין את חוסר ההתייחסות לניתוח בריאטרי. אולם, חסרונם העיקרי של קווים מנחים אלו הוא בכך שהם משאירים למעשה את הרופא אל מול מגוון האפשרויות ללא קווים מנחים ברורים לבחירה ביניהן.

כאמור, קווים מנחים מקובלים אחרים הינם קווי ההנחיה של ה-AACE[3] (תמונה מס' 4). יתרונם של קווים מנחים אלו הוא בהתאמת הטיפול לפי ערך ה-HbA1c. עבור חולים עם HbA1c<7.5% ההמלצה היא להתחיל בטיפול בתרופה אחת מתוך כמה אפשריות (עם עדיפות למטפורמין ברוב המקרים), לחולים עם HbA1c: 7.6%-9% מומלץ להתחיל בטיפול משולב במטפורמין ותרופה נוספת ובמידה ולא מתאזנים בתוך כשלושה חודשים לעבור לטיפול בשלוש תרופות. חולים עם HbA1c>9% מחולקים לשתי קבוצות: לחולים עם היפרגליקמיה סימפטומטית מומלץ טיפול באינסולין בשילוב עם תרופות אחרות, בעוד שבחולים אסימפטומטים, ניתן לשקול צרוף של טיפול תרופתי בשתיים או שלוש תרופות. יתרונם של קווים מנחים אלה בפירוט הרב אולם חסרונם הבולט הוא במורכבותם מצד אחד, ובריבוי האפשרויות השונות

תמונה 4. קווים מנחים של ה-AACE לטיפול בהיפרגליקמיה בסוכרת מסוג 2

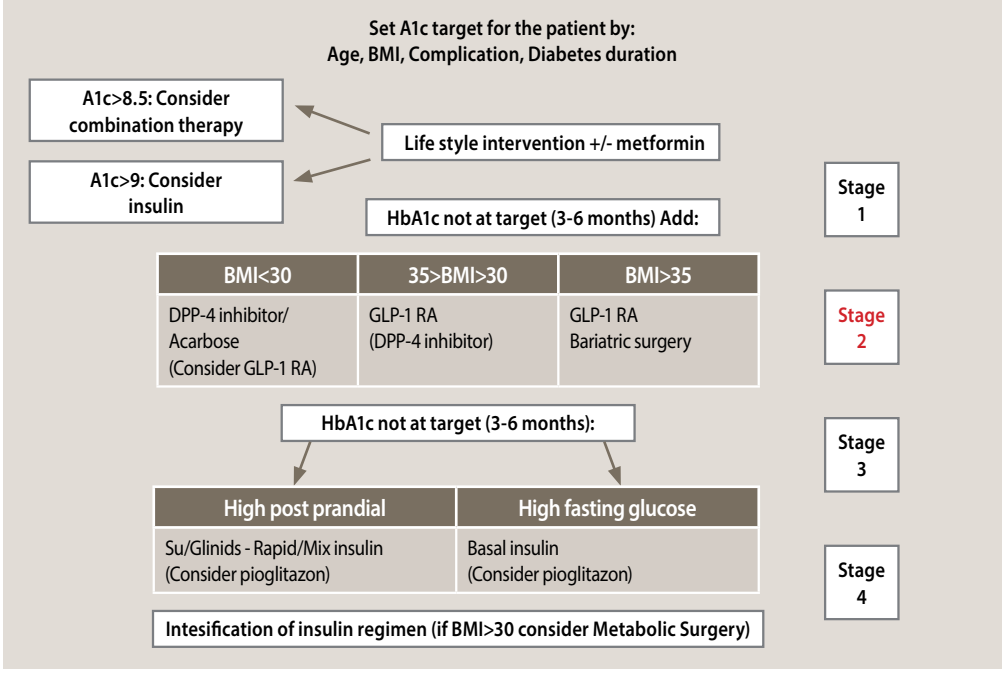


ללא הגדרה ברורה של יתרונות וחסרונות האפשרויות השונות - ובכך הקושי הרב בשימוש בהם במסגרת רפואת המשפחה.

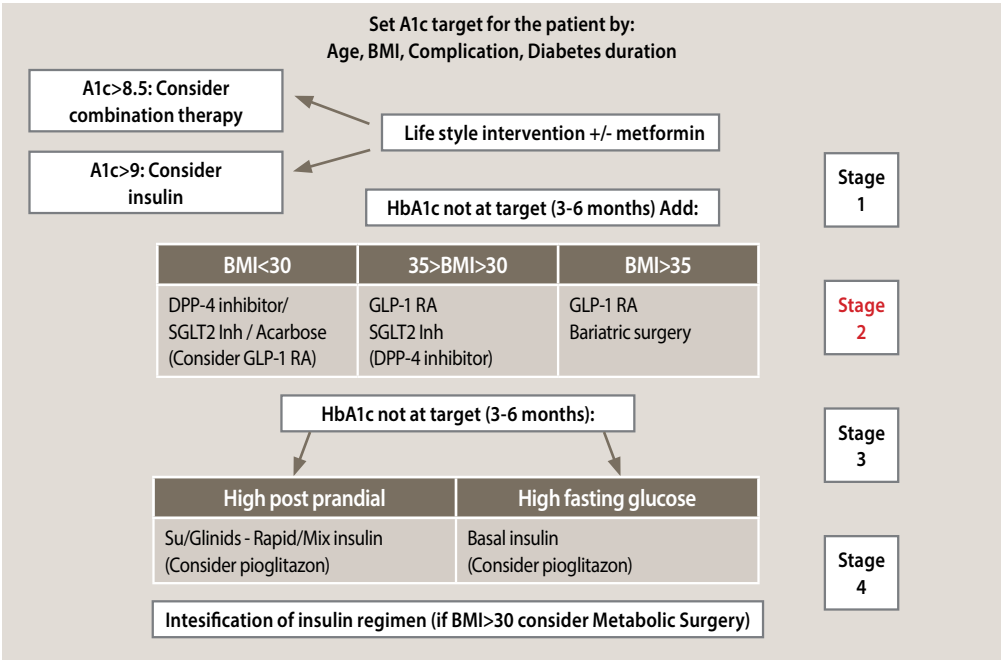
לבסוף ברצוננו להציג את הקווים המנחים של המועצה הלאומית לסוכרת (תמונה מס' 5). לפי הנחיות אלו ראשית יש לקבוע את יעד המטרה לחולה המסוים, לפי עקרונות ה-ABCD כפי שהוסברו קודם. בעת האבחון מומלץ להתחיל בשינוי אורח החיים עם או ללא התחלת טיפול מיידית במטפורמין (לעתים השהייה זמנית של התרופה תעודד את החולה להקפדה יתרה על אורח החיים). בשלב זה מומלץ להתייחס לשני מקרים ייחודיים: ראשית בחולה עם ערכי סוכר קיצוניים, סימפטומטי ו/או HbA1c>9% יש לשקול צורך בטיפול באינסולין. השימוש באינסולין בשלב זה מומלץ במיוחד בחולים עם אבחנה חדשה של סוכרת ואז יתכן שטיפול אינטנסיבי קצר טווח באינסולין יגרור בעקבותיו "רמיסיה" של מחלתם[12-15]. כמו כן בחולים עם HbA1c>8.5% יש לשקול צורך בשילוב תרופתי של שתי תרופות (לדוגמה מטפורמין עם DPP-4 inhibitor או עם GLP-1 RA). את השלב השני של הטיפול, במידה והטיפול בשינוי אורחות החיים ובמטפורמין אינו מספק, יש להוסיף לאחר כ-3-6 חודשים ולא להשהות זמן רב יותר, וכך בכל שלב אין להמתין מעבר לשלושה עד שישה חודשים לפני הגברת הטיפול במידה והחולה אינו מאוזן לערך היעד האישי אשר נקבע עבורו. אנו ממליצים לקבוע את התרופה אותה נוסיף כקו שני תוך התייחסות למסת גופו של החולה, ה-BMI שלו. במידה ומדובר בחולה עם השמנה משמעותית: BMI>30 kg/m2 אנו ממליצים על טיפול באנאלוגים ל-GLP-1

וכן דיון מוקדם עם החולה על האופציה של ניתוח בריאטרי כטיפול במחלתו הבסיסית-השמנה. בחולים עם BMI של 30-35 kg/m2 נמליץ על טיפול באנאלוגים ל-GLP-1 אולם במידה וקיימת התנגדות משמעותית לטיפול בהזרקה וערכי הסוכר אינם קיצוניים (וכן אף באותן קופות החולים בהם GLP-1 RA מאושר רק כקו שלישי ולא כקו שני), ניתן לשקול גם טיפול באמצעות מעכבי DPP-4 או אקרבוז. לחולים עם BMI<30 Kg/m2 ניתן להציע כטיפול ראשוני מעכבי DPP-4 או במידה ונסבל על ידיי החולה אקרבוז, בהמשך, או אם החולה מעוניין ביתרון של הגברת הסיכוי לירידה במשקל או שלמרות BMI<30 הוא סובל מהשמנה מרכזית, ניתן לשקול GLP-1 RA גם בחולים עם BMI נמוך מעט מ-30 (אם כי הם לא יכוסו במסגרת הנחת סל הבריאות). כפי שניתן לראות, קווים מנחים אלה מתמקדים בהתוויית תרופות ממערכת האינקרטינים כקו שני לטיפול בסוכרת כמעט בכל חולי הסוכרת. חסרונה של גישה זו הוא בניסיון הקצר יחסית הקיים עם תרופות אלו ובעלותם המשמעותית ביותר הן למערכת הבריאות והן לחולה הבודד. אולם לאור הידע הקיים היום על התרופות השונות, ובמיוחד לאור תופעות הלוואי והסיכון הידוע משימוש בתרופות כגון סולפנילאוריאה וגליטזונים אנו סבורים שמדובר בגישה המעמידה במרכז את בטיחותו של החולה. חשוב לציין שברוב המקרים אין טעם רב למעבר בין תרופות שונות בתוך אותה הקבוצה ואם לדוגמה תחת טיפול בשילוב של מטפורמין ו-DPP-4 Inhibitor החולה לא הגיע לערך המטרה, ברוב המקרים עדיף לעבור לטיפול אחר (לדוגמה מטפורמין ו-GLP-1 RA) ולא ל-DPP-4 Inhibitor אחר. בחולים אשר לא הגיעו ליעד האיזון האינדיוידואלי שלהם תחת טיפול בשילוב של שתי תרופות יש לדעתנו לנסות ולאבחן, באמצעות מעקב סוכר ביתי, מהי אבן המכשול העיקרית באיזון החולה המסוים: האם עיקר הבעיה הוא בערכי סוכר מוגברים בצום או בערכי סוכר מוגברים לאחר הארוחות? כל אחת משתי האפשרויות הנ"ל פורסת לפנינו אפשרויות טיפוליות שונות. במידה ואבחנו כי הבעיה העיקרית היא שליטה על ערכי הסוכר בצום יש לשקול בעיקר צורך בהוספת אינסולין בזאלי. במידה והבעיה העיקרית היא ערכי הסוכר הפוסטפרנדיאליים ניתן לשקול צורך בהוספת תרופה מקבוצות הסולפניאוריאה/גלינידים כקו שלישי או אינסולין. אינטנסיפיקציה של הטיפול באינסולין מהווה אפשרות לאיזון באותם חולים שלא נתן לאזנם בדרך אחרת, כאשר, בין היתר, פורסם לאחרונה מאמר המראה את העדיפות לטיפול במשאבת אינסולין בקרב חולי סוכרת מסוג 2 שלא ניתן היה לאזנם באמצעות טיפול אינטנסיבי במספר זריקות אינסולין ביום[17]. שוב חשוב להדגיש את ההקפדה על אורח החיים כבסיס לכל טיפול ובמיוחד בעת הגברת הטיפול לסוכרת. בחולים עם השמנת יתר BMI>30 kg/m2 ניתן לשקול שנית

תמונה 5. קווים מנחים של המועצה הלאומית לסוכרת לטיפול בהיפרגלקמיה בסוכרת מסוג 2



תמונה 6. קווים מנחים אפשריים לאחר הוספת האפשרות של טיפול ב-SGLT2 inhibitors בהיפרגליקמיה בסוכרת מסוג 2



ניתוח בריאטרי/מטבולי (במסגרת מחקר קליני המתנהל עכשיו במספר מרכזים בארץ) כאפשרות טיפולית במידה ולא ניתן לאזן את הסוכרת בדרך אחרת. לבסוף במידה ורופא המשפחה והצוות הרב מקצועי במרפאה הראשונית אינו מצליח לאזן את החולה לערך המטרה האישי שלו, יש לשקול הפנייתו המוקדמת למרפאת סוכרת רב תחומית.

אנו צופים כי בזמן הקרוב יצטרף לסל האפשרויות "שחקן" חשוב נוסף – SGLT-2 Inhibitor. מה יהיה מקומו של שחקן זה? לכאורה, מדובר בתרופה במנגנון שונה לחלוטין שאינה תלויה כלל בייצור אנדוגני של אינסולין ויכולה להתאים לטיפול בכל שלבי הסוכרת ובשילוב עם כל תרופה אחרת. בנוסף, היא אף אינה מעודדת עלייה במשקל אלא ירידה (קלה) במשקל. אולם מצד שני, המידע שיש בידנו על ההשפעות ארוכות הטווח של תרופות אלו מועט למדי וכמו כן עדיין לא הובהר כלל כיצד ישופה על ידי סל הבריאות ו/או על ידי הביטוחים המשלימים. בתרשים 6 מוצגת אחת האפשרויות להכנסת הטיפול ב-SGLT-2 Inhibitor לתוך תרשים הטיפול הנוכחי של המועצה הלאומית לסוכרת, אולם חשוב לציין כי עדיין לא בוצע דיון מעמיק בנושא.

סיכום

התאמת הטיפול לחולה הסוכרת הינה אומנות, אך אומנות זו צריכה להיות מבוססת על ידע מעמיק של האפשרויות השונות העומדות מולנו, על חסרונותיהן ויתרונותיהן היחסיים ועל היכרות מעמיקה עם החולה ושיתופו בהחלטות הטיפוליות.

ד"ר עופרי מוסנזון, היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים וקופ"ח מאוחדת, מחוז ירושלים

פרופ' איתמר רז, מנהל מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. 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.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al (2009) Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a onsensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 52:17–30
3. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013.

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH;American Association of Clinical Endocrinologists.Endocr Pract 2013 Mar-Apr;19(2):327-336.
4.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
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, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129–139.
8. Pozzilli P. et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev ;2010 26:239-244
9. 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
10. Look Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes.AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):145-54
10. 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
11. 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
12. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1028–1032
13. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004;27:2597–2602
14. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26: 2231–37.
15. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008;371:1753-1760
16. The ORIGIN Trial Investigators, Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia, n engl j med 367;4
17. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, Lee SW; for the OpT2mise Study Group. nsulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. Lancet. 2014 Jul 2. pii: S0140-6736(14)61037-0.

חשוב לזכור – התאמת הטיפול התרופתי לחולה הסוכרת

1. קיימים מספר רב של טיפולים תרופתיים שונים להיפרגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2 ויש להתאים את הטיפול הנכון לכל חולה.
2. רופאי המשפחה הם המטפלים ברוב חולי הסוכרת ולכן חשוב להנחותם בבחירת הטיפול המתאים לחולים השונים.
3. לטיפול בשנותיה המוקדמות של מחלת הסוכרת השפעה מרחיקת לכת על הפרוגנוזה של החולה ולכן חשוב במיוחד להקפיד על איזון מתאים בשנים אלו.
4. בעת קביעת מטרות היעד לאיזון החולה מומלץ להתחשב בגילו של החולה (A) במסת גופו (B), בנוכחות סיבוכים מיקרו או מקרו-וסקולריים (C), במשך מחלת הסוכרת (D) וכן בתמיכה לה הוא זוכה ובמצבו הכלכלי (E). התחשבות בגורמים אלו תעזור לרופא לקבוע האם לשאוף לאיזון הדוק יותר (HbA1c<7% ברוב המקרים) או פחות (בדרך כלל HbA1c 7.5%-8.5%).
5. הדגשה חוזרת של חשיבות ההקפדה על אורח חיים בריא כבסיס לטיפול בסוכרת חשובה בכל שלב ובמיוחד בעת הגברת הטיפול.
6. מטפורמין הינה תרופת הבחירה הראשונה לרוב הגדול של חולי הסוכרת אולם יש להקפיד ולהגביר טיפול כל 3-6 חודשים עד להגעה לערך המטרה האישי לחולה ולא להשתהות זמן רב מדי עם טיפול שאינו מספק.
7. במידה וערכי הסוכר באבחנת הסוכרת הינם גבוהים במיוחד ו/או החולה סובל מהיפרגליקמיה סימפטומטית, יש לשקול טיפול (לעתים מזומנות קצר טווח) באינסולין לצורך הוצאה חדה "מהרעת הסוכר והשומן" בה שרוי החולה. במידה וערכי הסוכר מוגברים בצורה בינונית באבחנה (HbA1c>8.5%) יש לשקול התחלת טיפול בטיפול משולב בשתי תרופות.
8. אנו ממליצים על טיפול בתרופות מקבוצת האינקרטינים כקו השני לטיפול בסוכרת ברוב החולים. יתכן שהוספת האפשרות של טיפול ב-SGLT-2 inhibitors תשנה את ההנחיות הטיפוליות בשנים הקרובות.
9. ניתוח בריאטרי מהווה אפשרות טיפולית חשובה בחולי סוכרת הסובלים מהשמנה ויש להציעה לחולה הסוכרתי השמן בשלב מוקדם יחסית של מחלתו לצורך מניעת סיבוכים.
10. העבודה בצוות רב מקצועי ויצירת הקשר הטיפולי המשמעותי עם החולה ומערכות התמיכה השונות שלו הם הבסיס החשוב להצלחה של כל טיפול.

הטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2

ד"ר ענת צור

סוכרת מסוג 2 היא מחלה פרוגרסיבית בה ערכי הסוכר עולים עם הזמן במקביל להתדרדרות בתפקוד תאי ה-β של הלבלב. שמירה על ערכי גלוקוז קרובים ככל האפשר לנורמה מקטינה את שיעור סיבוכי הסוכרת, אך קשה להשגה. כ-25% מהמטופלים תרופתית לא מצליחים להישאר בדרגת האיזון המומלצת למרות הוספת תרופות ויזדקקו לטיפול באינסולין כדי לפצות על המשך התדרדרות תאי β.

השימוש באינסולין בסוכרת מסוג 2 גבר מאוד ב-15-10 השנים האחרונות. התובנה שגם בסוכרת מסוג 2 ישנו מחסור באינסולין (ולא רק תנגודת לאינסולין), הופעת עבודות שהציגו את יעילות הטיפול באינסולין בחולים אלה והכרה בחשיבות האיזון למניעת סיבוכי הסוכרת גרמו להגברת השימוש באינסולין, הן בשלבים מוקדמים יותר של המחלה, בשילוב עם טיפול תרופתי, והן במתן טיפול אינטנסיבי יותר כשהמחלה מתקדמת.

בנוסף, אפשרות השימוש ב"אנלוגים בזאליים" (לנטוס ולבמיר) המקטינים את הסיכון להיפוגליקמיה ולעלייה במשקל בהשוואה ל-NPH, הקלו אף הם את התחלת הטיפול באינסולין והקטינו את חשש הרופאים מפני הטיפול. גם חששות שאינסולין הוא אטרוגני הופרכו במחקר ה-ORIGIN[1].

בכל זאת, למרות ההכרה בחשיבות הטיפול באינסולין, יש איחור של כ-7-3 שנים בהתחלת הטיפול באינסולין[2].

הסיבה העיקרית לדחיית הטיפול 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, חשש ממורכבות הטיפול, חשש מפני היפוגליקמיה ומפני עלייה במשקל. גם כשמתחילים טיפול באינסולין, הטיפול לרב איננו אגרסיבי די הצורך.

המאמץ לשפר את סוגי האינסולין מתקיים כל הזמן. אינסולין degludec (IDeg) הוא אינסולין בזאלי חדש היוצר שרשרת של מולטיהקסמרים לאחר הזרקה תת עורית ועל ידי כך נוצרת פעילות ארוכת טווח יציבה למשך של יותר מ-24 שעות. התרופה הוכחה כמפחיתה אירועי היפוגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2 והיפוגליקמיה לילית בחולי סוכרת מסוג 1[3].

אנלוגים ארוכי טווח נוספים נמצאים בפיתוח: PEGylated insulin Lispro של חברת לילי ו-U300 Glargin של חברת סנופי שהוגש לאחרונה לאישור ה-FDA.

מתי להתחיל את הטיפול באינסולין?

אין תמימות דעים בספרות מתי להתחיל טיפול באינסולין. האם רק כש"כלו כל הקיצים" ולא הושג איזון למרות טיפול תרופתי משולב? או בשלבים מוקדמים של הסוכרת, למשל כקו שני אחרי גלוקופאג?

אין מחלוקת על כך שבמצבים של חוסר איזון עם A1c גבוה (מעל 8.5%-9.0%) הטיפול באינסולין גורם לירידה מהירה בערכי הגלוקוז ומפחית את רעילות הגלוקוז. במצב זה, עצם רמות הגלוקוז הגבוהות גורמות לפגיעה נוספת ביכולת הפרשת האינסולין על ידי הלבלב ואיזון רמות הגלוקוז משפר את תפקוד תאי הלבלב. קיימות גם 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 איזון הסוכרת נשמר זמן ארוך יותר לאחר הפסקת הטיפול באינסולין לעומת אלה שטופלו תרופתית. המעקב בעבודות אלו נמשך שנה-שנתיים ולא ברור מה קורה בטווח זמן ארוך יותר[4,5].

אין כיום עדות חד משמעית לכך שהתחלת אינסולין בשלבים מוקדמים של המחלה, בזמן שההחולה מאוזן, תשנה את קצב התקדמות הסוכרת בטווח הארוך לעומת התקדמותה במטופל שאוזן בתרופות אחרות. הדגש הוא על איזון והאיזון המוקדם.

טיעונים אלה באו לידי ביטוי בקווי ההנחיה לסוכרת של ה-ADA וה-EASD. ב-2006 הומלץ לראשונה טיפול באינסולין בזאלי כאפשרות טיפולית מקובלת כבר אחרי כשלון טיפול בגלוקופאג, עוד לפני מיצוי תרופות נוספות, בעוד שקווי הנחיה של איגודים אחרים כ-AACE, או Joslin ממקמים את האינסולין בשלב מאוחר יותר[6,7].

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 וטיטרציה נכונה מעט אירועי היפוגליקמיה משמעותיים.
חוסר ידע מספיק של הרופא על הטיפול באינסולין.	הגברת זמינות המומחים בתחום הסוכרת לחולים ולרופאים. העלאת הביטחון והניסיון של הרופא בטיפול באינסולין.
חוסר כוח אדם מקצועי לתמוך בטיפול-אחיות סוכרת, דיאטניות.	הכשרת כוח אדם מתאים (קורסי אחיות סוכרת ומדריכות סוכרת) ותקינה תואמת.
חוסר זמן וחוסר בתגמול לרופא על טיפול באינסולין.	עבודת צוות והדרכה על ידי האחיות חוסכת זמן. הנהגת תגמול מותאם.

טבלה 2. מדוע חולים מסרבים להתחיל טיפול באינסולין?

סיבה לסירוב להתחלת טיפול באינסולין	כיצד ניתן לענות לחולה המבטא קושי זה
"אם הגעתי לאינסולין סימן שהגעתי לסוף הדרך"	אינסולין מותחל כיום בשלבים מוקדמים יותר לעיתים אפילו כקו ראשון או שני. לעיתים הטיפול הוא זמני.
"אני מפחד מהזריקה"	הזרקת האינסולין פחות כואבת מבדיקת סוכר בגלוקומטר. שימוש בעטי הזרקה. מתן זריקת "נסיון" בזמן הביקור במרפאה.
"אמא שלי טופלה באינסולין וראיתי מה קרה לה: היא התעוורה/ קטעו לה רגל...."	סיבוכי הסוכרת נובעים מהמחלה ולא מהטיפול. בעבר הוחל בד"כ טיפול באינסולין בשלבים מאוחרים מדי, לאחר התפתחות הסיבוכים.
"אני לא רוצה להיות תלוי"	"התלות" באינסולין איננה קשה יותר "מהתלות" בתרופות אחרות, מדובר בחומר טבעי והוא יכול לשהות עד חודש מחוץ למקרר.
"אני מפחד מהיפוגליקמיה"	גם תרופות מקבוצת ה-SU עלולות לגרום להיפוגליקמיות קשות.
"שמעתי שאינסולין משמין"	אינסולין הוא הורמון אנבולי אבל השינוי במשקל תלוי במאזן האנרגטי 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.

התוויות להוספת טיפול באינסולין

- יעדי האיזון לא הושגו באמצעות טיפול פומי ושינוי הרגלי חיים.
- יש התווית נגד לטיפול פומי כגון אי ספיקת כליות ושחמת כבד.
- לשם תיקון היפרגליקמיה קיצונית (למשל מעל 250 מג%) ועל מנת לתקן מצב רעילות הגלוקוז.
- בכל שלב של המחלה, גם לפני מיצוי הטיפול התרופתי.
- צריך לזכור שבניגוד לתרופות שיכולת הורדת HbA1c שלהם מוגבלת ל-2%–0.5%, הרי שאינסולין בכמות נכונה יכול להוריד HbA1c בכל רמה.

סוגי האינסולין

כל סוגי האינסולין המצויים כיום בשוק הם "הומנים" עם רצף חומצות אמיניות כמו לאינסולין האדם, או "אנלוגים לאינסולין" שבהם בוצע שינוי ברצף האינסולין ההומני כדי להקנות תכונות ספיגה מהירות או איטיות יותר מהרגיל.

טבלה 3. תכשירי האינסולין ההומאניים והאנלוגים

תכשירי האינסולין ההומאני

סוג האינסולין	תכונות האינסולין	"אילי לילי"	"נובו-נורדיסק"
"Regular"	התחלת פעולה - 30 ד' שיא הפעולה - 2-4 ש' משך הפעולה - 5-8 ש'	Humulin R	Actrapid
"NPH"	התחלת פעולה-2 ש' שיא הפעולה - 4-8 ש' משך הפעולה - 10-16 ש'	Humulin N	Insultard
"תערובות אינסולין הומאני"	התחלת פעולה - 30 ד' שיא הפעולה - ? משך הפעולה - 10-16 ש'	Humulin 70/30	Mixtard 30 (40,50)

תכשירי האינסולין האנלוגיים

סוג האינסולין	תכונות האינסולין	"אלי לילי"	"נובו-נורדיסק"	"סנופי"
קצרי טווח	התחלת פעולה - 5-15 ד' שיא הפעולה - 45-75 ד' משך הפעולה - 2-6 ש'	Lispro=Humalog	Aspart=Novorapid	Glulisine=Apidra
תערובות של אנלוגיים	התחלת פעולה - 5-15 ד' שיא הפעולה - 45-75 ד' משך הפעולה - 8-10 ש'	Humalog Mix 25 Humalog Mix 50 Humalog NPL	Novomix 30 Novomix 50 Novomix 70	
תכשירי אינסולין בזאליים	התחלת פעולה -2 ש' משך הפעולה - 18-26 ש'		Detemir=Levemir	Glargine=Lantus
אינסולין בזאלי ארוך טווח	משך פעילות מעל 24 שעות		Degludec=Tregludec	

בפועל, סוגי האינסולין השונים נבדלים ביניהם בזמן לתחילת פעילותם ובמשך פעילותם (טבלה 3). קיימות כיום 3 חברות המייצרות אינסולין: אלי-לילי, נובו-נורדיסק וסנופי.

NPH ואנלוגים ארוכים לאינסולין (בזאלים) מוזרקים *1-2 פעמים ביום ללא קשר לארוחות. דגלודק שמשך פעילותו מעל 24 שעות מוזרק פעם ביום ואין חשיבות לשעה בה הוא מוזרק. לעומתם סוגי אינסולין בעלי טווח פעולה קצר (רגולר), אנלוגים מהירים או תערובות אינסולין מוזרקים בהקשר לאוכל. לרוב לפני האוכל. אינסולין רגולר מוזרק 30-15 דקות לפני האוכל ואילו האנלוגים המהירים 15-5 דקות לפני האוכל כמפורט בטבלה 3.

כיצד להתחיל את הטיפול באינסולין?

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?

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

לדוגמה: הזרקת 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. בשנים האחרונות הופיעו עבודות המשוות בין שיטות שונות ואלגוריתמים שונים לטיפול, דבר שלא היה בעבר. הדעה הרווחת היא שבשלב הראשון הטיפול הפשוט ביותר והמתאים למרבית המטופלים הוא התחלת טיפול באינסולין בזאלי. באלו שאצלם לא הושג איזון, להוסיף אינסולין לארוחות.

בשיטה זו 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 מג% או לפי היעד האישי שנקבע לו. מינון האינסולין ההתחלתי נמוך, 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 הבזאלי לפני השינה כפי שהיה מקובל בזריקות ה-NPH, אך בהמשך הודגם שגם זריקה בבוקר יעילה[8]. גם כשההזרקה של האינסולין ארוך הטווח היא בבוקר, הטיטרציה תקבע על פי ערכי גלוקוז בבוקר למחרת.

יתרונות השימוש בזריקת אינסולין בזאלי פעם ביום:

- הפחתת גלוקונאוגנזה בלילה ולפני ארוחות.
- התחלת טיפול קלה למטופל ולמטפל - זריקה אחת ביום ללא קשר לאוכל.
- עלייה פחותה במשקל בהשוואה לשיטות טיפול אחרות.
- ניטור פשוט - בדיקת גלוקוז פעם ביום בבוקר בלבד.
- השימוש באנלוגים הארוכים החדשים כרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה.

יעילות שיטה זו הוכחה במספר מחקרים בהם 60%-28% 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 ב-Diabetes Care[9] היה הבולט מכולם. במחקר שארך 24 שבועות הגיעו כ-60% (!) ליעד HbA1c של פחות מ-7%. החולים התחילו עם HbA1c התחלתי של 10%-7.5% ורמת גלוקוז בבוקר >140מג%. מחקר זה ואחרים שפורסמו אחריו הוכיחו, כי על ידי זריקת אינסולין אחת ופרוטוקול שגרתי פשוט, ניתן להגיע לאיזון טוב בחלק גדול מהאוכלוסייה. מחקרים אלה היוו את הבסיס להמלצות ה-ADA.

סימני השאלה/חסרונות

מחקר ה-TTT הותיר מספר שאלות ללא תשובה ברורה: האם ניתן לאפיין את סוגי המטופלים שהגיבו לטיפול בשיטה זו כנגד אלה שלא הגיעו לאיזון? מה צריך להיות המשך הטיפול במי שלא הגיב לטיפול? מהי שיטת הטיפול באלה שרמות הגלוקוז שלהם בבוקר נמוכות מ-140 מג%?

למרות המגבלות, נוצר מהמחקר בסיס לפרוטוקול שגרתי פשוט להתחלת טיפול באינסולין לחלק גדול מהאוכלוסייה (גם באנשים עם השמנת יתר), עם HbA1c התחלתי 10%-7.5%. פרוטוקול המצריך רק זריקה אחת ובדיקת סוכר אחת ביום. לעומת מחקר TTT, מחקר ה-4T הראה תוצאות שונות[10]. מחקר זה בדק יעילות ובטיחות של 3 גישות טיפוליות להתחלת טיפול באינסולין בחולי סוכרת לא מאוזנים: תערובת אינסולין 2X ביום, אינסולין מהיר לפני ארוחות 3X ביום, אינסולין בזאלי 2X-1 ביום. תוצאות השנה הראשונה של המחקר התפרסמו ב-NEJM ב-2007[5]. רמת איזון דומה הושגה בקבוצות האינסולין המהיר ובזו של תערובת האינסולין. בקבוצה שטופלה באינסולין בזאלי השיגו תוצאה פחות טובה (למעט במטופלים שהתחילו עם HbA1c נמוך מ-8.5% בהן התוצאות היו דומות בכל הקבוצות). אירועי היפוגליקמיה היו רבים יותר בקבוצת האינסולין הפרנדיאלי (לארוחות) והמועטים ביותר בקבוצת האינסולין הבזאלי. בתום 3 שנות מחקר כמעט ולא היו מטופלים שהיו מאוזנים עם אינסולין בזאלי בלבד.

מבחינת ההצלחה הכללית באיזון הסוכרת היו תוצאות המחקר מאכזבות מה (יתכן בגלל בעיה באלגוריתם הטיפול), אך הן חיזקו את הטענה שלא ברור אם אינסולין בזאלי הוא השיטה הטובה הבלעדית. בתום 3 שנים של המחקר, רב החולים היו מטופלים בשילוב של אינסולין ארוך וקצר טווח[11].

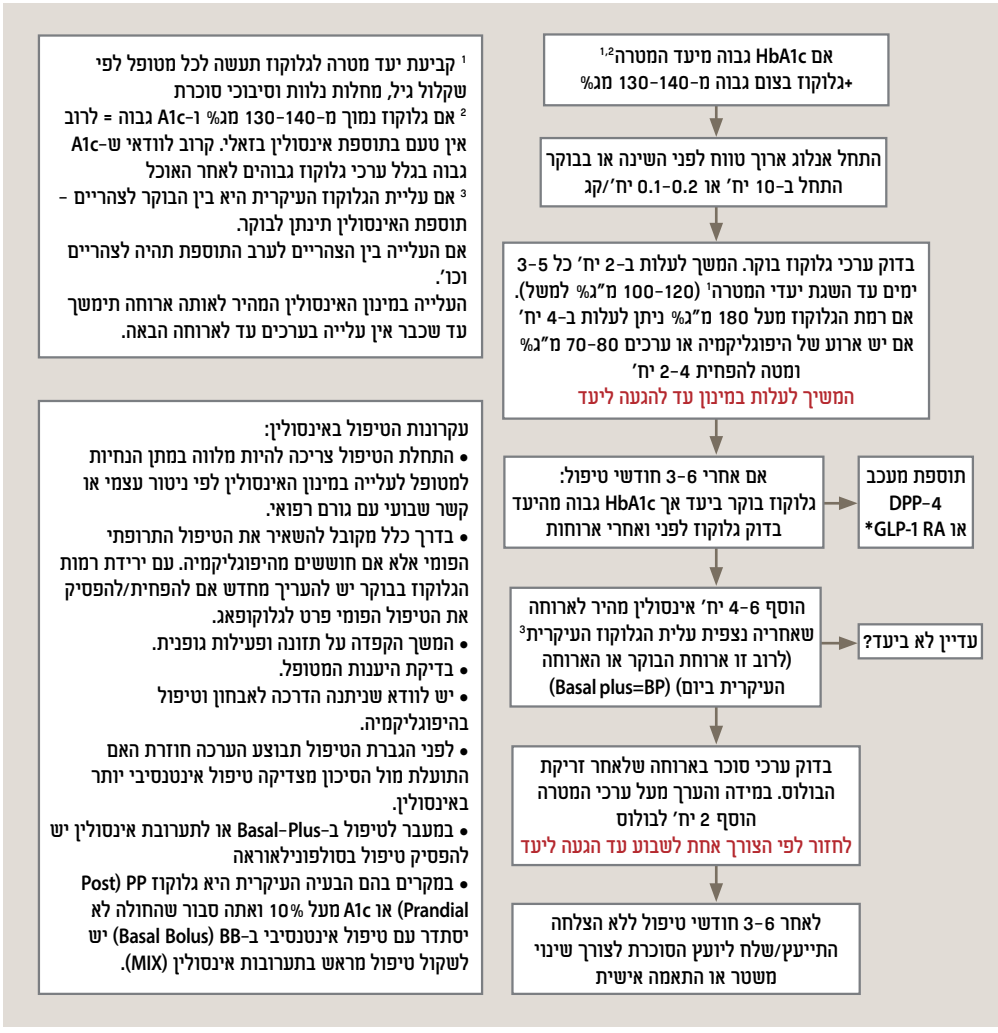
ה-ADA וה-EASD תומכים בגישה של התחלת אינסולין בזאלי כאפשרות העדיפה להתחלת אינסולין בחולי סוכרת סוג 2[12]. בניגוד לכך, ארגונים אחרים כמו ארגוני האנדוקרינולוגיה האמריקאים - ACE/AACE ה-NICE האנגלי, ה-IDF (International Diabetes Federation) וארגונים אחרים, מסתייגים מ"דוגמה" אחת להתחלת טיפול באינסולין השווה לכולם. ארגונים אלה מביאים 3 אפשרויות עיקריות להתחלת טיפול באינסולין[13,14,15]:

א. התחלה באינסולין בזאלי כפי שפורט לעיל.

ב. התחלה באינסולין ביפאזי (תערובת אינסולין) כקו טיפול ראשון, בעיקר כשרמות HbA1c גבוהות במיוחד.

ג. מספר זריקות אינסולין, אינסולין בזאלי בתוספת הזרקות "בולוס" כאשר המטופל לא מאוזן אחרת, או כשרוצים להשיג גמישות מקסימלית בזמני הארוחות ובתכולתן.

תרשים 1. אפשרות טיפול 1: התחלה והגברת טיפול באינסולין בזאלי בחולים עם סוכרת מסוג 2



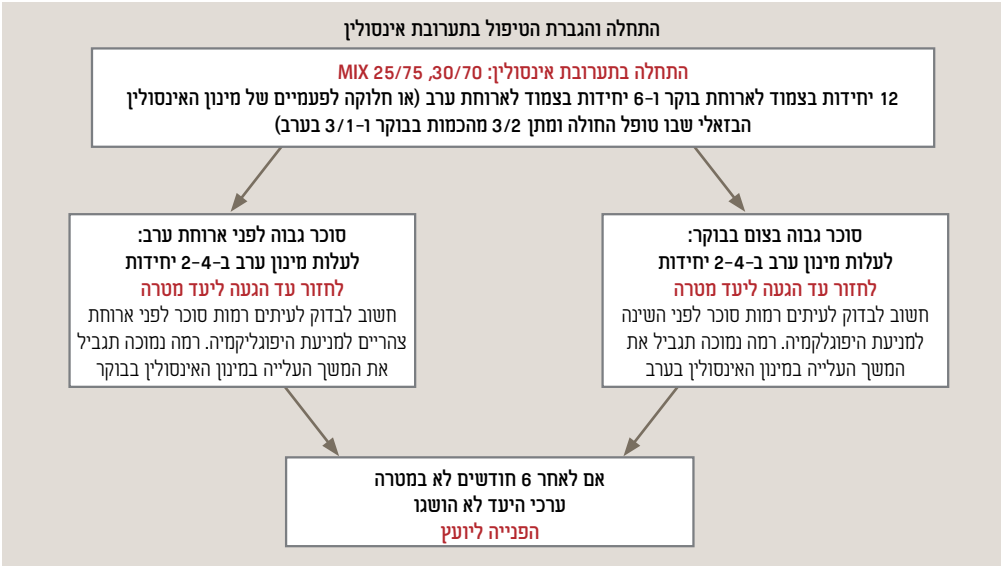
*מבוסס על תרשים ה-AACE לטיפול באינסולין 2013[19].

העיקרון המנחה בבחירת הטיפול הוא אינדיבידואליזציה - התאמת הטיפול באופן פרטני למטופל.
עם התגברות שילוב הטיפול באינסולין עם מעכב DPP-4 או GLP-1 RA (להלן) צפוי שנראה יותר שילובים אלו ופחות שילוב של אינסולין בזאלי ובולוס לארוחות.

יתרונות השימוש בתערובת אינסולין

• למרבית החולים יש הפרעה הן ברמות הגלוקוז בצום והן לאחר האוכל. הטיפול באינסולין משולב נותן מענה לדרישות לאינסולין בזאלי ופרנדיאלי בזריקה אחת.
• ישנם מספר סוגי תערובות וניתן להתאים את מרכיבי האינסולין הקצר והארוך לצורכי המטופל.
• הטיפול ב-2 זריקות של תערובת אינסולין יעיל יותר (ברוב המחקרים) מטיפול בזריקה אחת של אינסולין בזאלי, בעיקר במטופלים עם רמות התחלתיות גבוהות של HbA1c ואצל מי שיש לו עליית גלוקוז בולטת בעקבות אכילה.
• הטיפול בתערובת אינסולין קל יותר משיטת טיפול משולב בזריקת אינסולין בזאלי וזריקות בולוס לפני הארוחות.

תרשים 2. אפשרות טיפול 2: השימוש בתערובת אינסולין – התחלה וטיטרציה[2]



חסרונות הטיפול בתערובות אינסולין

- הטיפול, שאינו מאוד פיזיולוגי, מחייב סדר יום יציב עם תכולת פחמימות קבועה יחסית.
- קיים סיכון מוגבר להיפוגליקמיה בלילה בגלל שיא פעולת ה-NPH שניתן כבר בערב.
- קיים סיכון מוגבר לרמות גלוקוז גבוהות בבוקר.

אפשרות טיפול 3: שיטת ה"בזאל – פלוס"

בשיטה זו מתחילים בהוספת אינסולין בזאלי. אם למרות שערכי הגלוקוז בבוקר תקינים (בזכות האינסולין הבזאלי וטיטרציה טובה) עדיין יש עלייה בערכים במשך היום ויעד המוגלובין A1c לא הושג, הרי שנוסיף עוד זריקת אינסולין 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 לצהרים, נוסיף אינסולין מהיר לארוחת הבוקר בלבד. ההתחלה תהיה של 4-6 יח ונמשיך לעלות עד שהערכים לפני ארוחת הצהריים יהיו ביעד שנקבע.

אפשרות טיפול 4: שיטת ה"בזאל – בולוס"

שיטה זו נחשבת כפיסיולוגית ביותר. שיטה זו של מתן אינסולין בזאלי ארוך או בינוני טווח ואינסולין מהיר "בבולוס" לפני כל ארוחה, היא שיטת טיפול מקובלת. היא משמשת בדרך כלל כטיפול המשך של אופציית הטיפול באינסולין בזאלי, 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 רזרבות של אינסולין.

אפשרות טיפול 5: הזרקת אינסולין פרנדיאלי

3 הזרקות ביום, ללא אינסולין בזאלי. גישה זו לא מקובלת בארץ אך משתמשים בה במקומות שונים בעולם. מחקר APPOLO הינו מחקר מעניין שפורסם ב-LANCET[16]. במחקר בחנו שיטת טיפול זו, באינסולין מהיר המוזרק 3 פעמים ביום לפני כל ארוחה, כנגד זריקה אחת של אינסולין בזאלי פעם אחת ביום, במשך 44 שבועות. תוצאות המחקר העלו מידת איזון דומה בין שתי הקבוצות, אבל שיעור אירועי ההיפוגליקמיה היה גבוה יותר מפי 4 בקבוצת האינסולין המהיר.

שילוב טיפול באינסולין עם תרופה ממשפחת האינקרטינים

בשנים האחרונות, עם פיתוח מעכבי האנזים DPP4 – וכן פיתוח האנלוגים ל-GLP-1 יש עיכוב כלשהו בהתחלת טיפול

באינסולין. דגם טיפולי שהופך פופולארי בשנתים האחרונות 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 ארוחות תעשה על ידי תכשיר הגורם לעליית GLP-1. קיימות עבודות רבות המדגימות תוספת יעילות (סביב 0.6%) בהוספת מעכב DPP-4 לאינסולין ובהוספת GLP-1 RA לאינסולין[17]. השילוב עם תכשיר ממשפחת האינקרטינים יגרום לעיתים לדחית השלב של תוספת אינסולין פרנדיאלי.

לגבי GLP-1 RA: קיימות עבודות המראות יעילות דומה לתוספת של GLP-1 RA לאינסולין בזאלי מול תוספת של אינסולין מהיר לאינסולין הבזאלי וזאת עם הפחתה של אירועי היפוגליקמיה[18]. יש כמובן צורך באינדיבידואליזציה של הטיפול ולא בכולם הטיפול מוצלח, בכל זאת אם בעבר המעבר מאינסולין בזאלי היה לאינסולין בזאלי בשילוב אינסולין מהיר הרי שכיום יבוצע לעיתים נסיון לשילוב אינסולין בזאלי עם מעכב DPP-4 או עם GLP-1 RA כמופיע בתרשים 1 להלן (AACE 2013)[19].

מספר תכשירים המשלבים אינסולין בזאלי ו-GLP-1 RA ביחסים קבועים, בזריקה אחת, נמצאים בפיתוח עם תוצאות מבטיחות. שילוב של דגלודק עם ויקטוזה (חברת נובו-נורדיסק) וגלרגין עם ליקסיסנטייד (חברת סנופי).

מתכוני טיפול עיקריים להתחלה והמשך טיפול באינסולין ניתן לראות בתרשימים מספר 1 ו-2.

תוספת אינסולין לחולי סוכרת מסוג 2: שיקולים בבחירת הטיפול

דגם עלית הגלוקוז: גבוה כבר מהבוקר או בעיקר אחרי ארוחות? כשהערכים גבוהים כבר בבוקר, אינסולין בזאלי יתאים. ככל שיש עלייה משמעותית גם במשך היום, הסיכוי שצריך יהיה להוסיף אינסולין גם לארוחות גובר. כשערכי הבוקר תקינים והעליה מתרחשת במשך היום, אינסולין מהיר או תערובת יתאימו יותר.

הסיכון להיפוגליקמיה והשלכותיה על המטופל: במקרה זה גם יעדי האיזון יהיו גבוהים יותר. לרב נבחר אינסולין בזאלי, שסיכוי ההיפוגליקמיה בטיפול בו נמוך יותר.

יעדי איזון אישיים – במטופל צעיר ללא סיבוכי סוכרת מאקרווסקולרים או עם סיבוכי סוכרת מיקרווסקולרים נשאף לאיזון בצורה הדוקה יותר מאשר במטופל מבוגר עם סיבוכים.

מידת הענות המטופל – יש לבחור צורת טיפול שהמטופל יעמוד בה.

סיכום

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

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

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

השימוש בתערובת אינסולין יכול לשמש כקו ראשון, אך בגלל פשטות הטיפול באנלוגים הבזאלים, הטיפול בתערובת אינסולין נדחק לעיתים קרובות לקו השני.

לאחר התחלת הטיפול הראשוני באינסולין, עם השנים, רוב החולים יצטרכו שילוב של טיפול השולט גם ברמות הגלוקוז בצום וגם ברמתו שלאחר הארוחות. לכן אין לעצור בטיטרציה. התחלת הטיפול באינסולין היא רק השלב הראשון ולרוב יש צורך בהגברה של הטיפול ובשילוב של מספר סוגי אינסולין.

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

בשנים הקרובות צפוי שיכנסו לשימוש תכשירים המשלבים בזריקה אחת אינסולין ארוך טווח עם GLP-1 RA.

ד"ר ענת צור, מומחית ברפואה פנימית ובאנדוקרינולוגיה, מנהלת השירות האנדוקריני בקהילה - שרותי בריאות כללית ירושלים

{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. 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.
4. Insulin-based versus Triple Oral Therapy for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Which is better? Diabetes Care. 2009;32(10):1789-1795.
5. Weng J, Li Y, Xu W et al. 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. Lancet 2008; 371:1753-1760
6. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1963-72.
7. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y, Hellman R, Lebovitz H, Levy P, Roberts VL; ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force Endocr Pract. 2007 May-Jun;13(3):260-8.
8. 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.
9. 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.
10. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1716-30.
11. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. N Engl J Med. 2009 Oct 29;361(18):1736-47.
12. 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.
13. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan: executive summary.Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, Davidson JA, Einhorn D, Ganda O, Garber AJ, Hirsch IB, Horton ES, Ismail-Beigi F, Jellinger PS, Jones KL, Jovanovič L, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Orzeck EA, Vinik AI, Wyne KL; AACE Task Force for Developing a Diabetes Comprehensive Care Plan. Endocr Pract. 2011 Mar-Apr;17(2):287-302.
14. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. Ceriello A, Colagiuri S. Diabet Med. 2008 Oct;25(10):1151-6.
15. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? Czupryniak L. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Dec;86 Suppl 1:S22-5.
16. 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.
17. Combining Incretin-Based Therapies with Insulin, Jiten Vora , Diabetes Care VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013
18. 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
19. AACE COMPREHENSIVE. DIABETES MANAGEMENT. ALGORITHM. —2013. Garber et al. Endocr Pract. 2013;19 (Suppl 1):1-48

חשוב לזכור – הטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2

1. חלק גדול מחולי הסוכרת מסוג 2 יזדקקו לטיפול באינסולין במהלך מחלתם כדי הסוכר לשמור על האיזון הגליקמי.
2. קיים איחור של 7–3 שנים בהתחלת הטיפול באינסולין. הסיבה העיקרית לדחיית הטיפול באינסולין למרות כישלון הטיפול התרופתי הינה התנגדות פסיכולוגית לאינסולין (PIR, Psychological Insulin Resistance), הן מצד החולים והן מצד הצוות המטפל.
3. התוויות להוספת טיפול באינסולין: יעדי הטיפול לא הושגו באמצעות טיפול פומי +/- אנלוגים ל-GLP–1, קיימות התוויות נגד לטיפול תרופתי (אי ספיקת כליות, שחמת הכבד), לצורך תיקון היפרגלקמיה קיצונית (glucose›250 מ"ג%), בכל שלב של מחלת הסוכרת.
4. כל סוגי האינסולין המצויים כיום בשוק הם "הומנים" עם רצף חומצות אמיניות כמו לאינסולין האדם, או "אנלוגים לאינסולין" שבהם בוצע שינוי ברצף האינסולין ההומני כדי להקנות תכונות ספיגה מהירות או איטיות יותר מהרגיל.
5. 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?
6. בשלב הראשון הטיפול הפשוט ביותר והמתאים למרבית המטופלים הוא התחלת טיפול באינסולין בזאלי.
7. 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 מ"ג% או לפי היעד האישי שנקבע לו.
8. 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 באנלוגים הארוכים החדשים כרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה.
9. 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.
10. תוספת לטיפול באינסולין של מעכב DPP–4 או אנלוג לרצפטור ל-GLP–1, מהווה חלופה טובה לתוספת אינסולין פרנדיאלית עם פחות תופעות לוואי של היפוגליקמיה ועלייה במשקל.

הטיפול באינסולין בחולים מבוגרים עם סוכרת מסוג 1

ד"ר ג'ואל זינגר

בחולים עם סוכרת מסוג 1, טיפול באינסולין הוא טיפול תחליפי לאינסולין החסר עקב הרס של תאי ביתא על רקע תהליך אוטואימוני. הטיפול הוא מציל חיים ואין לדחות את תחילת הטיפול כאשר נעשתה אבחנה של סוכרת מסוג 1. כאשר סוכרת מופיעה בגיל הילדות חושבים שמדובר בסוכרת מסוג 1 אך כיצד ניתן לאבחן סוכרת מסוג 1 כשזו מופיעה בגיל המבוגר?

יכולים להיות לכך מס' רמזים קליניים:

1. כאשר יש הופעה חריפה של המחלה עם היפרגליקמיה משמעותית, פוליאוריה, פולידיפסיה, ירידה במשקל.
2. כאשר לחולה BMI (Body Mass Index) תקין או ללא השמנה משמעותית.
3. כאשר לחולה אין סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 2.
4. כאשר לחולה יש סיפור אישי או משפחתי של מחלות אוטואימוניות אחרות.
5. כאשר משך התגובה לטיפול פומי קצר או שאין תגובה לטיפול פומי.

מה יכול לסייע לאבחון? בדיקה חיובית של נוגדנים ללבלב (anti ICA anti GAD antibodies) או רמה אפסית של C Peptide בנסיוב.

סוכרת מסוג 1 יכולה להופיע בכל גיל ולכן יש חשיבות לאבחון נכון, כדי לתת טיפול מתאים.

בפרק זה נתמקד בטיפול באינסולין ללא התייחסות לכל הטיפול והמעקב הכוללני הדרוש להצלחת הטיפול בסוכרת. חולים עם סוכרת מסוג 1 עלולים לפתח מחלות אוטואימוניות אחרות ולכן יש לבצע מעקב בהתאם (בדיקת TSH, ספירת דם ובדיקות נוספות לפי הצורך). כמו כן יש לתשאל לנוכחות תסמינים של מערכת העיכול ובמידת הצורך לבצע ברור לשלילת Celiac.

מה היעד לטיפול בהיפרגליקמיה בחולים מבוגרים עם סוכרת מסוג 1?

מחקר ה-DCCT (Diabetes and Complications Control Trial) הראה שאיזון גליקמי קפדני בסוכרת מפחית סיבוכים מיקרווסקולריים בחולים עם סוכרת מסוג 1 ועוזר בתחילת המחלה לשמור על רמה, ולו גם נמוכה, של C Peptide אשר מקלה על איזון הסוכרת בהמשך. מחקר ההמשך (Epidemiology of interventions and Complications, EDIC) הראה שאיזון גליקמי קפדני מפחית סיכון קרדיווסקולרי לאורך המעקב. לכן עבור רוב החולים, רצוי להגיע ליעד של HbA1c מתחת ל-7%. הגורם המגביל להגעה ל-euglycemia הוא מספר וחומרת אירועי ההיפוגליקמיה. יעד האיזון הגליקמי הוא אישי ויכול להשתנות בשלבים שונים בחיי חולה הסוכרת.

מהן השיטות והכלים לטיפול באינסולין בחולים עם סוכרת מסוג 1?

שיטות

מאז פורסם מחקר ה-DCCT השתנו ההמלצות לטיפול באינסולין ושתי הדרכים המומלצות לטיפול הן:

1) זריקות אינסולין מרובות עם שילוב של אינסולין ארוך וקצר מועד, שיטה הנקראת MDI (Multiple daily Insulin Injections).
2) טיפול באמצעות משאבת אינסולין.

כיום, הטיפול ב-Sensor augmented pump therapy with low glucose suspend יכול לשפר את האיזון הגליקמי ולהפחית אירועי היפוגליקמיה.

בחירת השיטה הטיפולית תתבסס על צרכים ורצונות של המטופל ועל יעוץ מקצועי.

בשתי השיטות ספירת פחמימות יעילה להצלחת הטיפול, כפי שהוכח במחקר DAFNE (Dose Adjustment for Normal eating).

כלים

סוגי אינסולין

בטבלה 1 מוצגים האינסולינים השונים שבשימוש בסוכרת מסוג 1.

האינסולינים מתחלקים בעיקר לפי משך הפעולה בין שתי קבוצות: אינסולינים בזאלים ואינסולינים מהירים, פרנדיאלים, המיועדים למתן עם הארוחות או "לתיקון" של ערכי גלוקוז מוגברים. קיימים הבדלים בין אינסולינים הומניים (Insulatard, Humulin N, actrapid, Humulin R) ואנלוגים של אינסולין (Lantus, Levemir, Tregludec, Apidra, Novorapid, Humalog).
בקבוצה של האינסולינים הבזאלים, לאנלוגים (Lantus, Levemir, Tregludec) יש משך פעולה ארוך יותר, שיא (peak) קטן יותר ושונות (variability) קטנה יותר בספיגה לעומת אינסולינים ארוכי טווח הומניים (Insulatard, Humulin N).
בקבוצה של אינסולינים פרנדיאלים לאנלוגיים הקצרים (Novorapid, Humalog, Apidra) יש ספיגה מהירה יותר ושיא גבוה יותר לעומת אינסולינים קצרים הומניים (Actrapid, Humulin R).
בסוכרת מסוג 1 אינסולינים אנלוגים מאפשרים יתרון קטן הן לגבי איזון גליקמי והן לגבי אירועי היפוגליקמיה ליליים יחסית לאינסולינים ההומניים. אינסולינים בזאלים עם משך פעולה ארוך כמו peg Lispro יהיו בשוק התרופות בקרוב.

משאבות אינסולין

משאבות אינסולין מכילות גם תוכנה (software) וגם חומרה (hardware) ומאפשרות הזלפה של אינסולין ברקמה התת עורית ברציפות במשך כמה ימים ללא החלפת נקודת ההזרקה. פרט להפחתת מספר הזריקות ביום יש יתרונות אחרים הקשורים לאפשרויות רבות של מתן אינסולין. תכונות אלה מאפשרות מתן אינסולין בצורה שמחקה טוב יותר את ההפרשה הפיזיולוגית של אינסולין במשך היום.
משאבות אינסולין מאפשרות:
1. מתן אינסולין בזאלי על ידי הזלפה רצופה כל כמה דקות של אינסולין בקצב הנקרא בסיסי. אפשר לשנות קצב בסיסי במשך היום בהתאם לצרכים השונים של החולה (תסמונת השחר, פעילות גופנית, מחזור).
2. מתן אינסולין בזמן האוכל או לצורך תיקון ערכי גלוקוז גבוהים הנקרא בולוס. הגדרות של בולוס חכם במשאבה מקלים על החלטות של החולה בעת אכילה ותיקון.
3. בחולים המחוברים למד סוכר רציף, יש בחלק מהמשאבות אפשרות להפסיק הזלפת אינסולין בעת היפוגליקמיה (Low Glucose Suspend) וע"י כך הפחתת אירועי היפוגליקמיה.
4. כיום משתמשים לרוב באינסולין אנלוג קצר במשאבות אינסולין (הומלוג, נובורפיד). ניתן גם להשתמש באינסולין אנושי (regular insulin).

מרפאה רב מקצועית – מרפאה ראשונית

טיפול משותף של צוות במרפאה ראשונית ובמרפאת סוכרת מומלץ בטיפול בחולים עם סוכרת מסוג 1. מרפאת סוכרת תכלול רופא אנדוקרינולוג, מומחה לסוכרת, אחות מחנכת סוכרת, דיאטנית מחנכת סוכרת, צוות פסיכוסוציאלי ומזכירה, כדי לספק מידע עדכני והדרכה על טיפולים וטכנולוגיות שונות.

כיצד לחקות מתן אינסולין פיזיולוגי?

אינסולין בזאלי

מתן אינסולין הדרוש לצרכים הלא קשורים לאכילה ינתן בחולים עם סוכרת מסוג 1 על ידי הזרקת אינסולין ארוך טווח (פעם עד פעמים ביום) או על ידי קצב בסיסי במשאבת אינסולין. אינסולינים אנלוגים ארוכי טווח (Lantus, Levemir, Tregludec) מפחיתים מספר היפוגליקמיות ליליות לעומת אינסולינים אנושיים (Insulatard, Humulin N).

אינסולין פרנדיאלי

בזמן ארוחה הפרשה פיזיולוגית של אינסולין היא ביפאזית עם הפרשה מוקדמת, מהירה וחדה מיד לאחר תחילת הארוחה ובשלב שני הפרשה מתונה יותר. הפרשת האינסולין הפיזיולוגית מסתיימת כאשר ערכי הגלוקוז בדם מתחילים לרדת. התהליך של אכילה, הפרשת אינסולין והפסקת הפרשת אינסולין מתוזמן הטב ומאפשר שליטה הדוקה על רמות גלוקוז במשך היום, גם כאשר האכילה משתנה. ערכי הסוכר נעים במשך היממה בין 70 ל-110 מג'/ד"ל בנורמה.
אנלוגים של אינסולין קצר נספגים מהר יותר, מגיעים לפיק גבוה יותר ומפסיקים את פעילותם מהר יותר מאינסולין קצר טווח אנושי (טבלה 1).
ספירת פחמימות מאפשרת שימוש נכון באינסולין פרנדיאלי.

טבלה 1. אינסולינים הנמצאים בשימוש בטיפול בסוכרת מסוג 1

Company/ Product	Novo Nordisk	Lilly	Sanofi-Aventis
Regular Insulin	Actrapid (vial ,penfill)*	Humulin R (vial, cartridge)*	
Rapid Acting Insulin	Novorapid (aspart) (flexpen, vial)*	Humalog (lispro) (vial, cartridge, prefilled disposable pen kwikpen)*	Apidra (glilusine) (soloStar)*
NPH Intermediate Insulin	Insulatard (vial ,penfill)*	Humulin N (vial, cartridges)*	
Analogs long acting	Levemir (flexpen)* Tregludec (flexpen)*		Lantus (vial, cartridge, soloStar)*

*מציין את שמות המיכלים הקיימים עבור כל אינסולין בישראל

מדי סוכר וטכנולוגיות חדשות

מדידות רבות של רמות גלוקוז בדם קפילרי מאפשרות מתן אינסולין בצורה מתאימה ונמצא קשר בין מספר מדידות ואיזון הסוכרת בחולי סוכרת מסוג 1 או בחולי סוכרת מסוג 2 המטופלים באינסולין. רוב החולים עם סוכרת מסוג 1 מצוידים במד סוכר. בשנים האחרונות פותחה טכנולוגיה חדשה המאפשרת מדידות גלוקוז בנוזל הבין תאי ברקמה התת עורית כל כמה דקות: מד סוכר רציף. הם מאפשרים מדידות רצופות של גלוקוז, מתן מידע על מגמות וגם התרעות על רמות גלוקוז נמוכות או גבוהות. טיפול על ידי משאבת אינסולין עם מד סוכר רציף מאפשר הפחתת ברמה של HbA1c עם הפחתת היפוגליקמיות לעומת טיפול ב-MDI. תכונה של Low Glucose Suspend (הפסקה אוטומטית של הזלפת האינסולין על ידי המשאבה כאשר ערכי הגלוקוז במד הסוכר הרציף נמצאים מתחת לערך סף שנקבע) היא שלב ראשון של יישום קליני של לבלב מלכותי (Close loop). בנוסף ל-Sensor augmented pump therapy, שימוש של גם אינסולין וגלוקגון במשאבות אינסולין מאפשרים הפחתה נוספת של אירועי היפוגליקמיה והם אמצעים לשיפור איכות חיים של חולים עם סוכרת מסוג 1[12,13].

ספירת פחמימות

ספירת פחמימות מאפשרת אכילה חופשית והתאמת מינון האינסולין לסוג הארוחה. אחת משיטות הלימוד שנחקרה רבות היא ה-DAFNE (Dose adjustment for normal eating).

חינוך לסוכרת

מחלת הסוכרת מצריכה שיתוף פעולה בין גורמים רבים להצלחת הטיפול. על החולה עצמו מוטלת אחריות על ניהול עצמי של המחלה ולכן הוא זקוק להפנים מיומנויות רבות כידי לטפל בהצלחה במחלה וגם לחיות חיים מלאים ואיכותיים. השחקנים האחרים כוללים צוות רפואי רב מקצועי, מערכת הבריאות, המשפחה, הסביבה בעבודה והחברה. מטרת ה-DSMES (Diabetes Self Management Education and Support) היא להעצים את החולה ומשפחתו לניהול נכון ומותאם לחולה. לצורך זה החינוך הטיפולי צריך להיות מקצועי, נגיש ומותאם לכל שלבי החיים עם סוכרת. מעצם היותה מחלה כרונית היא מצריכה תהליך מתמשך של העצמה וחינוך טיפולי לכל מצב בחיים ולכל שינוי במצב הבריאותי. הסוכנים העיקריים יכולים להיות מחנכי סוכרת ממקצועות הבריאות, lay persons ותוכניות אינטראקטיביות ברשת.

התוכנית ל-DSMES מהווה חלק בלתי נפרד ממערכת הבריאות והראתה שיפור באיזון הסוכרת והפחתת סיבוכים.

כיצד להתחיל?

רקע: ניטור של ערכי גלוקוז מהווה מפתח להצלחת טיפול בסוכרת מסוג 1. חישוב מינון יומי של אינסולין (Total Daily Dose, TDD) חשוב בהסתכלות כוללנית. רוב החולים צריכים בין 0.5 ל-1 יח׳ לק״ג ליום. עם גילוי המחלה, בטרם הוחל בטיפול, המינון יכול להשתנות לפי חומרת ההיפרגליקמיה התחלתית. לאחר תיקון Glucose

toxicity יש לפעמים צורך בהפחתת TDD.

הוראות ראשוניות למשתמש חדש בטיפול באינסולין:

1. מה החולה צריך לדעת?
   - החולה צריך להבין שאינסולין הוא טיפול חיוני לחייו.
   - החולה צריך לדעת להזריק אינסולין.
   - החולה צריך לזהות סימני היפוגליקמיה.
   - החולה צריך לדעת לטפל בהיפוגליקמיה.
   - החולה צריך לשאת עמו סוכר זמין בכל שעות היממה.
   - החולה צריך ללמוד להשתמש במד סוכר.
   - החולה צריך להבין את משמעות תוצאות הבדיקות במד סוכר.
   - החולה צריך להבין את הקשר בין אכילה, פעילות גופנית, טיפול באינסולין ורמות הגלוקוז ואת הצורך בתזמון נכון ביניהם.
   - החולה צריך לדעת מי יכול לסייע לו.
2. כיצד רופא יכול להתחיל טיפול באינסולין?
   - לאחר קבלת אנמנזה, בדיקת החולה וביצוע האבחנה יש למסור במילים מובנות את האבחנה ומשמעותה לחולה.
   - יש לתת זמן לשאלות ולענות בצורה ברורה לחולה. אפשר לוודא מה החולה הבין על ידי שאלות פתוחות.
   - יש לבדוק את משקל החולה.
   - יש לחשב את המינון היומי של אינסולין. אפשר להתחיל במבוגרים במינון של **0.5–0.3** unit/kg/day ולחשב את ה-Total Daily Dose.
   - יש לתת **50%** מ-TDD כאינסולין בזאלי.
   - יש לתת **50%** מ-TTD כאינסולין פרנדיאלי.
   - יש לחלק את מינון האינסולין פרנדיאלי במספר ארוחות ליום (ראו טבלה 2).
   - יש לקבוע יעדי גלוקוז ולוודא שהחולה הבין אותם (לרוב כ-**100–90** מג'% לפני ארוחות).
   - יש לדאוג שהחולה יודע למי ואיך לפנות בעת הצורך.
   - יש ליידע את שאר הצוות ולקבוע תוכנית טיפולית, תוכנית מעקב ותוכנית הדרכה.
3. כיצד יכולה אחות להתחיל טיפול בחולה הזקוק לטיפול באינסולין?
   - יש לוודא מה החולה הבין עד כה ולחזור על תהליך של מסירת מידע ובדיקת מצב החולה.
   - יש להדריך את החולה על שיטת הזרקת אינסולין ומקומות ההזרקה.
   - יש להדריך את החולה על שימוש במד סוכר.
   - יש להדריך את החולה על רישום ערכי גלוקוז ב-logbook.
   - יש להדריך את החולה מהם ערכי הגלוקוז הרצויים עבורו.
   - יש לבדוק עם החולה מהי המערכת התומכת עבורו ולגייס אותה במידת האפשר.
   - יש להדריך את החולה על סימני היפוגליקמיה והטיפול בה.
   - יש לוודא שהחולה יודע למי ואיך לפנות במידת הצורך.
   - יש לוודא שהחולה הבין מתי לבוא למעקב.

כיצד להמשיך?

הטיפול בסוכרת הוא טיפול מתמשך ולאורך זמן יש צורך בהתאמת טיפול והדרכה מחודשת על מנת לענות על הצרכים האישיים והבריאותיים של החולה. אורח חיים בריא ופעיל מצריך התייחסות למספר מצבים.תדירות המעקב גדולה יותר בתחילת המחלה או כאשר יש יציאה מאיזון או במצבים מסוימים כמו הריון ואשפוז.

אכילה במסעדה

המודעות לצרכים תזונתיים אישיים גבוהה יותר כיום, ולכן ניתן לברר לגבי אופן הבישול כאשר רוצים להזמין מנה. קיימים גם כלים אינטרנטיים ותוכנות בטלפונים חכמים המסייעים להעריך נכון יותר את כמות הפחמימות הנאכלת. לרוב, ארוחות במסעדות ומסיבות מכילות יותר שומן ולכן יש עיכוב בספיגת הפחמימות. בשל כך ניתן בחולים עם משאבות אינסולין להשתמש בבולוס מושהה.

פעילות גופנית

סוג, עוצמה, תדירות ומשך הפעילות הגופנית ביחד עם רמת אינסולין בדם ורמת הגלוקוז בדם לפני הפעילות, חשובים להתאמת הטיפול. משתנים אלה דורשים יעוץ והתאמה אישית וכרוכים בכמה כללים חשובים:

1. יש להתחיל פעילות גופנית כאשר ערכי גלוקוז מתחת ל-250 mg/dl.
2. יש לדאוג להידרציה טובה ונעליים מתאימות.
3. יש לבדוק רמות סוכר לפני ואחרי פעילות גופנית וגם כמה שעות לאחר מכן ולרשום את התוצאות.
4. בטיפול במשאבת אינסולין אפשר להשתמש בקצב בסיסי זמני. בחולים עם MDI העוסקים בפעילות גופנית קבועה בימים קבועים, אפשר להתאים את מינון האינסולין הארוך.

הריון

לפני כניסה להריון יש להפנות את החולות להכנה הן לגבי איזון (מומלץ להתחיל הריון עם HbA1c מתחת ל-6.5%), הן לגבי טיפול מניעתי והן לגבי הערכה של סיבוכי המחלה וטיפולם. יש להפנות חולות עם סוכרת מסוג 1 המעוניינות להיכנס להריון למרפאות הריון בסיכון.

מצבים מיוחדים

- מחלה אינטר-קורנטית כמחלות חום לרוב מעלות את צריכת האינסולין.
- הכנה לבדיקה הדורשת צום: בשיטה של MDI אפשר להשאיר את החולים על אינסולין בזאלי בלבד ובמשאבה על קצב בסיסי. תיקונים בלבד יינתנו בערכי גלוקוז מעל 180 מג'% ביום לפני הבדיקה וביום הבדיקה.
- חולים עם סוכרת מסוג 1 ותסמונת מטבולית מהווים אוכלוסייה חדשה וגדלה ובמקרים אלה אפשר לשקול מתן תרופות המסייעות לשיפור עמידות לאינסולין (כגון מטפורמין).

העברה מטיפול ב-MDI למשאבת אינסולין

זה המקום להזכיר את חשיבות הגישה הרב מקצועית והחשיבות של הכנה טובה להצלחה. יש לשוחח עם החולה על הציפיות למעבר, לבדוק מהן ציפיות הצוות ולבדוק מוכנות של החולה: ידע על ספירת פחמימות, מוכנות לבוא למעקב, הערכה יכולת מוטורית וקוגניטיבית של החולה.

בחולים שעוברים למשאבת אינסולין עקב היפוגליקמיות יש להפחית TDD בכ-20% ולחלק את ה-TDD ל-45% כקצב בסיסי ו-55% כבולוס.

בחולים עם HbA1c גבוה ללא אירועים רבים של היפוגליקמיה אפשר להתחיל עם TDD ללא שינוי.

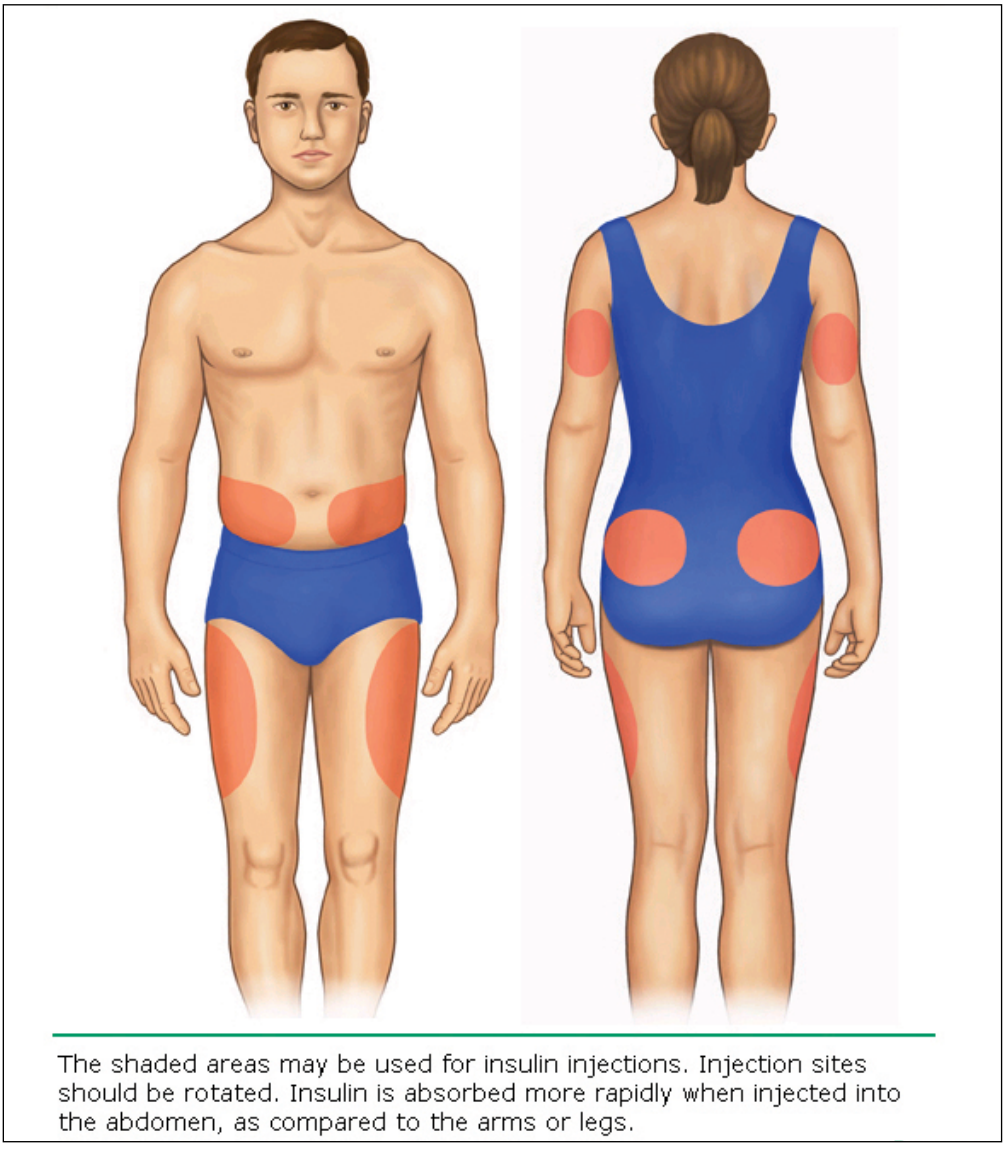
מחסומים להצלחת הטיפול

הגורמים העיקריים למחסומים: המטופל ומשפחתו, המטפלים והמערכת הרפואית.

מה לבדוק כאשר חולה לא מאוזן?

- עמדותיו עם דגש על פחד מהיפוגליקמיה ובנוסף:
- האם מתרחשות היפוגליקמיות: מתי הן מופיעות, מה חומרתן?
- שיטת הזרקה. האם חולה המטופל ב-MDI מחליף מחט בכל הזרקה? האם חולה עם משאבת אינסולין מחליף סט ואינסולין כל 3 ימים? האם המחט בגודל מתאים? האם יש אזורים של ליפו היפרטרופיה? האם החולה מחליף את מקום ההזרקה? האם החולה יודע מה משפיע על ספיגת אינסולין? האם הוא יודע להפעיל את המשאבה?
- אחסון אינסולין. אינסולין בשימוש יכול להיות בטמפרטורת החדר. אינסולין רזרבה צריך להיות ב-4°C. אין לשים אינסולין בתא האווירון אך יש לשמור אותו בתיק יד.
- האם חישוב הפחמימות נכון?
- האם יחס אינסולין-פחמימות מתאים, האם יחס התיקון נכון.
- האם יחס האינסולין הבזאלי מול האינסולין בבולוסים נכון.
- האם החולה הפנים את עקרונות הטיפול ויעדים?
- האם החולה במעקב במרפאת סוכרת?
- האם החולה עבר אירוע קשה?
- האם החולה בדיכאון?

תמונה 1. אזורים בגוף להזרקת אינסולין



The shaded areas may be used for insulin injections. Injection sites should be rotated. Insulin is absorbed more rapidly when injected into the abdomen, as compared to the arms or legs.

כלים להצלחת הטיפול

- הכרה בקיום מחסומים לטיפול חשובה להצלחה ולכן יש לחפש אותם באופן אקטיבי.
- הכרה בתפקיד המרכזי של החולה וסביבתו לניהול והצלחת הטיפול.
- ניטור של ערכי גלוקוז, ניטור של אכילה ופעילות גופנית והבנה של משמעות הניטור ככלי להתאמת הטיפול במצבים שונים.
- מעקב תדיר.
- מערכת בריאות המספקת תמיכה מתאימה ומספקת להעצמה של החולים.איכות וזמינות של יעוץ מקצועי גורמים להצלחת הטיפול.

טבלה 2. מינון אינסולין פרנדיאלי במספר ארוחות ליום

לדוגמה: בחולה השוקל 70 ק"ג וה-$BMI\ 23kg/m^2$
ה-TDD (Total Daily Dose BMI Body Mass Index) שווה 0.5 units x70= 35 units
האינסולין הבזאלי שווה 21:2=17.5 units (יש לענל למינון הנמוך 17 units)
האינסולין הפרנדיאלי שווה 21:2=17.5 units (יש לענל למינון הגבוה 18 units)
אם החולה אכל 3 ארוחות אפשר לתת 3 זריקות של אינסולין קצר השוות 18:3=6 units (לתת 7 יחידות לפני ארוחת בוקר, 6 יחידות בארוחת צהריים, 5 יחידות בארוחת ערב)

- ניצול כל הזדמנות של מפגש מטופל-מטפל כולל אשפוז, לשיפור הטיפול והעשרה של מיומנויות המטופל.
- אגודות של חולים עם סוכרת, פורומים באינטרנט מספקים תמיכה, ידע ומקום לחלוק חוויות ושאלות וגם מהוות מסגרת להגנת על זכויות החולים.

סיכום

הטיפול בסוכרת מסוג 1 מורכב ולכן משאבים רבים דרושים להצלחתו. קיימים מדריכים מפורטים על כל הסעיפים שהוזכרו. חיים עם מחלה כרונית שטרם נמצאה לה מרפא, הם חיים הגדושים באירועים ואתגרים ולכן "לא טוב היות אדם לבדו".

ד"ר ג'ואל דינגר, מנהלת שירות סוכרת, מרכז רפואי רבין, מכון אנדוקריני, ב"ח בלינסון, פתח תקוה; ראש תחום סוכרת, מחוז מרכז, שירותי בריאות כלל; אוניברסיטת תל אביב , בית הספר לרפואה על שם סקלר

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Danne T, Kordoni O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K, Blasig S, Wadien T, Zierow S, Hartmann R, Thomas A Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor- augmented pump therapy.Diabetes Technology & Therapeutics. Nov 2011:1129-1134.
2. 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, randomized, open-label, treat-to- target non inferiority trial.Lancet 2012 Apri 21; 379(9825):1489- 97.
3. Pickup JC, Phil D.Insulin- Pump Therapy for Tpye 1 Diabetes Mellitus.NEngl J Med 2012: 366:1616-24
4. 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.
5. Switzer SM, Moser EG, Rockler BE, GargSK.Intensive insulin therapy in patients withtype 1 diabetes mellitus.EndocrinolMetabClin North Am. 2012 Mar; 41(1):89-104.
6. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G,Petocz P, Colagiuri S, Brand- Miller JC.Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study.Diabetes Care. 2011 Oct;34(10):2146-51.
7. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Saibene A, Galimberti G, Bosi E, ScaviniM.Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial(GIOCAR).Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):823-7.
8. 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.
9. Kalergis M, Pacaud D, Strychar I, Meltzer S, Jones PJ, Yale JF.Optimizing insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management.DiabetesObesMetab. 2000 Oct;2(5):299-305.
10. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Clark M, Elliot J, Heller S.(UK NIHR DAFNE Study Group).Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial.BMJ. 2002 Oct 5;325(7367):746
11. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Clark M, Elliot J, Heller S.(UK NIHR DAFNE Study Group).Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with Type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial.
12. Funnel MM, Brown TL, Child BP,Haas LB, Hosey GM, Jensen B, Marynuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Siminerio LM, Weinger K, Weiss MA. National standards for Diabetes Self-management Education. Diabetes Care 2012;35:S101-S108
13. Trang T. Ly, Jennifer A. Nicholas, Adam Retterath, Ee Mun Lim, Elizabeth A. Davis, Timothy W. Jones. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 25;310:1240-7
14. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes N Engl J Med. 2014 24;371:313-25

חשוב לזכור – טיפול באינסולין בחולים מבוגרים עם סוכרת מסוג 1

1. סוכרת מסוג 1 יכול להופיע גם בגיל בגרות.
2. שיטת הטיפול בזאל-בולוס היא השיטה המועדפת.
3. חינוך טיפולי על ידי צוות רב מקצועי מיומן בתחום חשוב להצלחת הטיפול.
4. מעקב תדיר מאפשר התאמה טיפולית למצבים שונים בחיים של חולה עם סוכרת מסוג 1.
5. טרם נמצאה תרופה לסוכרת מסוג 1.

הנחיות לצום לחולה הסוכרתי

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

אדם בריא יכול לשרוד צום ללא מזון, אך עם שתיית 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 השומן[1]. לעומת חוסר אכילה, חוסר שתייה מעבר ליממה עלול להיות מסוכן גם לאדם בריא. חוסר שתייה מוביל להתייבשות וגורם לירידה בלחץ הדם.

ראוי לציין כי חוסר אכילה בלבד גורם לאובדן של כ-900 גרם ממשקל הגוף ביממה הראשונה - רובו נוזלים. כאשר הוא מלווה גם בחוסר שתייה, עלול להיווצר בגוף 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 באיברים שונים - בראש, בלב, בעין, בגפיים ועוד. בעבודה שפורסמה בערב הסעודית, נמצאה שכיחות מוגברת לחסימות וירידיות בעין בחולי סוכרת הצמים ברמדאן[2].

התייבשות עלולה לגרום להשראת לידה, כפי שתואר בעבודה אשר נעשתה בישראל שלפיה ניכרת עלייה בשיעור הלידות במוצאי יום הכיפורים (אם כי הדבר מיוחס גם לירידה ברמות הסוכר בדם בזמן הצום)[3]. צום יום הכיפורים הינו צום של 25 שעות, כפול כמעט מאורך צום הרמאדן שהינו צום בשעות היום בלבד, ואמנם עלייה בשכיחות לידה מוקדמת (לפני שבוע 37) נצפתה בקרב נשים אשר צמו במהלך יום הכיפורים[4] ולא בקרב נשים אשר צמו את צום הרמאדן[5].

לפני מס' שנים נערך מחקר שמטרתו להעריך אם חולי סוכרת מסוג 1 יכולים לצום בבטחה את צום יום הכיפורים[6]. 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 איזון 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 ברופאיהם, 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 בעיקר בשל השילוב המסוכן של מחלת הסוכרת, הצום הממושך, הטיפול התרופתי הלא מתאים, אופן צריכת המזון, המחלות הנלוות ועוד. על הרופא המטפל ליזום 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 נכנס לשימוש מגוון רחב של תרופות חדשות המיועדות לאיזון חולי סוכרת. חלק מהתרופות נוסו בטיפול בחולי סוכרת בזמן צום הרמדאן והוכיחו פרופיל בטיחותי גבוה[7,8]. לאור החידושים בתחום זה מצאנו לנכון לכתוב הנחיות חדשות לטיפול בחולי סוכרת בזמן צום, אשר נתמכות, בין היתר, בפרסומים המדעיים האחרונים בתחום זה.

יש להדגיש, כי הנחיות אלו 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 ולעדכנן 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 והייחיד המופיע כצום בתורה שבכתב. צום תשעה באב נמשך 25 שעות אף הוא אולם החיוב ההלכתי בצום זה הינו ברמה פחותה יותר. ישנם ארבע 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, ובאם מנטר החולה סוכר, עליו לעשות זאת, כמקובל בשבת, "בשינוי" מדרכו ביום חול.
- 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 גודל 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 לשתייה[9].

הפוסקים ההלכתיים חלוקים בשאלה האם במידה וצום או "אכילה לשיעורים" יגרמו לחולה לעלייה בתדירות בדיקות הסוכר הנדרשות בכדי לצום בבטחה – האם עדיף לצום תוך עלייה בתדירות הבדיקות או שעדיף להימנע מהצום ולחסוך בבדיקות הדם. כל אחד ייוועץ בסמכות הרבנית המקובלת עליו[10,11]. על הרופא והמטופל להגיע יחד להבנה אם ובאיזו מידה פרוטוקול הצום המומלץ לחולה 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, יכול להסתפק במשקאות קלוריים בלבד ולא לאכול, ובכך יספק הן את הצורך באכילה והן את הצורך בשתייה ע"י מספר מצומצם של שתיות מרוכזות בלבד[12].
- ביום זה רבים הולכים לבית הכנסת לתפילה במשך מרבית שעות היום, מאמץ אשר עלול להחמיר את הקושי הקיים בצום. חשוב יותר לשמור על הצום באכילה ככל האפשר מאשר ללכת לבית הכנסת. לכן מוטב שהחולה יישאר בביתו, בחדר ממוזג, כדי שלא יתאמץ ולא יזיע, ועל ידי כך לא יזדקק ליתר שתייה[13].
- 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"ג% בשבועיים שלפני הצום - נמצאים בסיכון מוגבר להתייבשות.
- חולי סוכרת עם אירוע של DKA בחודשיים האחרונים טרם הצום.
- חולי סוכרת אשר סובלים ממחלה חריפה כגון זיהום.
- חולות סוכרת מסוג 1 בזמן הריון או סוכרת הריון המטופלות באינסולין.
- חולה אשר סבל מאירוע וסקולרי בשנה האחרונה כגון MI, CVA, לא יצום, וחולה עם אירוע וסקולרי ישן יתייעץ עם הרופא המטפל.

עבור חולי סוכרת מסוג 1 הוצע פרוטוקול המאפשר לצום תוך הפחתה משמעותית של רמות האינסולין הבסיסית (ל-30%-50% מהרגיל), ניטור קפדני של רמות הסוכר - לפני השינה, בבוקר הצום ולאחר מכן כל 2-4 שעות, הפחתה של רמות האינסולין המהיר בזמן הסעודה המפסקת, הפסקת הצום במקרה של היפוגליקמיה (<80 מ"ג%) או היפרגליקמיה (>250 מ"ג% במשך מס' שעות ולא יורד למרות אינסולין קצר טווח) קיצוניים או במקרה של הרגשה כללית רעה[11]. יש אשר חלקו על פרוטוקול זה מאחר והוא דורש עלייה משמעותית בתדירות בדיקות הסוכר אותן מבצע החולה וחשש מהכנסת החולה לספק פיקוח נפש[14]. בנוסף, לגבי ערכי הסף המוצעים יש אשר המליצו לשאוף להתאים את ערך הסף הנמוך למטופל בין 90-70 מ"ג%[15]. 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 שהאיזון טוב יותר כך נדרשת הפחתה גדולה יותר במינון האינסולין. הנחיות כלליות לחולי סוכרת מסוג 2 מפורטות בטבלה שלהלן (המבוססת על[15,16]):

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 אופרנדאז	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 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 יומיומי של 10-14 שעות (כאשר נהוג לאכול ארוחה קלה לפני תחילת הצום בעת השחר, ארוחת סוחור, ולשבור צום בעת שקיעת השמש, ארוחת אפטאר). נכתבו קווי הנחייה עבור חולים בזמן הרמאדן ואנו נסכמם כאן בקצרה[17-19].

הנחיות כלליות

• **הרופא הוא הגורם המוסמך לאשר לחולה הסוכרת לצום את צום הרמדאן**: הרופא ייזום 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 הסוכרתי 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 למינונים וטיטרציה (חובה לבדוק סוכר במהלך הצום ובעת הרגשה רעה), הסבר לגבי חשיבות הסוחור עם שתייה מרובה לפני תחילת הצום, הסבר לגבי התזונה המתאימה והימנעות מהגזמה בצריכת המזון בעת האפטאר, הדרכה בנושא פעילות גופנית מתאימה, שיחת טלפון יזומה 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, איזון 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 נלווית קשה (כבד, כליות, לב, ריאות, יל"ד לא מאוזן), חולה המטופל בסולפונילאוריאה או אינסולין ומתגורר לבדו.

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

חולי סוכרת עם טיפול תרופתי פומי

טיפול במטפורמין בלבד: המשך טיפול ללא שינוי. החולה יקבל את התרופות אחרי אפטאר ואחרי סוחור.

טיפול במטפורמין וב-DPP4i: המשך טיפול ללא שינוי. החולה יקבל את התרופות אחרי אפטאר ואחרי סוחור.

טיפול במטפורמין ובסולפונילאוריאה: הטיפול במטפורמין נשאר ללא שינוי עם הורדת מינון סולפונילאוריאה ל-75% (אם החולה מקבל סולפונילאוריאה יותר מפעם ביום, ימשיך מינון מלא לפני ארוחת אפטאר וחצי מינון לפני ארוחת סוחור. אם הוא מקבל סולפונילאוריאה פעם ביום, יופחת המינון ל-75% וינתן לפני ארוחת אפטאר). יש לשקול במידת

האפשר את החלפת הטיפול בסולפונילאוריאה בטיפול ב-DPP4i.
טיפול בסולפונילאוריאה בלבד: הורדת מינון הסולפונילאוריאה ל-75% כמפורט מעלה. יש לשקול במידת האפשר את החלפת הטיפול בסולפונילאוריאה בטיפול ב-DPP4i.
טיפול במטפורמין ובנובונורם: המשך טיפול במטפורמין. החולה יקבל נובונורם לפני אפטאר (מינון רגיל) ולפני סוחור (חצי מינון). אם קיימת נטייה להיפו', יופסק הטיפול בנובונורם ויוחלף ל-DPP4i.
מטופלים עם אנאלוג GLP-1: המשך טיפול ללא שינוי (ההזרקות יהיו בזמן אפטאר ו/או סוחור). המשך טיפול תרופתי פומי יקבע בהתאם להנחיות הנ"ל.
מטופלים עם פיוגליטזון: המשך טיפול ללא שינוי (נטילת כדור אחרי ארוחת אפטאר).
מטופלים עם אקרבוז: המשך טיפול ללא שינוי לפני ארוחת אפטאר וסוחור.

חולים המטופלים באינסולין[20-21]

הטיפול בחולים אלה מהווה אתגר מיוחד לרופא ולחולה כאחד. היות שעומד לשימושנו מגוון רחב של סוגי אינסולין, על הרופא "לתפור את החליפה הטיפולית" בהתאם לנתוני החולה ואורח דרכו במהלך תקופת הצום.
אם החולה מקבל טיפול באינסולין בזאלי וגם טיפול תרופתי דרך הפה: המשך טיפול תרופתי פומי בהתאם להנחיות הנ"ל והורדת מינון האינסלין הבזאלי ב-20%. מומלץ לעשות טיטרציה של מינון האינסולין בהתאם למדידת ערכי הסוכר בסביבות השעה 12 בצהריים.
חולים אשר מטופלים בשתי זריקות אינסולין ביום או יותר:
במקרה כזה אין הנחיות ברורות בעניין, לכן אפשר לתת הנחיות כלליות בנידון:
1. הפחתת המינון היומי של האינסולין ב-20%-30%.
2. העלאת המינון לפני ארוחת אפטאר והורדת המינון לפני ארוחת סוחור.
3. צורך בטיטרציה של מינון האינסולין בהתאם לשתי תחנות עיקריות: 3-2 שעות לאחר אפטאר, לטיטרציה של מינון האינסולין לפני אפטאר ובמשך יום הצום בשעות הצהריים, לטיטרציה של מינון האינסולין ארוך טווח.
מבחינת התוכנית הטיפולית באינסולין ניתן להשתמש באחת מהתוכניות הבאות בהתאם לסוג האינסולין שהחולה מקבל:
1. שימוש באינסולין בזאלי לפני שינה: לנטוס או לבימיר עם תוספת של אינסולין מהיר פעולה כמו נובורפיד, הומלוגליספרו או אפידרה לפני אפטאר ולפני סוחור.
2. שימוש בשתי תערובות אינסולין: לפני אפטאר יש לתת HiMix כמו נובומיקס-70 או נובומיקס-50 או הומלוג מיקס-50 ולפני סוחור יש לתת תערובת של LoMix כמו נובומיקס-30 או הומלוג מיקס-25.
3. אם ארוחת הסוחור היא קטנה ניתן להשתמש באינסולין HiMix לפני אפטאר ואינסולין בזאלי כמו לבימיר או לנטוס לפני השינה (בסביבות חצות).

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, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה והפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה
ד"ר ריאד מחאמיד, רופא בכיר במחלקת פנימית ה' ומתמחה באנדוקרינולוגיה, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה ומרפאת סוכרת, שרותי בריאות כללית ומכבי
ד"ר אביבית כהן, מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים, מנהלת מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות, ירושלים
הרב משה כהן, קהילת בית יעקב, 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 ClinPract. 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 ClinPract. 2011 Nov;65(11):1132-40
9. שולחן ערוך, אורח חיים, תריב, א-ב; שם תריח,ח; 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 fasting 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, לט, 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. מדריך 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 glimepiride in subjects with Type 2 diabetes before, during and after the period of fasting in Ramadan. Diabet Med. 2009 Dec;26(12):1255-61.

חשוב לזכור – הנחיות לצום לחולה הסוכרתי

1. כעיקרון מותר לחלק מחולי הסוכרת 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.

תרופות חדשות לסוכרת מסוג 2

פרופ' אברהם קרסיק

מגפת הסוכרת מסוג 2 לה אנו עדים במאה הנוכחית מעודדת ומחייבת פיתוח אמצעים שונים, ביניהם תרופות חדשות למלחמה במגפה. עיקר התרופות המפותחות לסוכרת מכוונות להורדת רמת הגלוקוז בדם וחלקן גם לשינוי המצב המטבולי השלילי ולמניעת סיבוכי הסוכרת. למעלה מ-1,000 חומרים שונים תוארו במשך הדורות כמביאים לירידה ברמת הגלוקוז, כשרובם פועלים על עידוד ציר ההפרשה של האינסולין ופעולת ההורמון. מנגנונים שונים ומגוונים המשפיעים על מטבוליזם הגלוקוז יכולים לשמש כמטרות לתרופות שונות ומהווים יעד לתעשיית התרופות. בשנים האחרונות, היוותה הבנת תפקידם של האינקרטינים והפגיעה בהם בסוכרת קרש קפיצה לפיתוח משפחת תרופות שמטרתן העלאת רמת ה-GLP-1[1,2]. פותחו אנלוגים עמידים לדגרדציה הניתנים בהזרקה (לירגלוטייד ואקסנטייד) וכן מעכבי DPP-4 המונעים דגרדציה של ה-GLP-1 המופרש עצמונית ובכך מגבירים את פעולתו[3]. תכשירים אלה זכו לשימוש נרחב ושיפרו את משק הגלוקוז והמצב המטבולי בקרב חולים רבים. השימוש הנפוץ בתכשירים אלה הדגים את פריצת הדרך המתאפשרת מלימוד מנגנונים חדשים והערך לטיפול בסוכרת.

תכשירים משופרים ממשפחת ה-GLP-1

השטח הראשון בו חלה ההתקדמות הרבה ביותר בשנים האחרונות הוא השימוש **בתכשירים משופרים ממשפחת ה-GLP-1**. השיפורים הם בתחום הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה. ה-BYDUREON הוא התכשיר הראשון ממשפחת ה-GLP-1 הניתן פעם בשבוע[4] ולאחרונה אושר לשימוש. ה-BYDUREON מבוסס על תכשיר האקסנטייד אשר אושר ע"י הרשויות ונמצא בשימוש מספר שנים. תכשיר זה מאפשר להגיע לירידה בערכי ההמוגלובין המסוכרר ולירידה במשקל בסדר גודל דומה לתכשירי GLP-1 הניתנים יומית, אם כי רמות ערכי הגלוקוז לאחר האוכל מעט גבוהות יותר. בפיתוח נמצאים אמצעי מתן ארוכי טווח של אקסנטייד כמו מערכת תת עורית למתן קבוע במשך 12 חדשים וכן חלבון הקשור לזנב הידרופילי ארוך למתן חד חדשי[5]. GLP-1 אשר מופק כשהוא מבוטא עם מולקולה אחת של אלבומין פותח ואושר לאחרונה תחת השם המסחרי Tanzeum. החיבור לאלבומין מאפשר מתן חד שבועי, דו שבועי ואף חד חודשי ואינו פוגע ביעילות התכשיר. התוצאות הקליניות דומות להישגים הנראים עם מתן חד יומי וכך גם פרופיל תופעות הלוואי ללא פיתוח נוגדנים מפריעים[6]. בשלבים מתקדמים של פיתוח נמצא הסמגלוטיד, אנאלוג הדומה מאד לתכשיר הליראגלוטייד הפופולרי וניתן בזריקה חד שבועית. פיתוחים ושיפורים נוספים המבוססים על אנלוגיים ל-GLP-1 כוללים תכשירים אשר ההרס שלהם או הפינוי שלהם בכליה איטי יותר, תוך שימוש בפגילציה של החלבון. תכשירי GLP-1 במתן דרך הפה הם בעלי כושר ספיגה דרך מערכת העיכול, תכשירים במתן תוך אפי או בעלי כושר ספיגה דרך העור. בנוסף קיימות בפיתוח מולקולות קטנות שהם אגוניסטים לא חלבוניים לקולטן של GLP-1, שינתנו ויספגו במתן אוראלי[7]. כיוון פיתוח נוסף מתרכז בהורמון האנקרטין השני GIP. הורמון זה, החסר בסוכרתיים, לא פותח עד כה בגלל שקיימת עמידות לפעילותו אך אפקטים שהתגלו לאחרונה באשר לחשיבותו במשק השומן מעודדים פיתוח אנאלוגים שלו[8]. בתחום מעכבי ה-DPP-4 הגענו לרוויה עם הגעתם של כששה תכשירים שונים. עם זאת, חברת מרק מנסה כרגע את השימוש ב-Omarigliptin, תכשיר מעכב חד שבועי.

מעכבי ה-SLGT2

גישה שנייה, מעניינת וחדשנית, אשר מספר חברות תרופות קידמו באמצעותה את המחקר הם **מעכבי ה-SLGT2**, החלבון האחראי לספיגה החוזרת של הגלוקוז בכליה. עיכוב הספיגה מחדש מביא להפרשה מוגברת של גלוקוז בשתן ובכך תורם להורדת הגלוקוז בדם. הבסיס להנחה שאין בכך משום נזק נבע מהתצפית כי במשפחות בהן קיים פגם מולד בספיגה החוזרת של גלוקוז בכליה אין פתולוגיה כליתית. ממשפחה זו אושרו מספר תכשירים, ביניהם Dapgliflozin של חברת BMS ו-AZ, ה-Canagliflozin של חברת J&J וה-Empagliflozin של חברת BI[9]. בשימוש בתכשירים אלה

מושגת ירידה יפה ברמות הגלוקוז בדם וברמת ההמוגלובין המסוכרר ללא היפוגליקמיה ותוך ירידה בשומני הדם. עם זאת, יש להיזהר מזיהומים בדרכי השתן ומהפרעות אלקטרוליטריות עקב ההשתנה המרובה עתירת הגלוקוז. יתכן שבשל מנגנון פעולתה תהיה התרופה יעילה גם בחולים עם סוכרת מסוג 1. החברות השיקו קומבינציות קבועות של תכשירי ה-SGLT עם מטפורמין ועומדות להשיק קומבינציות קבועות של מעכבי DPP-4 יחד עם מעכבי SGLT2, תוך ניצול הסינרגיה האפשרית בין השניים.

אגוניסטים ל-PPAR Gamma

התלהבות שהסתיימה באכזבה אפיינה את הופעתם של האגוניסטים ל-PPAR G אשר לצד האפקטים של הורדת גלוקוז הביאו לתופעות לא רצויות, כולל עלייה בתחלואה קרדיאלית, אוסטיאופורוזיס, עלייה במשקל וחשש לממאירות. ניסיונות לפיתוח תרופות דומות כמו גם אגוניסטים כפולים PPAR α&γ עוכבו לאור אכזבות אלו.

עידוד הפרשת אינסולין באמצעות פעילות הגלוקוז בתאי ביתא

פרדיגמה טיפולית נוספת המעודדת הפרשת אינסולין מבוססת על עידוד השלב קובע הקצב בפעילות הגלוקוז בתאי ביתא בעידוד הפרשת אינסולין. שלב זה הוא הפוספורילציה של הגלוקוז ע"י הגלוקינז. קיים מספר רב של מולקולות להגברת הפוספורילציה, חלקן יעילות מאד ואף גורמות להיפוגליקמיה. הן נמצאות בשלבים מוקדמים של פיתוח קליני ופיתוחן מחייב בחירה של אותן מולקולות שתהיינה סלקטיביות בכך שתפעלנה רק על תאי הביתא ולא על תאי L A ותאים עצביים[10].

גישה מעניינת נוספת היא שימוש באגוניסטים ל-GPCR40 ול-GPCR119 - קולטנים המפעילים מערכת של חלבון G ללא ליגנד ידוע. גירוי הקולטנים באמצעות אגוניסט מביא לעלייה בהפרשת האנסולין מתאי הביתא בדרך התלויה ברמת הגלוקוז. חברת Takeda פתחה תכשיר אשר נמצא בפאזה שלישית. ניסויי הפאזה השניה הראו ירידה ברמות ההמוגלובין המסוכרר ברמה הדומה לסולפונילאוריאה ללא העלייה במשקל וההיפוגליקמיה הנלווית לטפול בתכשירים אלה. חברת DAICHI SANKYO עובדת על תכשיר ל-GPR119, הנראה מבטיח בתוצאותיו.

AMPK

AMPK הוא אנזים מרכזי במשק האנרגיה, המשמש כחיישן לשווי המשקל האנרגטי. לאנזים זה, כאשר הוא מופעל במצבים של אנרגיה נמוכה, יש אפקט אנטי דיאבטי. אפקט זה מתווך בשריר ובכבד ע"י הפעלת גלוקוז טרנספורטר וחמצון חומצות שומן כמו גם דיכוי הפרשת גלוקוז וגלוקונאוגנזה. ל-AMPK תוארו גם אפקטים מיטיבים על שומני הדם ועל תיווך אפקט מיטיב על תהליכים אטרוסקלרוטים בתסמונת המטבולית[11]. תכשירים רבים המפעילים את ה-AMPK תוארו ומפותחים והתקווה לגביהם רבה, בין השאר משום שהאפקטים המיטיבים העיקריים של מטפורמין כנראה מתווכים ע"י הפעלה של AMPK.

מעכבי הקולטן לגלוקגון

סוכרת מסוג 2 מאופיינת ע"י מצב של חסר יחסי באנסולין ועודף יחסי בגלוקגון, התורמים למצב של היפרגליקמיה. חסימה של הקולטן לגלוקגון מאפשרת תאורטית ירידה ברמת הגלוקוז. שתי חברות מפתחות תכשירים בכוון זה. חברת Lilly הראתה בשימוש בתכשיר LY24099021 ירידה של המוגלובין מסוכרר עד כדי 0.92 אחוז בחולים עם ערך ממוצע של 8%. כ-50% מהחולים השיגו את ערך המטרה בטיפול. גם חברת Ligand מפתחת תכשיר דומה.

גישה אחרת היא שימוש באוליגונוקלאוטיד מסוג אנטי-סנס המוריד את הביטוי של הקולטן לגלוקגון (ISIS-GCGRRX). כשהזריקו אותו פעם בשבוע למשך 13 שבועות לחולים עם סוכרת מסוג 2 נראו ירידות משמעותיות בהמוגלובין מסוכרר, עד כדי 2%. הגישה של עיכוב גלוקגון הגיונית ומבטיחה אך היא כרוכה בעלייה קלה באנזימי הכבד.

אמצעים למניעה וטיפול בסיבוכי הסוכרת

מעבר לאמצעים המפורטים לעיל מפותחים אמצעים המכוונים ישירות למניעה וטיפול בסיבוכי הסוכרת ומבוססים על הבנת התהליכים הפתולוגים אשר גורמים לסיבוכים. מנגנון אשר קיימת לגביו הסכמה כי הוא תורם לסיבטכים המיקרו והמקרווסקולרים בסוכרת היא העקא החימצונית. נסיונות נרחבים בשימוש בתרופות אנטי אוקסידטיביות הן בצורה של נגזרות ויטמין E ו-C והן בתרכובות ממקור צמחי, לא הראו תועלת. פריצת דרך בתחום זה נבעה מהבנת המנגנון העצמי של השריית פעילות נוגדת חמצון של התאים. הסתבר כי גורם שעתוק NRF-2 אחראי על יצורם של רבים מהאנזימים

שהם נוגדי חמצון. שחרורו של גורם השעתוק הזה באמצעים פרמקולוגיים מנקודת העיגון שלו כך שיפעל בגרעין, הוא הבסיס למספר מולקולות אשר משרות פעילות אנטי חמצונית. החומר המוביל הוא הברדקסולון מתיל אשר עבר ניסויים בחולי נפרופתיה סוכרתית והראה נסיגה בתהליך, כמו גם שיפור בתפקוד הכליתי בחולים אלה. תכשיר זה נמצא בניסויים בשלב השלישי ובמקביל התחילו בו ניסויים המכוונים גם לפגיעה סוכרתית חמצונית בכלי דם גדולים[12].

פיתוח גורמים מעכבים ל-PKC B

עקא חמצונית ורמות גלוקוז גבוהות מובילות גם להפעלה של PKC-B. אנזים זה מתווך נאווסקולריזציה ונחשב כאנזים אנגיוגני וככזה, יכול עיכובו להוות מטרה למניעת נאווסקולריזציה כחלק מרטינופתיה סוכרתית. ניסויים קליניים תוך שימוש בגישה זו הגיעו גם הם לשלב שלישי אך לא הביאו לשיפור שהצדיק את המשך פיתוחם. המסלול שזכה להשקעה הרבה ביותר בכיוון של מניעת סיבוכים הוא מסלול העיכוב של אלדוז רדוקטז. אנזים זה, הנמצא באתרים רבים, מביא לעלייה בריכוז הפוליאול ולמצב היפרטוני תוך תאי. מנגנון זה היווה את ההסבר המוביל לגרימת נוירופתיה בסוכרת. עם זאת שימוש נרחב בחוסמי אלדוז גם לא הביא לתוצאות המקוות והראה שאין די בהבנה פתופיזיולוגית. נכון להיום נמצאות בפיתוח תרופות להשפעה על מסלול אחד כדי להביא לתוצאה הקלינית המקווה.

סיכום

תחום פיתוח התרופות לסוכרת הוא תחום דינמי. בצד ביסוס ושיפור השימוש בתרופות מציר האינקרטינים אנו רואים מאמצים לפיתוח תרופות ליעדי מטרה מוכרים ובמקביל לתחומים ולמנגנונים חדשים. הבנתנו גוברת והיא מבוססת על מחקר בסיס ועל תצפיות קליניות. המחקר הקליני מצביע על מנגנונים חדשים דוגמת ה-Fibroblast growth factor 21 והקונקסין כיעדים חדשים להשפעה על רמת הגלוקוז. התחום הקליני ובמיוחד התצפית כי ניתוחים בריאטריים מביאים לירידה ברמת הגלוקוז ובהחלמה מסוכרת עוד בטרם גרמו לירידה במשקל, מלמדים את התעשיה הפרמצבטית אודות קשרים מעניינים בין רקמת השומן ומערכת העיכול לבין משק הסוכר. כל אלה מכוונים לאמצעים פרמקולוגיים חדשים למיגור מחלת הסוכרת והטיפול בה.

פרופ' אברהם קרסיק, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Drucker DJ and Nauck MA The incretin system: glucagon-like peptide-1
receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2009, 368:1696–1705.
2. Gallawitz B: Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. Drugs 2011;71;1675
3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al ; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;12;344
4. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008;372:1240.
5. Henry RR, Cuddihy R, Rosenstock J et al Comparing ITCA 650, continuous subcutaneous delivery of exentatide via DUROS' device, vs. twice daily exenatide injections in metformin-treated type 2 diabetes (Abstract 78). Diabetologia 2010;53
6. Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al , Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. Diabetes Care 2010;32:1880.
7. Chae SY Cheng-Hao J, Han JS, et al Preparation, characterization, and application of biotinylated and biotin-PEGylated glucagonlike peptide-1 analogues for enhanced oral delivery. Bioconjugate Chem 2008 19:334
8. Irwin N and Flatt PR Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 23:499
9. Brooks AM and Thacker SM Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Ann Pharmacother 2009 43:1286
10. Matschinsky FM Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. Nat Rev Drug Discov 2009 8:399.
11. Viollet B, Mounier R, Leclerc J, et al Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. Diabetes Metab 207, 33:395–402.
12. Pergola PE, Raskin P TotoRD Et al Bardexolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;365;327
13. Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, Cao C, Vakilynejad M, Xie B, Leifke E.: TAK- 875 vs placebo or glimeperide in type 2 DM: aphase 2, randomized , double –blind , placebo controlled trial. Lancet 14;1404-1411,2012

חשוב לזכור – תרופות חדשות לסוכרת מסוג 2

1. פריצת הדרך בפיתוח תרופות בסוכרת בעלות השפעה קלינית היא בתרופות המבוססות על GLP-1.
2. התרופות החדשות שיגיעו לשוק מהוות שיפור של תכשירים אלה, בעיקר במשך חיים ארוך יותר.
3. תרופות המבוססות על חסימת הטרנספורטר לגלוקוז בכליה מביאות לשיפור ברמת הגלוקוז ללא היפוגליקמיה אך חששות ביחס לבטיחותן מעכבות את אישורן לשימוש קליני.
4. תרופות המבוססות על הפעלת קולטני ה-PPAR בדרך סלקטיבית נמצאות בפיתוח אך עדיין לא התגברו על תופעות הלוואי של המולקולות הראשונות.
5. תרופות המבוססות על הפעלת יתר של הגלוקוקינז שהוא שלב קובע הקצב בהשפעת הגלוקוז על הפרשת אינסולין מביאות לירידה ברמת הגלוקוז אך קיים האתגר של מניעת היפוגליקמיה באמצעותם.
6. הפעלת ה-AMPK, שהוא הסנסור למצב המטבוליזם, מהווה יעד מעניין לפיתוח תרופות בסוכרת.
7. פיתוח תרופות המיועדות למניעת סיבוכי הסוכרת ללא קשר להורדת רמת הגלוקוז זכו לפריצת דרך בפיתוח הברדקסולון מתיל המשרה יצור עצמי של אנזימים נוגדי חמצון והראה פעילות מיטיבה בחולי נפרופתיה סוכרתית.

השתלת איי לבלב בסוכרת

פרופ' גיל ליבוביץ'

סוכרת מסוג 1 נגרמת על ידי תהליך דלקתי אוטואימוני, שגורם למוות של תאי הביתא באיי לנגרהנס בלבלב. התהליך גורם לירידה מתמשכת במסת תאי הביתא 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 (מיקרווסקולריים) והגדולים (מאקרווסקולריים), אך לא מונע זאת לחלוטין[1,2].

באופן תיאורטי, ניתן להביא לריפוי של סוכרת מסוג 1 על ידי החלפת תאי הביתא שניזוקו בתאים חדשים שיפרישו אינסולין בתגובה לגירוי גלוקוז. 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. השתלות לבלב מתבצעות בהצלחה ב-20 השנים האחרונות ובחלק מהמקרים מאפשרות את איזון רמות הסוכר למשך תקופה ארוכה, ללא צורך במתן אינסולין[3]. ממצאים אלה מהווים הוכחה עקרונית שריפוי סוכרת על ידי השתלת תאי ביתא אפשרי. עם זאת, איי הלבלב מהווים 2%–1% מהמסה הכוללת של הלבלב והחלק האקסוקריני של הלבלב המושתל אינו דרוש לחולה ועלול 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 אנזימתי 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 לכבד מאפשרת ריפוי סוכרת בחיות מעבדה[4]. בשנת 1980 הצליחו Najarian ו-Sutherland למנוע התפתחות סוכרת בחולים שעברו כריתת לבלב כתוצאה מפנקראטיטיס כרונית כואבת, על ידי השתלה עצמית של איי הלבלב שבודדו מהלבלב שנכרת[5]. לעומת זאת, השתלות איי לבלב מתורם נכשלו בחולים עם סוכרת מסוג 1 במרבית המקרים. פריצת דרך בתחום התרחשה בשנת 2000, אז 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 ביתא ושטיפול זה יהפוך זמין לחולים רבים. בעשור האחרון בוצעו כ-1,000 השתלות ברחבי העולם. בסקירה זו אתייחס להתקדמות שחלה בשנים האחרונות בהשתלות 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 הלבלב 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 מאומץ למנוע את אירועי ההיפוגליקמיה. קבוצה נוספת הינה של חולים העוברים השתלת כליה וזקוקים ממילא לטיפול מדכא חיסון למניעת דחיית הכליה המושתלת. קבוצה שלישית הינה חולים המפתחים סיבוכים מיקרווסקולריים 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 הלבלב המושתלים מפרישים אינסולין, אך זקוקים לתוספת תרופות להורדת הסוכר ולעיתים גם אינסולין. למרות זאת, תפקוד חלקי של תאי הביתא מאפשר שיפור באיזון המטבולי של החולים והפחתה ניכרת בתדירות האירועים של היפוגליקמיה קשה[7]. 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 בתוצאות[8]. הפרוטוקול המקורי שפותח על ידי הקבוצה של Shapiro וזכה לכינוי Edmonton protocol כלל השתלת איי לבלב מ-2–3 תורמים לכל חולה. האיים הוזרקו 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 2 (IL-2). שבעת החולים הראשונים שעברו השתלה לפי פרוטוקול זה היו מאוזנים ללא צורך באינסולין במעקב ממוצע של 11 חודשים[6]. 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 שנים[7]. לעומת זאת, הפרשה אנדוגנית של אינסולין נצפתה בסביבות 80% מהחולים, עדות לכך שבתום המחקר השתל תפקד 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 השתלה[8]. ממצאים אלה דומים לתוצאות השתלת לבלב שלם. השיפור בתוצאות נובע, ככל הנראה, מבדיקה קפדנית יותר של חיות תאי הביתא 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) שמקטין את הסיכון לדחייה The Collaborative Islet Transplantation Registry (CITR) Annual Report **2010**. 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 הלבלב לזה בו מתבצעת ההשתלה וניסיון רב בביצוע השתלות במרכז בו מתבצעת ההשתלה The Collaborative Islet Transplantation Registry (CITR) Annual Report **2010**.

השפעה על סיבוכים וסקולריים, איכות החיים ותמותה

השתלת איי לבלב נמצאת בתסמיך לשיפור או ייצוב סיבוכים מיקרווסקולריים (נוירופתיה, רטינופתיה ונפרופתיה) ושל תוצאים קרדיווסקולריים[9,10]. עבודה פרוספקטיבית בודדת השוותה את שיעור הופעת הסיבוכים בקבוצה של חולים לפני ואחרי השתלת איי לבלב[9]. נמצא שההשתלה גרמה לשיפור באיזון ערכי הסוכר וכתוצאה מכך לעצירת התקדמות רטינופתיה והתדרדרות תפקוד הכליות בהשוואה לטיפול אינטנסיבי באינסולין. בנוסף, נמצא שהשתלת איי לבלב וירידה בהיארעות היפוגליקמיה גורמת לשיפור ניכר באיכות החיים של החולים המושתלים[11]. 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 הלבלב וההשתלה מלווה באובדן תפקוד מרבית תאי הביתא המושתלים; ההערכה היא ש-60%–80% מתאי הביתא מתים או סובלים מפגיעה תפקודית לאחר ההשתלה[8,12,13]. קיימים גורמים רבים המשפיעים על כמות ואיכות איי הלבלב המופקים ויכולתם להפריש אינסולין. תהליך בידוד איי הלבלב עלול לגרום לנקרוזיס ואפופטוזיס

כתוצאה מעיכול-יתר אנזימתי והיפוקסיה. גם אם הנזק חלקי והתא שורד את התהליך, תיתכן פגיעה בתפקודו וביכולתו להפריש אינסולין. בהשתלה עצמה נוצר מגע בין איי הלבלב המושתלים ומרכיבי דם בוריד הפורטלי וכתוצאה מכך תיתכן התפתחות תגובה דלקתית מיידית (Immediate blood mediated inflammatory response), שעלולה לגרום להרס האיים המושתלים. במרבית המקרים לא מושגת נורמליזציה של רמות הסוכר לאחר ההשתלה הראשונה, לכן איי הלבלב המושתלים חשופים להיפרגליקמיה. ערכי סוכר גבוהים עלולים לגרום לפגיעה נוספת בתפקוד תאי הביתא, תהליך שנקרא Glucotoxicity. וסקולריזציה של איי הלבלב המושתלים מתפתחת במשך מספר שבועות, לכן תיתכן פגיעה איסכמית עם נזק היפוקסי לאיי הלבלב בתקופה הראשונה שלאחר ההשתלה. גורמים נוספים שעלולים לגרום נזק לאיי הלבלב המושתלים הינם דלקת וטרומבוזיס. ניתן למנוע חלקית את הכשל הראשוני של איי לבלב מושתלים, למשל על ידי מתן הפרין סביב ההשתלה[14]. טיפול זה אפשר נורמליזציה של רמות הסוכר גם לאחר השתלה מתורם בודד.

גורמים המשפיעים על תפקוד איי הלבלב לאחר השתלה

גורמים שונים עלולים לגרום לפגיעה בתפקוד השתל גם אם תאי הביתא שרדו את תהליך ההשתלה ונקלטו. ירידה במסת תאי הביתא יכולה להיגרם כתוצאה מדחייה חריפה או כרונית או עקב תגובה אוטואימונית כנגד תאי הביתא המושתלים. חלק מהתרופות הניתנות למניעת דחייה מזיקות לתאי ביתא וגורמות לעיכוב הפרשת אינסולין וחלוקת תאי ביתא והגברת אפופטוזיס[15,16]. יתר על כן, ריכוז התרופות במערכת הפורטלית גבוה מאשר בכלי דם היקפיים, דבר העלול להחמיר את הסיכון לפגיעה באיים המושתלים. קיים ניסיון לעבור לפרוטוקולים עם שימוש בתרופות מדכאות חיסון אשר אינן גורמות לפגיעה בתאי הביתא. גם הריכוז של גורמים מטבוליים דוגמת גלוקוז עשוי להיות גבוה במיוחד במערכת הפורטלית ועלול לחשוף את תאי הביתא לפגיעה מטבולית מתמשכת. לאור זאת, קיימת חשיבות רבה באיזון מטבולי קפדני לאחר ההשתלה על מנת למנוע תופעות של Glucotoxicity ו-Lipotoxicity. ייתכן מאוד שהכבד אינו האתר האידאלי להשתלת איי לבלב ואתרים חלופיים נבדקים במסגרת מחקר[17].

סיבוכים אפשריים של השתלת איי לבלב

הסיבוכים המוקדמים לאחר השתלת איי לבלב קשורים בפרוצדורה עצמה ושכיחותם משתנה בהתאם לניסיון של מרכז ההשתלות בביצוע השתלות איי לבלב. נתונים של ה-CITR הראו ששכיחות דמם ככדי הייתה 6% ובמרבית המקרים לא היה צורך בהתערבות ניתוחית. טרומבוזיס של הווריד הפורטלי הופיע ב-2% מהמקרים. עיקר הבעיה הינה הסיבוכים לטווח ארוך, שנובעים מהטיפול בתרופות מדכאות חיסון. קיימת עלייה בסיכון לזיהומים ולממאירות, בעיקר גידולי עור ומחלות לימפופרוליפרטיביות. חלק מהתרופות, בעיקר מעכבי Calcineurin דוגמת Tacrolimus, הן נפרוטוקסיות ועלולה להיות לכך השפעה שלילית במיוחד בחולים הסובלים מנפרופתיה סוכרתית.

מכשולים עיקריים העומדים בפני השתלות איי לבלב

שתי הבעיות המרכזיות המונעות את הפיכת השתלת איי לבלב לטיפול שגרתי בסוכרת מסוג 1 הן: 1) כמות מוגבלת של לבלבים לצורך השתלה, שלא תוכל לתת מענה למיליוני חולי סוכרת ברחבי העולם. בעיה זו לא תבוא על פתרונה גם אם יחול שיפור ניכר ביכולת לשמר את תפקוד איי הלבלב 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 ביתא לצורך השתלה. בעלי חיים דוגמת חזירים עשויים להוות מקור כמעט בלתי מוגבל של איי לבלב להשתלה[18]. עם זאת, השתלת איי לבלב 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 אינסולין[19], אך יש צורך בפתרון בעיות רבות הקשורות ביעילות והדירות 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 הביתא. עם זאת, תרופות נוגדות דחייה אינן ספציפיות, השפעתן על תפקוד מערכת החיסון גדולה ויש צורך בלקיחתן לאחר ההשתלה משך כל חיי החולה. הרחבת השימוש בהשתלת איי לבלב תדרוש פיתוח גישות חדשות שישרו סבילות (tolerance) של מערכת החיסון לשתל, ללא צורך במתן קבוע של תרופות שגורמות לדיכוי חיסוני. נכון להיום, יעד חשוב זה עדיין אינו אפשרי.

מה עלי לומר למטופל השואל על השתלת איי לבלב?

השתלת איי לבלב מסיעת 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 שגורמות לדיכוי מערכת החיסון לכל החיים וכרוך בתופעות לוואי וסיכונים לא מעטים. למרות אי הנוחות, 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 השתלות 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', השירות לאנדוקרינולוגיה, האגף הפנימי, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

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, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343:230-238, 2000
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 Mehthel 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, Emamaullee 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 שעוברים השתלת כליה.
2. הפרוצדורה מתבצעת בצורה מיני-פולשנית ומלווה בשיעור נמוך יחסית של סיבוכים (דמם כבדי וטרומבוזים 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 מושתלים 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 בכל חולה באופן אינדיבידואלי.
7. יש צורך בפיתוח גישות חדשות לפיתרון בעיית המחסור באיי לבלב ולהשריית סבילות (Tolerance) לאיי הלבלב המושתלים. 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

הרפואה המשלימה עוסקת במגוון רחב של תחומי טיפול הנחשבים כאלטרנטיביים בעיני הממסד הרפואי. אלא שהציבור הרחב חושב אחרת. מחקרים אפידמיולוגים רבים מצביעים על כך שהציבור נעזר בשיטות טיפול אלו בדרך כלל כטיפול משלים שלא לומר תומך, ולא כאלטרנטיבה לטיפול הקונבנציונאלי. כך גם בסוכרת[1]. מטרת מרבית הטיפולים המשלימים הינה לא רק לשפר את הפרופיל המטבולי ולהקטין את שכיחות הסיבוכים 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, הקונבנציונלי 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 הוא רפואה מותאמת אישית לאחר התייעצות עם רופא אינטגרטיבי בכדי לדעת מה כדאי וחשוב לא פחות – מה לא כדאי לאמץ כטיפול משלים מתוך עולם הרפואה המשלימה.

מטרת הרפואה המשלימה איננה – ואסור לה להיות – החלפת תרופה בצמח. זאת מאחר ולצמחי מרפא ולתוספי תזונה רבים אפקט היפוגליקמי משמעותי העלול לסבך טיפול תרופתי קיים, או ליצור חלילה רעילות משל עצמו[2]. "טבעי" אינו בהכרח ערובה לבטיחות וליעילות. רק מיעוט ממה שנמכר היום בחנויות הטבע או באופן מקוון באינטרנט אכן יעיל ובטוח לשימוש.

אורחות חיים: תזונה, תנועה וניהול מתחים

בדומה לרפואה הקונבנציונאלית החלק החשוב ביותר בהתערבות האינטגרטיבית בסוכרת והבסיס לכל שאר ההתערבויות קשור באורחות החיים בכלל, ובתזונה, בתנועה ובניהול מתחים בפרט.

תזונה

בנוסף להגבלה בכמות הפחמימות (דיאטה דלת-סוכר) ולתזונה עשירה בנוגדי חמצון ("חמשת הצבעים" של ירקות ופירות) ועניה בשומן רווי מן החי (בשר אדום על סוגיו השונים) – גישה, המסייעת לשמירה על משקל גוף תקין ומניעת הפרעה במשק השומנים (כולסטרול וטריגליצרידים), הוכח 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 במניעת מחלות לב וכלי דם[3]. פחמימות בעלות מדד גליקמי גבוה הן אלו שמתפרקות במערכת העיכול במהירות ובקלות ולכן גורמות לעלייה חדה ומהירה בערכי הגלוקוז בדם. לעומתן, פחמימות שמתפרקות לאט משחררות גלוקוז באופן הדרגתי לדם, ולהן מדד גליקמי נמוך.

מכאן שלחולי סוכרת יתרון בצריכת פחמימות בעלות מדד גליקמי נמוך (עד 55) ובינוני (בין 55 ל-69), אך לא גבוה (מעל 70). יצוין כי למאכלים מלאים (קמח מלא, סובין) ולמאכלים המכילים סיבים תזונתיים יש מדד גליקמי נמוך מזה של מקביליהם המעובדים, וכי נוכחות של שומן או סיבים תזונתיים יכולה לעכב את ספיגת הפחמימות, ובכך להקטין את העומס הגליקמי.ואכן, העומס הגליקמי לוקח בחשבון לא רק את המדד הגלקימי, אלא גם את כמות הפחמימות. לכן, הערך של העומס הגליקמי הוא צורה נכונה יותר בכדי להעריך את המזונות שמכילים פחמימות. מומלץ לחולי סוכרת לצרוך מזונות שהעומס הגלקימי 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 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 סטנדרד העבודה והייצור שלהם. היום נושאים 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 שיין נבדל באיכותו בין היצרנים השונים בשל איכות הענבים ותהליך הפקת היין, כך גם צמחי מרפא ותוספי תזונה. ישנם מוצרי ג'ינסנג (ראו מטה) רבים בשוק, אבל מרבית המחקרים נעשו דווקא על מיצוי ספציפי הנקרא GS4. אם המוצר הוא אכן ג'ינסנג 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 התוית שעל 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 אמינים ולהשוות מחירים. כמו בכל תחום כלכלי אחר, התחרות, הביקוש והיצע 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 מזיהום חיידקי או פטרייתי. משרדי התמ"ת והבריאות דורשים זאת כחלק מרישיון היבוא או הייצור. תוספי תזונה וצמחי מרפא יכולים להיות מזוהמים גם במתכות כבדות ואפילו בתרופות (כולל לסוכרת).
- במידה ונוטלים תרופות יש לברר שוב ושוב הן אצל הרופא המטפל והן בבית המרקחת לגבי אינטראקציות בין צמחי המרפא ותוספי התזונה לבין התרופות אותן נוטלים. הן שכיחות ומסוכנות – במיוחד בסוכרת!
- יש להקפיד לקנות רק מוצרים שעמדו בסטנדרט ייצור גבוה, בעלי תו תקן בין לאומי, ומחברות מוכרות. וכמובן – להתייעץ עם רופא אינטגרטיבי.

תנועה

מפתח חשוב נוסף לשמירה על משקל גוף תקין וערכי סוכר מאוזנים הוא פעילות גופנית סדירה[4]. בנוסף לפעילות אירובית ואנאירובית סדירה לשיטות תנועה המשויכות מסורתית לעולם הרפואה המשלימה כמו טאי-צ'י ויוגה יש אפקט מוכח הן על איזון הסוכרת ואיכות החיים, והן על מנגנונים ביוכימיים, חיסוניים ונוירולוגים המשפיעים בטווח הארוך על מהלך המחלה וסיבוכיה[5-6].

ניהול מתחים

קשה לדמיין עולם נטול סטרס, אלא שלסטרס 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 שיפעול המערכת ההורמונאלית ופגיעה במערכת החיסונית, והן למהלכה באמצעות השפעה על אורחות החיים, התזונה, איכות השינה, השמנת-יתר, היענות לטיפול התרופתי ולמעקב רפואי[7]. גם כאן, שיטות גוף-נפש, כמו מדיטציה, היפנוזה ומגע (אקופרסורה/שיאצו) יכולות לסייע לחולי הסוכרת הן באיזון מדדי המחלה והן באיכות החיים[8-9].

צמחי מרפא ותוספי תזונה

כאמור, סקרים מראים כי חולי סוכרת רבים משתמשים בתוספי תזונה ובצמחי מרפא מתוך ניסיון לאזן 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 מינונן.

ניתן לחלק את עולם צמחי מרפא ותוספי התזונה בסוכרת לארבע קטגוריות[10]:

- **צמחי מרפא ותוספי תזונה שמטרתם הגברת הפעילות או הרגישות לאינסולין – לדוגמה,** Agaricusblazei, Panax Ginseng, **קינמון, מגנזיום, כרומיום, ונדיום וסויה.**
- **צמחי מרפא ותוספי תזונה שמטרתם הקטנת ספיגת פחמימות במעי – לדוגמה,** Phaseolus vulgaris, Plantago ovate, Guar Gum, Glucomannan **ושיבולת שועל.**
- **צמחי מרפא ותוספי תזונה שמטרתם תמיכה כללית במניעה ובטיפול בתופעות הלוואי ובתחלואה מלווה – לדוגמה, ח' אלאפ-ליפואית,** CoQ10, Chia **וסליניום.**
- **צמחים ותוספי תזונה שמטרתם הורדת רמות הסוכר בדם במנגנון לא ידוע-לדוגמה,** Banaba, Gymnema, Bitter melon, Fenugreek.

טבלה 2. סיכום ההוכחות המחקריות ביחס לצמחי מרפא ותוספי תזונה בסוכרת[10]

Recommendation Chart for Natural Medicines Used for Diabetes *

Effective \ Safety	Likely Safe	Possibly Safe	Insufficient Evidence	Possibly Unsafe	Likely Unsafe	Unsafe
Effective						
Likely Effective						
Possibly Effective	- Blond psyllium - Guar gum - Magnesium - Oat bran - Soy	- Agaricus mushroom - Alpha-lipoic acid - American ginseng - Chromium - Glucomannan - *Panax ginseng* - Prickly pear cactus - White mulberry				
Insufficient Evidence	- Cassia cinnamon - Coenzyme Q10 - Stevia (short-term) - Vanadium	- Banaba - Bean pod - Bitter melon - Chia - Fenugreek - Gymnema				
Possibly Ineffective	- Selenium					
Likely Ineffective						
Ineffective						

KEY:

Consider recommending this product.

Don't recommend using this product.

Recommend against using this product.

מבין צמחי המרפא בארץ, פופולרי במיוחד השימוש בחילבה (Fenugreek או Trigonella), כל עדה על פי דרכה: יש הצורכים את הצמח כמזון או תבלין, ויש השותים מים בהם הושרה חילבה במשך הלילה. מחקרים מראים כי החילבה מעכב את ספיגת הסוכרים מהמעי ומעלה את הפרשת האינסולין ובכך תורם לאפקט ההיפוגליקמי[11]. צמחים פופולאריים נוספים לטיפול בסוכרת בארץ הם הקינמון (Cocciniaindica), Gymnema salvastre, וה-Panax ginseng האמריקאי. בעוד שהקינמון[12] והחילבה נחשבים כצמחים המקטינים את התנגדות הפריפרית לאינסולין, הצמחים האחרים ברשימה זו נחשבים כמגבירי הפרשת האינסולין מהלבלב. המחקר הענף ביותר על צמחי מרפא לסוכרת נעשה על GS4, 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 מיד[13]. לגבי ג׳ינסנג אמריקאי, מחקרים מעבדתיים מצאו שיש בו פעילות דמויית סולפונילאוריאה[14]. שתי פרומולות אחרות ברפואה ההודית לגביהן התפרסמו לאחרונה מחקרים המרמזים על יכולתן לסייע באיזון הסוכר הן Ayush-82 ו-D-400[15].

מבין תוספי התזונה לגביהם יש עדויות מחקריות המעידות על הורדת רמת הסוכר בדם ראויים לציון כרומיום פיקולינאט[16], מגנזיום החסר בכשליש מחולי הסוכרת[17], וונדיום[18] - 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 Q10, תה ירוק) וחומצה אלפא-ליפואית[19], לגביה קיימים מחקרים קליניים המוכיחים את יכולתה לסייע בפגיעה העצבית הפריפרית 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 פירושם תחלואה מיותרת. לרפואה המשלימה מקום חשוב באיזון סוכרת ומניעת סיבוכיה[20] 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

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Yeh GY, Eisenberg DM, Davis RB, 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. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, 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.
4. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). What I need to know about Physical Activity and Diabetes http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/physical_ez/
5. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, 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.
6. Hegde SV, Adhikari P, Kotian S, 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.
7. Egede LE, Dismuke CE. Serious psychological distress and diabetes: a review of the literature. Curr Psychiatry Rep. 2012;14:15-22.
8. 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.
9. 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.
10. Natural Medicines Comprehensive Database. Natural Medicines in the Clinical Management of Diabetes. http://naturaldatabase.therapeuticresearch (Subscription required)
11. Gupta A, Gupta R, Lal B. Effect of Trigonellafoenum-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.
12. Khan A, Safdar M, Ali Khan M, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:3215-8.

13. Baskaran K, KizarAhamath B, RadhaShanmugasundaram K, et al. Antidiabetic effect of leaf extract from Gymnemasylvestre in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Ethnopharmacol1990;30:295-300.
14. Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin dependent diabetic patients. Diabetes Care. 1995;18:1373-5.
15. Sridharan K, Mohan R, Ramaratnam S, et al. Ayurvedic treatments for diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;12:CD008288.
16. Albarracin C, Fuqua B, Evans JL, Goldfine ID. 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.
17. Rodriguez-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.
18. Cohen N, Halberstam M, Shlimovich P, 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.
19. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidantalpha-lipoic acid: A meta-analysis. Diabet Med 2004;21:114-21.
20. 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.

נוהל מתן אישורי נהיגה ברכב פרטי לחולי סוכרת

פרופ' גיל ליבוביץ, פרופ' יוסף ריבק

סמך זה נכתב על מנת להגדיר מחדש את הליך מתן או חידוש רישיונות נהיגה ברכב פרטי לחולים אשר סובלים מסוכרת. המסמך נכתב לאחר דיון בפורומים של מומחי סוכרת במסגרת המועצה הלאומית לסוכרת והאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה ונשלח בשם המועצה הלאומית לסוכרת והאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה.

אין עלייה משמעותית בסיכון לתאונות דרכים בקרב חולי סוכרת, כולל בקרב אלה המטופלים באינסולין, לכן אין להתייחס לכלל חולי הסוכרת כאל קבוצה הנמצאת בסיכון גבוה לתאונות דרכים[1].

מרבית החולים יכולים לנהוג בביטחה ללא סיכון לעצמם ולסביבה. מטרת המסמך הינה לאפשר הליך מהיר של אשרור רישיון נהיגה לחולים הנמצאים בסיכון נמוך לתאונת דרכים מחד וזיהוי חולים בסיכון גבוה לתאונות דרכים כתוצאה מהיפוגליקמיה או מסיבוך אחר שקשור בסוכרת, מאידך. חולים הנמצאים בסיכון גבוה לתאונות דרכים יעברו הערכה מדוקדקת יותר במסגרת מרפאת סוכרת רב-תחומית לצורך הערכה, הדרכה ונקיטת אמצעים למניעת היפוגליקמיה בנהיגה. **שלילת רישיון או אי מתן רישיון נהיגה** מסיבות הקשורות בסוכרת יתבצעו **כאמצעי אחרון** לאחר מתן חוות דעת רפואית שמפרטת אילו צעדים ננקטו למניעת הבעיה ושאין ברירה אחרת. הנושא של מתן רישיון נהיגה ברכב כבד והסעת נוסעים בתחבורה הציבורית אינו מכוסה במסמך זה.

הגדרת יעדים

1. מתן/אשרור רישיון נהיגה בהליך מהיר לחולים בסיכון נמוך לתאונת דרכים כתוצאה מהסוכרת וסיבוכיה.
2. זיהוי חולים שנמצאים בסיכון גבוה להיפוגליקמיה בנהיגה או סובלים מסיבוך סוכרת אחר דוגמת רטינופתיה עם פגיעה בראיה או נוירופתיה פריפרית עם ירידה בתחושה בכפות הרגליים. מצבים אלה עלולים להגביר את הסיכון לתאונת דרכים. במצבים אלה, יש לנקוט בצעדים למניעת היפוגליקמיה בנהיגה ולוודא שהטיפול אכן מצליח.
3. שלילת רישיון זמנית לחולים בסיכון גבוה לתאונות דרכים אשר האמצעים שננקטו איתם להורדת הסיכון בנהיגה נכשלו. במקרה זה החולה יעבור הערכה חוזרת כעבור תקופה של חצי שנה.
4. הגברת המודעות כיצד למנוע היפוגליקמיה בנהיגה. במקביל לאשרור הקווים המנחים למתן אישור רישיון נהיגה לחולי סוכרת תתחיל באופן מיידי פעילות הסברתית במסגרת המועצה הלאומית לסוכרת והאגודות לסוכרת ואנדוקרינולוגיה להגברת המודעות בקרב הצוותים הרפואיים המטפלים בחולי סוכרת, מחנכי סוכרת, רופאים בקהילה ובקרב החולים כיצד למנוע ולטפל בהיפוגליקמיה בזמן נהיגה.

עקרונות כלליים

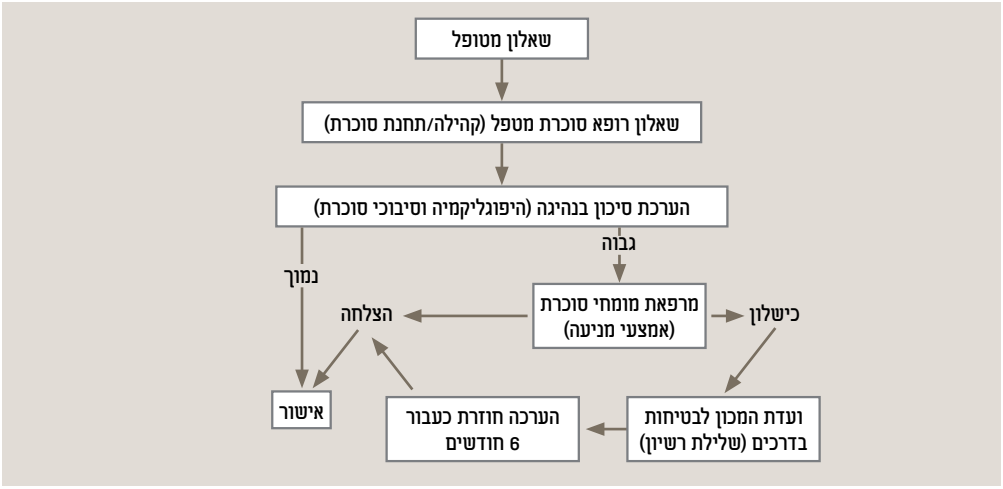
1. חולי סוכרת שנמצאים בסיכון מוגבר לתאונות דרכים הינם[2]:

א. חולים שחוו אירוע קודם של היפוגליקמיה קשה בתקופה האחרונה.

ב. חולים עם אירועים חוזרים של היפוגליקמיה בזמן נהיגה.

2. יש לבצע הערכה אינדיבידואלית של הסיכון בנהיגה לחולה סוכרת נתון עם התייחסות מפורטת אודות הסיכון להיפוגליקמיה בנהיגה. יש להימנע מתיוג רמת הסיכון של החולה בנהיגה על סמך סוג הסוכרת ו/או טיפול באינסולין.
3. אין להסתמך על ערכי המוגלובין A1c לקביעת רמת הסיכון בנהיגה של חולה הסובל מסוכרת.
4. קביעת הסיכון בנהיגה תתבצע על ידי הרופא המטפל בסוכרת על סמך היכרותו עם החולה ושאלונים ממוקדים שימולאו על ידי החולה והרופא המטפל בסוכרת.
5. חולה שהוגדר על ידי הרופא המטפל בסוכרת כנמצא בסיכון מוגבר מבחינת בטיחות הנהיגה יעבור הערכה על ידי רופא מומחה סוכרת/אנדוקרינולוגיה, רצוי במסגרת מרפאת סוכרת רב-תחומית.
6. אם ניתנה המלצה לשלילת רישיון זמנית, ייבדק החולה במסגרת ועדה של המכון לבטיחות בדרכים הכוללת מומחי סוכרת ובמסגרת זו יוחלט לגבי שלילת הרישיון. במקרה זה תיערך הערכה חוזרת כעבור חצי שנה עם מכתב מפורט של רופא מומחה סוכרת, כמתואר בסעיף 5.

תרשים 1. תהליך אשרור רישיון נהיגה של חולה הסובל מסוכרת



נספח 1. שאלון קצר לחולה המתמקד בסיכון להיפוגליקמיה בנהיגה (תדירות אירועים של היפוגליקמיה קשה, היפוגליקמיה בזמן נהיגה, Hypoglycemia unawareness או סיבוכים העלולים לפגוע בבטיחות הנהיגה), כולל רטינופתיה (בכל מקרה יש לקבל חוות דעת מרופא עיניים), נוירופתיה סנסורית או Sleep apnea הנמצאת בשכיחות יתר בסוכרת מסוג 2 וכרוכה בסיכון מוגבר לתאונות דרכים

שאלון לחולה

1. האם איבדת הכרה כתוצאה מהיפוגליקמיה ב-12 החודשים האחרונים? כמה פעמים?
2. האם חווית אירוע של היפוגליקמיה עם צורך בעזרה מאדם אחר? כמה פעמים?
3. האם חווית אירוע של היפוגליקמיה בזמן נהיגה והאם הייתה לכך השפעה על נהיגתך?
4. האם נגרמה תאונה כתוצאה מהיפוגליקמיה?
5. האם חווית אירוע של היפוגליקמיה שהתפתח ללא אזהרה מוקדמת?
6. האם אתה סובל מירידה בחדות הראיה או הפרעה בשדה הראיה?
7. האם יש ירידה בתחושה בכפות הרגליים?
8. האם אתה נרדם במשך היום?

נספח 2. שאלון לרופא המטפל בסוכרת להערכת הסיכון בנהיגה של החולה. הרופא יבדוק את שאלון החולה ויענה על השאלון על סמך היכרותו עם החולה. במקרה שהחולה סובל מאירועים חוזרים של היפוגליקמיה עם צורך בעזרה מאדם אחר, במיוחד אם האירועים התרחשו בתקופה האחרונה ואין להם הסבר ברור שטופל, הוא יגדר כחולה בסיכון גבוה ויופנה למרפאת סוכרת מקצועית להערכה וטיפול

חוות דעת של הרופא שמטפל בסוכרת

- האם לחולה הייתה היפוגליקמיה קשה בשנתיים האחרונות ומתי זה קרה?
- האם הייתה סיבה ברורה להיפוגליקמיה?
- האם החולה בסיכון גבוה לאירועים של היפוגליקמיה קשה?
- האם הנהג מרגיש היפוגליקמיה מתקרבת ויודע מה לעשות לתיקון ההפרעה?
- האם החולה מבצע ניטור עצמי מספיק של רמות הסוכר בדם?
- האם לחולה יש סיבוכי סוכרת שעשויים להשפיע על בטיחות הנהיגה?
- האם החולה קיבל הדרכה לגבי מניעת היפוגליקמיה בנהיגה ומה היענותו להנחיות?
- חוות דעת של רופא עיניים.

הערכת הסיכון בנהיגה ומתן רישיון נהיגה לחולה סוכרת

תהליך אשרור רישיון נהיגה לחולה סוכרת יתבצע לפי המתואר בתרשים מס׳ 1. החולה והרופא המטפל בסוכרת (במרפאת סוכרת או הרופא הראשוני בקהילה) ימלאו שאלונים ממוקדים להערכת הסיכון בנהיגה (ראו נספחים 1 ו-2). הרופא המטפל בסוכרת יקבע אם החולה בסיכון גבוה מבחינת בטיחות הנהיגה. חוות הדעת של הרופא המטפל צריכה

נספח 3. פעולות הנדרשות מחולה הסוכרת והרופא המטפל על מנת להקטין את הסיכון להיפוגליקמיה, כולל: הדרכת החולה, בדיקת סוכר לפני התחלת נהיגה ובמהלך נהיגה ממושכת. שיפור בניטור רמות הסוכר ושינויים ביעד האיזון הגליקמי (אם נדרש) ובטיפול על מנת להקטין את הסיכון לאירועי היפוגליקמיה

מניעת היפוגליקמיה בנהיגה

- הדרכת החולה (מודעות לסיכון בנהיגה בזמן היפוגליקמיה, זיהוי מוקדם של סימפטומים, כיצד למנוע ולתקן)
- בדיקת סוכר לפני נהיגה, מוצרי מתיקה ברכב, מכשיר מדידת סוכר ברכב
- שינוי בטיפול (תרופות שאינן גורמות להיפוגליקמיה בסוכרת מסוג 2, מעבר לאנלוגים של אינסולין)
- ניטור טוב יותר של רמות הסוכר (בדיקות תכופות, סנסורים)
- שינוי יעד איזון גליקמי

להסתמך בין השאר על דיווח כתוב של רופא עיניים אם קיימת פגיעה בראיה ובנוסף תהיה התייחסות לתדירות וחומרת אירועי היפוגליקמיה, אירועי היפוגליקמיה בנהיגה, מעורבות החולה בתאונות דרכים וכן לסיבוכים נוספים, דוגמת נוירופתיה שעשויים להשפיע על בטיחות הנהיגה. אם רמת הסיכון בנהיגה נמוכה, יאושר מתן הרישיון על ידי הרשויות באופן מיידי והחולה יעבור הערכה חוזרת כעבור 5 שנים.

אם נקבע שהסיכון בנהיגה גבוה, יופנה החולה למרפאת סוכרת רב-תחומית הכוללת רופאים המתמחים בסוכרת, מחנכי סוכרת ודיאטנית לצורך הערכה של מידת הסיכון בנהיגת החולה, הדרכת החולה וביצוע שינויים בטיפול על מנת להפחית את הסיכון להיפוגליקמיה (נספח 3). הרופא שבדק את החולה יכתוב מכתב מפורט שמסביר מדוע החולה בסיכון, אילו צעדים נקטו להפחתת הסיכון בנהיגה והאם להערכתו יש לשלול את הרישיון באופן זמני. בהמשך, הרופא יראה את החולה פעם נוספת (כעבור 3-6 חודשים) על מנת לוודא שהאמצעים שננקטו להפחתת הסיכון בנהיגה אכן מיושמים. אם מסקנת הרופא מומחה הסוכרת בביקור הראשון או החוזר היא שנהיגת החולה מסוכנת ויש לשלול את רישיון החולה באופן מיידי, הוא יציין זאת במכתב למכון לבטיחות בדרכים. במקרה זה ועדה מטעם המכון תחליט לגבי שלילת הרישיון וקביעת מועד להערכה חוזרת כעבור 6-12 חודשים.

מניעת היפוגליקמיה בנהיגה

חולים המטופלים באינסולין, במיוחד אלה המטופלים באמצעות זריקות מרובות או משאבת אינסולין יעברו הדרכה כיצד למנוע הופעת היפוגליקמיה בנהיגה. החולה חייב לשאת איתו ברכב דברי מתיקה שמכילים גלוקוז וכן מכשיר לבדיקת סוכר. רצוי שהחולה יבצע בדיקת סוכר לפני תחילת הנהיגה. אם מדובר בנסיעה ממושכת, כדאי שהחולה יבצע בדיקה נוספת במהלך הנסיעה. אם נמדדו ערכי סוכר נמוכים לפני או בזמן הנהיגה או החולה חש בסימפטומים של היפוגליקמיה עליו לעצור בצד הדרך, לאכול דברי מתיקה שמכילים גלוקוז ולהמתין חצי שעה לעלייה בערכי הסוכר. החולה יחדש את נהיגתו, רק לאחר שווידא שערכי הסוכר חזרו לתקין והוא חש בטוב.

חולה הסובל מאירועי היפוגליקמיה ועבר הערכה במסגרת מרפאת סוכרת רב-תחומית יצויד במכתב המפרט אילו פעולות נקטו למניעת היפוגליקמיה כולל: הדרכה למניעת היפוגליקמיה וטיפול מוקדם במקרה של הופעת היפוגליקמיה, שינוי יעד האיזון הגליקמי (במקרה הצורך), הגברת תדירות בדיקות הסוכר העצמיות, שימוש בסנסור ו/או שינוי בטיפול התרופתי על מנת להקטין את הסיכון להיפוגליקמיה. בנוסף, יציין הרופא מה מידת ההיענות של החולה לשינויים שהוצעו לו והאם היעדים אכן הושגו.

לסיכום: אנו מאמינים שיישום ההצעה לעיל ימנע עיכוב מתן רישיון לחולה שנמצא בסיכון נמוך לתאונות דרכים כתוצאה ממחלת הסוכרת ויאפשר זיהוי של חולים הנמצאים בסיכון גבוה יותר לצורך נקיטת פעולות להקטנת הסיכון. בנוסף, הדבר יגביר את המודעות לנושא נהיגה בטוחה בקרב חולי סוכרת וישפר את שיתוף הפעולה של הרופאים המטפלים והחולים על מנת למנוע תאונות דרכים.

פרופ' גיל ליבוביץ', השירות לאנדוקרינולוגיה, האגף הפנימי, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים
פרופ' יוסף ריבק, מנהל המכון הרפואי לבטיחות בדרכים, החוג לבריאות סביבתית ותעסוקתית, ביה"ס לבריאות הציבור, אוניברסיטת תל אביב

{רשימה ביבליוגרפית}

FMCSA Evidence Report: 2010 Update Diabetes and Commercial Motor Vehicle Driver Safety, 2011
1. Diabetes and driving. ADA position statement. Diabetes Care 2013

חשוב לזכור – נוהל מתן אישורי נהיגה ברכב פרטי לחולי סוכרת

1. אין עלייה משמעותית בסיכון לתאונות דרכים בקרב חולי סוכרת, כולל בקרב אלה המטופלים באינסולין, לכן אין להתייחס לכלל חולי הסוכרת כאל קבוצה הנמצאת בסיכון גבוה לתאונות דרכים.
2. קביעת הסיכון בנהיגה תתבצע על ידי הרופא המטפל בסוכרת על סמך היכרותו עם החולה ושאלונים ממוקדים שימולאו על ידי החולה והרופא המטפל בסוכרת.
3. חוות הדעת של הרופא המטפל צריכה להסתמך, בין השאר, על דיווח כתוב של רופא עיניים.
4. אם רמת הסיכון בנהיגה נמוכה, מתן הרישיון יאושר על ידי הרשויות באופן מיידי והחולה יעבור הערכה חוזרת כעבור 5 שנים.
5. חולי סוכרת שחוו אירוע של היפוגליקמיה קשה בתקופה האחרונה או חולים עם אירועים חוזרים של היפוגליקמיה בזמן נהיגה הינם בסיכון גבוה לתאונות דרכים ויופנו למרפאת סוכרת רב-תחומית לצורך הערכה, הדרכה ונקיטת אמצעים למניעת היפוגליקמיה בנהיגה.
6. שלילת רישיון או אי מתן רישיון נהיגה מסיבות הקשורות בסוכרת יתבצעו כאמצעי אחרון לאחר מתן חוות דעת רפואית, המפרטת אילו צעדים ננקטו למניעת הבעיה ושאין ברירה אחרת.
7. יש לבצע הערכה חוזרת חצי שנה לאחר שלילת הרישיון.

הגישה הטיפולית להשמנה

ד"ר רות פרצ'יק

השמנה ידועה כמקור חולי עוד מימי קדם. היפוקרטס התייחס לכך כבר לפני 2,500 שנה והתובנות השזורות בכתבי הרמב"ם מעוררות השראה ביחס לנקודת המבט של היום. ההשמנה, כמגיפה, נובעת מהשפעות סביבתיות סוחפות במהלך העשורים האחרונים והטיפול בה, שהינו התנהגותי בעיקרו, קשה ליישום, כך שאין עדיין סימנים להצלחה בהאטת המגיפה. מטרת פרק זה היא להקנות עקרונות לגישה טיפולית יעילה, מפוקחת והוליסטית בהשמנה.

הגדרה

מדד ה-BMI הינו היחס המחושב בין משקל בק"ג לריבוע הגובה במטרים וממנו נגזרות קטגוריות המשקל: משקל תקין BMI=18.5-24.9, עודף משקל BMI=25-29.9 והשמנה BMI>30 עם תתי חלוקות ל-Class I,II,III עבור קטגוריות BMI=30-34.9, BMI=35-39.9 ו-BMI>40, אשר מוגדר גם השמנה חולנית. מדד נוסף שיש להעריך במטופלים עם BMI>25 הוא היקף מותניים. היקף מעל 88 ס"מ בנשים או 102 ס"מ בגברים מעלה סיכון ללקות בשאר סעיפי התסמונת המטבולית ובמחלות קרדיווסקולריות.

אפידמיולוגיה

מגיפת ההשמנה החלה בסביבות שנות ה-80. מאז הכפילה עצמה אוכלוסית השמנים בעולם והגיעה באזורנו לכ-20%-25% (מעט גבוהה יותר בקרב נשים) ובארה"ב לסביבות 30%. באוכלוסיות מערביות כ-60%-65% מהאוכלוסייה נכנסים לקטגוריה של עודף משקל עד השמנה. ההשמנה נפוצה יותר בקבוצות חלשות ובינוניות מבחינה סוציואקונומית. עודף משקל והשמנה הינם גורם הסיכון השישי בחשיבותו התורם למחלות כולל סוכרת מסוג 2, יתר ל"ד, מחלות קרדיווסקולריות, דיסליפידמיה, אוסטיאוארטריטיס ומספר רב של סוגי סרטן ומקצרת תוחלת חיים.

אתיולוגיה[1,2]

השמנה, כתהליך הומאוסטטי פיזיולוגי, הינה תוצאה של מאזן אנרגטי חיובי על פני זמן. מאזן זה השתבש במהלך העשורים האחרונים כתוצאה מאינטראקציה "רעילה" בין האדם לסביבה המודרנית שעיצב במו ידיו ואינו נובע מתקלה ביוכימית במסלולי בקרה מטבוליים מרכזיים/פריפריים. תהליכי ברירה טבעית אבולוציוניים חישלו את האדם כנגד תקופות רעב. עמידות זו מבוססת על מסלולים נוירו אנדוקריניים המקנים חסינות מפני הפחתה קלורית ע"י השראת האטת המטבוליזם הבסיסי (Basal metabolic rate), הגברת אותות רעב ודחף לחיפוש מזון. הגשמת חזון "החיים הטובים" והנוחות הקיומית המבוססת על קדמה טכנולוגית הפכו את עיצובנו האבולוציוני כ"חסכני אנרגיה" לעקב אכילס שלנו. תחבורה, מעליות ודרגנועים והמעבר לתעסוקה משרדית נייחת הובילו לצמצום ההוצאה האנרגטית בפעילויות היומיום. מאידך, המזון כיום מרובה, מגוון, זמין ועתיר קלוריות ואנו מוקפים, ע"י תקשורת וכוחות שוק, במסרי עידוד להנאה מהחיים הטובים, פינוק והשגת גמול מהיר לדחפים כגון אכילה. נוצר מצב של אכילה שאינה מתוזמנת לרעב הפיזיולוגי, המופיע לאחר כ-5 שעות ללא אכילה ומתבטא בפאזה קטאבולית לצד לפרופיל הורמונלי היוצר אותות רעב במרכזים היפותלמיים ובראשם ב-Arcuate Nucleus. במציאות המודרנית, התנהגות האכילה מושפעת באופן ניכר מאותות חיצוניים כגון כיבוד בישיבות, זמני ארוחה מוכתבים מראש במקומות עבודה וארוחה כמפגש חברתי או עסקי. המושג תיאבון הדוני, המשמש בתחום חקר ההשמנה, כולל את התהליכים המוחיים המעורבים בהערכת גמול, קבלת החלטות, עיבוד רגש ושליטה עצמית. הוא מערב בעיקר איזורי קורטקס מוחי פרונטאליים ופריאטליים ואת המערכת הלימבית. התיאבון ההדוני בשילוב עם ה"סביבה הרעילה" הם הצירים המרכזיים במגיפת ההשמנה בעוד שהתיאבון הפיזיולוגי, הקיים במוחנו, בדומה לשאר בעלי החיים מקדמת דנא, ונשלט ע"י מרכזים היפותלמיים לא השתנה במהותו, אם כי יש עדויות הורמונאליות והדמייתיות-מוחיות לכך שגם הוא משתבש בעקבות השמנה.

הקשר בין השמנה לסוכרת

השומן הבטני, **הוויסראלי**, מתפקד כאיבר אנדוקריני ומגוון הורמונים שמופרשים ממנו, כולל IL-1, IL-6 PAI-1, יוצרים תהליך דלקתי כרוני, מגבירים תנגודת אינסולין ומאיצים אטרוסקלרוזיס. רקמת שומן זו היא דינמית במיוחד מבחינת מוביליזציה של טריגליצרידים אליה וממנה לכבד ולדם הפריפרי, רמות מוגברות של חומצות שומן חופשיות משרות תנגודת אינסולין בכבד ובפריפריה. כמו כן, קיים יחס הפוך בין כמות השומן הביטני לרמות אדיפונקטין, כך שרמות נמוכות שלו במצב של השמנה מרכזית, מטות גם הן את הכף לכיוון תנגודת אינסולין.

הגישה הטיפולית להשמנה[2-8]

הפער הקלורי – ממבט ניוטוני לעיצוב מדיניות רפואית

מכסת הקלוריות היומית הנצרכת טיפסה בהדרגה במהלך שלושת העשורים האחרונים, בסביבת החיים המודרנית, בכ-300 קלוריות ליום ומאידך, הצטמצמה ההוצאה האנרגטית ב"זכות" הטכנולוגיה והאורבניזציה, ב-200-100 קלוריות בממוצע ליום. ישנם חישובים אחרים של העודף הקלורי היומי המבוססים על קצב העלייה במשקל על פני שנים באוכלוסיות מערביות והם מובילים לנתון מפתיע ונמוך בהרבה: עודף של 50-15 קלוריות ליום לאדם עומד בבסיס מגיפת ההשמנה. המשמעות של הפרש אנרגטי זעום זה היא שמספיק שינוי מתון באורחות החיים, כגון תוספת הליכה של 2-1 ק"מ ביום וקיצוץ מספר נגיסות בסוף ארוחה, אם יתממש בחלק משמעותי באוכלוסייה, כדי לבלום את המגפה. התערבויות בדרג לאומי נעשות ברחבי העולם בתחומי החינוך והכלכלה במטרה לעצב צרכנות מזון ואורחות חיים בריאים יותר באוכלוסייה, תוך שמירה על חופש הבחירה.

דיאטה

ניתן להפחית משקל בתקופה של שבועות או חודשים של "דיאטה", במובן של הפחתה קלורית, כמעט ללא תלות בסוג הדיאטה. עם זאת, צמצום מסת השומן מלווה בירידה של רמות הלפטין בסרום ועמם שינויים הורמונאליים נוספים המביאים לשפעול המסלולים העצביים והאנדוקריניים אשר מגבירים אותות רעב ודחף לחיפוש מזון ומצמצמים קצב מטבולי בסיסי. ההסתגלות המובנית הזו גורמת לכך ששלב התחזוקה – maintenance – של משקל מופחת הינו משימה (כמעט) בלתי אפשרית. עם הגעה ל"משקל יעד" בעקבות דיאטה, נכנס לתמונה קושי נוסף: כדי לשמור על משקל זה יש צורך להתמיד בתכולה קלורית מופחתת בהשוואה לזו שטרם הדיאטה, בהתאם לקצב המטבולי הבסיסי החדש, המופחת. אם בוחנים את שיעור ההצלחה בדיאטה לפי מדד השמירה על המשקל המופחת לאורך זמן (חמש שנים, עשור) השיעורים זעומים ועומדים על כ-20%, במקרה הטוב, לאחר חמש שנים וככל הנראה שיעורים בודדים בהתרחקות נוספת על ציר הזמן. הגישה הטיפולית להשמנה צריכה להיתפס הן על ידי הרופא המטפל והן על ידי המטופל כמשימה לכל החיים, ולא כמבצע זמני. מטופלים מכריזים לעתים על "מבצע ירידה במשקל" לקראת אירוע, או בשל עגמת נפש מהמצב. מוטב להניאם מתכנית זו, לתאם מטרות מציאותיות ליעד המשקל ולקצב הירידה ולבנות תכנית מותאמת אישית של שינוי באורחות חיים. מילת המפתח היא מתינות: יצירת גרעון אנרגטי יומי של 100-300 קק"ל ביום על בסיס שילוב של דיאטה עם פעילות גופנית תוביל לירידה איטית במשקל תוך מזעור הקיזוזים המטבוליים שהינם חלק ממנגנון העמידות לרעב, שתוארו לעיל. מחקרים רבים מראים כי הפחתת 10%-5% מהמשקל, גם כשהעודף הקיים גדול בהרבה, מניבים שינויים אנדוקריניים ומטבוליים משמעותיים, כולל הפחתת התנגודת לאינסולין, שיפור פרופיל הליפידים והפחתת תחלואה קרדיווסקולרית. שאלה נפוצה בקרב מטופלים היא מה עדיף: 3-2 ארוחות גדולות ביום או 6 ארוחות קטנות. אין ביסוס חד משמעי לאחת מאפשרויות אלה. לעתים המלצות של דיאטניות ל-6 ארוחות ביום מובילות מטופלים לאכול למרות שאינם רעבים, לעתים עם הזרקת אינסולין, מצב שגוי מבחינה מטבולית. רצוי לעודד את המטופל לאמץ תפריט ארוחות המתאים להעדפותיו האישיות והפיזיולוגיות. מחקר עדכני הראה כי 2 ארוחות גדולות ביום עדיפות על 6 ארוחות קטנות, מבחינת פרופיל מעבדתי ושיעור הירידה במשקל, כשמדובר בדיאטה המיועדת להשראת ירידה מתונה במשקל[9]. הגישה למטופל הסוכרתי השמן צריכה להיות מותאמת אינדיבידואלית לגילו, למחלותיו הנלוות, לפרופיל הסוכרת שלו, לדרגת עודף המשקל שלו וכמובן, למידת המוטיבציה. פרק נפרד עוסק בהמלצות לדיאטה במטופל הסוכרתי. "על קצה המזלג": החלוקה לאבות מזון כמקורות קלוריים הינה: שומנים עד 30%, חלבונים 20% ופחמימות עד 50%. השאיפה היא לצרוך פחמימות מורכבות כגון לחם מקמח מלא ודגנים ולצמצם למינימום צריכת סוכרים, לבסס את תכולת השומן על שומנים בלתי רוויים ובראשם שמן זית ולהמנע משומנים מהחי ומשומנים בתצורת "טרנס", הנוצרים בעיקר בתהליך הפקת שומן מוצק משומנים מן הצומח.

מעקב רטרוספקטיבי ממושך אחר כ-6,000 אנשים שירדו במשקל באמצעות דיאטה ופעילות אפשר זיהוי הקווים

המשותפים לאותם אנשים שהצליחו לשמור על משקלם לאורך זמן:
1. מעקב ותיעוד סדיר של המשקל, הדיאטה והפעילות הגופנית.
2. התמדה אדוקה בפעילות גופנית, בשאיפה כשעה פעילות אירובית מתונה ביום.
3. אכילת ארוחת בוקר.
4. צמצום סך הקלוריות משומן בדיאטה.

אורחות חיים

פעילות גופנית הינה חלק הכרחי ואינטגרלי בטיפול בהשמנה, ובדומה לדיאטה צריכה להיות מותאמת אינדיבידואלית למטופל תוך התחשבות בגילו, במחלות נלוות ובהעדפותיו. בנוסף להוצאת הקלוריות הישירה בזמן פעילות גופנית, תוספת של כ-50% מסך זה מושקעת ביממה שלאחר מכן, בהגברה זמנית של הקצב המטבולי הבסיסי. בנוסף, מניבה פעילות גופנית שלל תועלות בריאותיות: צמצום אובדן מסת שריר, שיפור כושר לב-ריאה, צמצום גורמי סיכון נלווים להשמנה ובראשם התנגודת לאינסולין והשראת תחושת בריאות וחוסן. מומלצת פעילותבאינטנסיביות מתונה, כלומר עם הגעה לדופק של 60%-70% מהדופק המקסימלי, במשך 45-30 דקות, 5-4 פעמים בשבוע. כאשר המטרה היא הפחתת משקל, פעילות גופנית של 60 דקות 5 פעמים בשבוע תביא לתוצאות מיטביות במובן של ירידה במשקל תוך צמצום הדעיכה בקצב המטבולי הבסיסי.

תרופות[10]

הגישה הפרמקולוגית להשמנה יחודית (ובעייתית) בכך שהיא מבטאת נסיון להתערב במסלולים מוחיים תקינים במהותם, האחראים על תיאבון ומאזן אנרגיה. מסלולים אלה מעוצבים אבולוציונית כמערך רשתות עצבי-אנדוקריני מרובה גיבויים והם כוללים רצפטורים דופמינרגיים, סרוטונרגיים, קנבינואידיים, אופיואידיים, רצפטורים ל-GLP-1 ונוספים. העובדה כי מדובר במערכת תקינה (אם כי נוטה להשתבש בעקבות השמנה, אך כנראה לא כגורם הראשוני לה) ומרובת גיבויים כוללת את שני המקורות העיקריים לכשלונות שנצפו עד כה בתחום: א. ריבוי הגיבויים של המערכת מצמצם את מידת ההשפעה של חסימה נקודתית במסלול ספציפי. ב. התערבות במסלולים אבולוציוניים הקשורים באופן הדוק למטבוליזם ולהשרדות עלולה להביא למחלה/תופעות לוואי נוירולוגיות ונפשיות. RIMONABANT (אקומפליה), לדוגמה, כחסם רצפטורים קנבינואידיים מרכזיים, נתפס כתרופה מבטיחה להשמנה אך התגלה כמשרה דיכאון ונטיה אובדנית והוסר מהמדפים. התרופה היחידה המאושרת כיום לטיפול בהשמנה הינה תכשיר הפועל פריפרית על אנזים במעי, אוריליסטט (קסניקל). בנוסף אליה, תרופות המיועדות לאינדיקציות אחרות עשויות להועיל להשמנה במצבים שיפורטו בהמשך). תכשיר המשלב בופרופיון עם נלוקסון (מעכב סינפטי של reuptake דופמין ונוראדרנלין שאושר לטיפול בדיכאון ולגמילה מעישון ואנטגוניסט רצפטורים אופיואידים בהתאמה) נמצא בשלבי מחקר קליני פאזה III ומחקרים קליניים בפאזות II, III בוחנים נגזרות של הורמונים וחלבוני מעי כגון גרלין, PYY, אמילין, PP (פוליפפטיד לבלבי) ואוקסינטומודולין.

אוריליסטט (קסניקל)[11-14]

התרופה מעכבת את האנזים ליפאז במעי הדק ובכך יוצרת תת ספיגה של שומנים עם הפחתת תרומתם הקלורית בכ-30%. התרופה מאושרת לשימוש במטופלים עם BMI>30 או עם BMI<28-30 וגורמי סיכון נלווים. התרופה משרה ירידת משקל של 10%-5% בממוצע בשימוש על פני שנה. שימוש ממושך יותר נמצא כמפחית סיכון קרדיווסקולרי באנשים שמנים עם גורמי סיכון נוספים וכן נצפו ירידות בל"ד סיסטולי ודיאסטולי ושיפור בפרופיל הסוכר והשומנים. תופעת הלוואי העיקרית היא צואה שומנית עד כדי אי נקיטה. צמצום תכולת השומן בדיאטה עשוי למנוע תופעה זו. תת ספיגה של ויטמינים תלויי שומן (A,E,K,D) מהווה התוויה למעקב ולנטילת הוויטמינים.

טופמקס (טופירמט)[15]

תרופה אנטי אפילפטית אשר משרה ירידה קלה במשקל, ככל הנראה בזכות שילוב של מודיפיקציית מטבוליזם פחמימות ושומנים והשפעה מרכזית על אכילה התקפית. תופעות הלוואי העיקריות: ירידה בריכוז, ישנוניות ופגיעה קלה בזכרון.

GLP-1 Analogues[16]

בייטה (אקסנטייד) וויקטוזה (ליראגלוטייד) הן תרופות לסוכרת מקבוצת האנלוגים לחלבון GLP-1, אינקרטינים, אשר

משרה הפרשת אינסולין מתוזמנת לאכילה ובנוסף, ירידת משקל, בסדר גודל של מספר קילוגרמים בממוצע, בזכות דיכוי תיאבון מרכזי במשולב עם האטת העיכול ומעבר המזון במעי. אפקט זה מתבטל עם הפסקת נטילת התרופה. אלו תרופות הניתנות בזריקה תת עורית יומית (ליראגלוטייד) או דו יומית (אקסנטייד) והן משרות ירידה בהמוגלובין המסוכרר בסדר גודל של 1-1.3gr% עם יתרון בולט של איזון רמות סוכר פוסט-פרנדיאליות ללא השראת היפוגליקמיה. תופעות הלוואי העיקריות של קבוצה זו הן בחילה והקאה וקיימת לעתים גם תגובה עורית במקום ההזרקה. התרופות מאושרות במסגרת סל הבריאות למטופלים עם BMI מעל 30 עם סוכרת לא מאוזנת (HbA1c>7.5) תחת שתי תרופות פומיות במינון מלא. אקסנטייד מושהה בשחרור עם הזרקה שבועית מאושר גם הוא לשימוש בישראל. מחקרים בשלבים מתקדמים בוחנים את התועלת שבמתן ויקטוזה לסובלים מהשמנה ללא סוכרת ונראה כי תרופה זו תכנס לשוק באינדיקציה של השמנה או לחולים עם עודף משקל ופרופיל טרום-סוכרתי.

Qsymia

משלב של פנטראמין עם טופירמאט (נגזרת אמפטמינית ותכשיר נוגד-פרכוס אשר מדכא תיאבון, בדגש על אכילה התקפית, בהתאמה) תרופה מאושרת FDA מאז 2012, ניתנת לרכישה בארה"ב.

Belviq (Lorcaserin)

אגוניסט סלקטיבי של רצפטור סרוטונרגי 5HT2C המשרה תחושת שובע והפחתה בצריכה הקלורית[10], עבר אישור FDA תחת הגבלות וקריטריונים מיוחדים וצפוי לקבל אישורים במדינת ישראל ככל הנראה במהלך 2014.

שיקולים בהתאמת המשלב לחולה הסוכרתי השמן

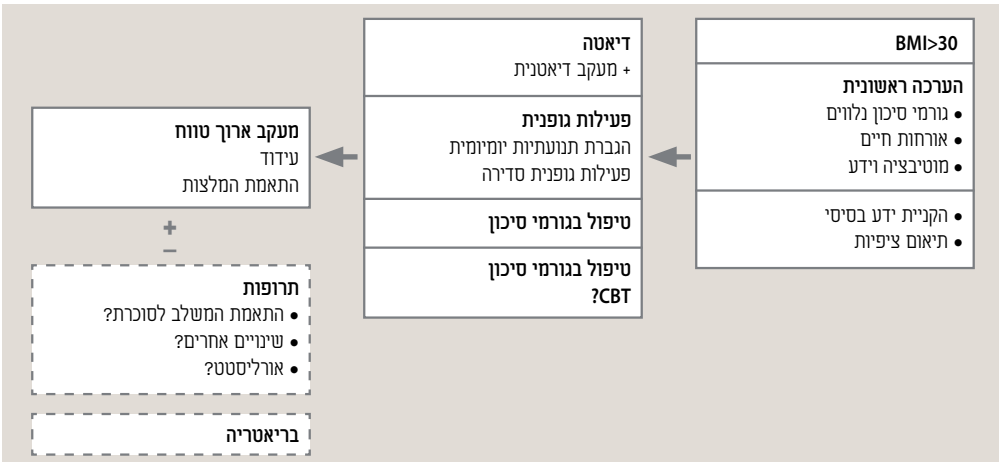
תרופות מקבוצת הסולפונילאוריאה ומגליטינייד משרות תיאבון ועליה במשקל ואם קיימת אפשרות לבחור בחלופות עם הגעה לאיזון טוב, רצוי כך. בעיה דומה מייצגת גם את מגוון סוגי האינסולין, בעיקר קצרי הטווח והמיקסים. בנוסף, תרופות רבות משפיעות על מרכזי התיאבון ומשרות השמנה, בראשן תרופות פסיכיאטריות. מודעות לנושא ושיתוף פעולה מול הפסיכיאטר המטפל חיונית להתאמת המשלב התרופתי.

- אולנזפין, קלוזפין וריספרדל מקבוצת התרופות האנטי פסיכוטיות האטיפיות גורמים להשמנה וחלופות סבירות הן זיפרזדון ואריפיפרזול.
- אמיטריפטלין, קלומיפרמין, אימיפרמין ונורטריפטילין, מקבוצת הטריציקליים משרות השמנה ומוטב לבחור בחלופות מתאימות.
- פרוקסטין, תרופה נוגדת דיכאון, משרה השמנה, וכדאי לבחור כל SSRI אחר.

התרופות האנטי אפילפטיות וולפרואט, טגרטולונירנטין משרות תיאבון. מוטב טופמקס, במידת האפשר.

- חסמי ביתא וגלוקוקורטיקואידים במטופל הסובל מסוכרת והשמנה צריכים להינתן באופן מפוקח וזהיר.

תרשים 1. סכימת הגישה להשמנה



טיפול קוגניטיבי-התנהגותי או פסיכולוגי

השמנה הינה, לעתים, ביטוי של הפרעות רגשיות המובילות לדפוסי אכילה משובשים, אכילה התקפית, פיצוי לדחק נפשי ושימוש בסוגי מזון מסויימים כמקור נחמה או הרגעה. ישנן גישות טיפוליות נפשיות, קוגניטיביות והתנהגותיות שונות לנושא ומטופלים רבים מפיקים מהן תועלת. כל מפגש רופא-מטופל טומן בחובו פוטנציאל פסיכותרפויטי ובנושא ההשמנה, שמערב אלמנטים נפשיים, גנטיים וסביבתיים, לרופא המשפחה יש יתרון והוא יכול לסייע בהקניית ידע וכלים להתמודדות, בעידוד ותמיכה ובהכוונה לבעלי מקצוע משיקים.

בריאטריה

הפרק הבא בספר דן באינדיקציות לטיפול בריאטרי בהשמנה וסוכרת, בסוגי הניתוחים, בשיקולים להתאמתם למנותח הספציפי, בתועלות המוכחות ובסיכונים הנלווים.

ד"ר רות פרצ'יק, מומחית ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מח' פנימית א' והמכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Hill JO, Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective, Endocr Rev. 2006Dec;27(7):750-61. Epub 2006 Nov 22.
2. Cornier MA, Salzberg AK, Endly DC et al, The effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues in thin and reduced-obese individuals. 2009, PLoS One. 2009 Jul 28;4(7):e6310.
3. McGuire MT, Wing RR, Hill JOThe prevalence of weight lossmaintenance among American adults. IntJObes 1999 23:1314–1319
4. PriyaSumithran, M.B., B.S., Luke A. Prendergast, Ph.D., Elizabeth Delbridge, Ph.D., et al., Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss, N Engl J Med 2011; 365:1597-1604 October 27
5. Thomas A. Wadden, Ph.D., Sheri Volger, R.D., M.S., David B. Sarwer, Ph.D. et al., A Two-Year Randomized Trial of Obesity Treatment in Primary Care PracticeNEngl J Med 2011; 365:1969-1979
6. Wing RR, Hill JO Successful weight loss maintenance. Ann, Rev Nutr 2001, 21:323–341
7. McGuire MT, Wing RR, Klem ML et al., Longterm maintenance of weight loss: do peoplewho lose weight through various weight loss methods use different behaviors to maintain their weight? Int J ObesRelatMetabDisord 1998 22:572–577
8. Katherine Esposito, Maria Ida,Maiorino,MichelaPetrizzo et al., The Effects of a MediterraneanDiet on theNeed forDiabetesDrugsand Remission of Newly DiagnosedType 2 Diabetes: Follow-up of aRandomized Trial. Diabetes Care 2014;37:1824–1830
8. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is moreeffective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover studyHanaKahleova et al. Diabetologia May 2014 DOI 10.1007/s00125-014-3253-5
9. Lorcaserin, a 5-HT(2C) Receptor Agonist, Reduces Body Weight By Decreasing Energy Intake Without Influencing Energy Expenditure, Martin CK, Redman et al. J ClinEndocrinolMetab, 2011, 96(3):837-45
10. Wyatt HR, Grunwald GK, Seagle HM et al., Resting energy expenditure in reducedobese subjects in the national weight control registry.AmJClinNutr 1999 69:1189–1193
11. Derosa G, Maffioli P., Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety, 2012, Expert Opin Drug Saf. 2012 May;11(3):459-71
12. Hauptman I Lucas C, Boldrin MN. et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med. 2000:9:160-167
13. Hanefeld M. Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: A randomized. placebo-controlled trial.Diabetes ObesMetab. 2002;4:415-423
14. Miles JM. Leiter L Hollander P. et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin,Diabetes Care. 2002:25: 1123-1128
15. Kelley DE. Bray GA. Pi-Sunyer FX. et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A I-year randomized controlled trial, Diabetes Care. 2002:25:1033-1041
16. Wilding I Van Gaal L Rissanen A. et aL for the OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. In t]ObesRelatMetabDisord. 2004;28:1399-1410
17. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S et al., Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. Diabetes Care. 2012 Apr;35(4):683-9. Epub 2012 Feb 22

חשוב לזכור – הגישה הטיפולית להשמנה

1. מגיפת ההשמנה נובעת מהעתקת מאזן האנרגיה היומי לכיוון החיובי בסביבת החיים המודרנית וכאן טמון "מרכז הכובד" לבלימת המגיפה: שינויים מתונים אך חובקי אוכלוסיות באורחות החיים ובדיאטה.
2. מוטב לא להכנס לדיאטה כאשר הכוונה היא למבצע זמני, קצר ו"חותך היקפים". סוד ההצלחה בדיאטה במובן של שמירה על משקל רצוי לשנים, טמון בשילוב מתון ומותאם אישית של תפריט תזונתי ופעילות גופנית, המובילים יחדיו לגרעון קלורי צנוע של סביב 300 קלוריות ביום.
3. די בהפחתה של 5%–10% מהמשקל, להשרות שיפור משמעותי בפרופיל המטבולי ובגורמי הסיכון למחלות קרדיווסקולריות כולל:
   - הפחתת טריגליצרידים בסרום.
   - הגברת כולסטרול HDL.
   - הפחתה מתונה של כולסטרול LDL ושל הכולסטרול הכללי.
   - הפחתת תנגודת לאינסולין.
   - הפחתת רמות גלוקוז ו–HbA1c.
4. דרוש מעקב וטיפול דיאטנית קלינית עם התאמת תפריט אישי למטופל הסוכרתי השמן.
5. המלצות בסיסיות לדיאטה:
   - מומלץ להרבות בירקות, דגנים מלאים, מוצרי חלב דלי שומן, אגוזים (ביחוד אגוזי מלך) דגים, העדפת שמן זית (למעט לטיגון).
   - מומלץ להגביל את כמות הפירות היומית ל–2–1 מנות.
   - תכולת הפחמימות עומדת על 55%–50% מסך הקלוריות בדגש על פחמימות מורכבות.
6. הפעילות הגופנית המומלצת כוללת שני מרכיבים:
   - הגברת תנועתיות המשולבת בפעילויות היומיום (מדרגות במקום מעליות, הליכה במקום נסיעה).
   - פעילות ספורטיבית יזומה (הליכה, ריצה, משחקי כדור אירוביים, חדר כושר, ריקוד) שיש לבצע במשך 150 דקות בשבוע, או 45 דקות (לפחות) 4 פעמים בשבוע.

הקשר בין ניתוחים בריאטריים וסוכרת מסוג 2: עדכונים מעשיים

ד"ר הדר ספיבק

רבות כבר נכתב על מגפת השמנת-היתר בחברת השפע ויש הסכמה רחבה שכירורגיה בריאטרית נותנת את המענה הטוב ביותר לאורך זמן, בכל הקשור לירידה במשקל ושיפור המחלות הנלוות[1]. ככלל, ההתוויות לניתוחים הבריאטריים קשורות, בראש ובראשונה, לחומרת ההשמנה, כלומר ל-BMI (Body Mass Index) של המטופל. ה-BMI מחושב על ידי חילוק משקל החולה (ק"ג) בריבוע הגובה (במטר). אם התוצאה היא מעל 40 ק"ג/מטר^2 הרי שהמטופל סובל מהשמנת יתר חולנית. אם התוצאה מתחת ל-40 אין לבצע ניתוח אלא אם המטופל סובל ממחלה הקשורה להשמנה כמו סוכרת מסוג 2 (T2DM), יתר לחץ דם, דום נשימה וכד'. גם במקרה זה על המטופל, לפי הוראות משרד הבריאות, להיות בעל BMI הגבוה מ-35 כדי להתאים לניתוח. בעולם וגם בארץ מתבצעים ניתוחים תחת פרוטוקולי מחקר למטופלים עם BMI מתחת ל-35 אשר סובלים מסוכרת מסוג 2, וזאת עקב ההשפעה החזקה של הניתוחים על ריפוי הסוכרת גם בקבוצת מטופלים זו, כפי שנראה בהמשך הפרק.

מהבחינה המטבולית, כאמור, חשובה במיוחד ההשפעה של הניתוחים הבריאטריים על סוכרת מסוג 2 בשל תפוצתה הרבה והתחלואה הקשה המלווה מחלה זו. מזה יותר מעשור נמצא שלאחר ניתוחים לטיפול בהשמנת-יתר, במיוחד במעקפי קיבה/תריסריון למיניהם (לאחרונה גם ניתוח שרוול הקיבה), הסוכרת מתרפאת או משתפרת באופן מיידי ללא תלות ישירה בהיקף הירידה במשקל[2]. בתחילת שנת 2012, פורסם מחקר פרוספקטיבי ב-NEJM[3] שבדק תוצאות טיפול על 3 קבוצות מטופלים, אשר סבלו מהשמנה ו-T2DM. שלוש הקבוצות חולקו לטיפול לא ניתוחי (טיפול תרופתי אינטנסיבי), למנותחי שרוול קיבה ולמנותחי מעקף קיבה (ב-2 קבוצות המנותחים שולב טיפול תרופתי כל עוד היה בו צורך). תוצאות מחקר זה הצביעו על יתרון ברור לקבוצות המנותחים בכל הקשור לאיבוד משקל וריפוי הסוכרת מול קבוצת החולים אשר טופלה שמרנית. מאמר זה מתוסף לרשימה גדולה מאד של עדויות קליניות ומחקרים המצביעים על קשר ברור בין הניתוחים הבריאטריים לריפוי הסוכרת.

בפרק זה נסקור את סוגי הניתוחים הבריאטריים החשובים והשפעתם על סוכרת מסוג 2.

סוגי הניתוחים

בשנת 2013 בוצעו בישראל כ-8,500 ניתוחים בריאטריים. למרות שאין חלוקה מדויקת, מוסכם שרוב הניתוחים היו מסוג שרוול קיבה. במקום השני נמצאים כאלף ניתוחי טבעות מתכווננות, ואחר כך כמה מאות ניתוחי מעקף קיבה וכמה עשרות מעקפי תריסריון למיניהם. כל הניתוחים מבוצעים באופן שיגרתי בשיטה הזעיר פולשנית (לפרוסקופית), למעט מקרים בהם המנתחים יחליטו לפני או תוך כדי ניתוח לעבור לשיטה הפתוחה.

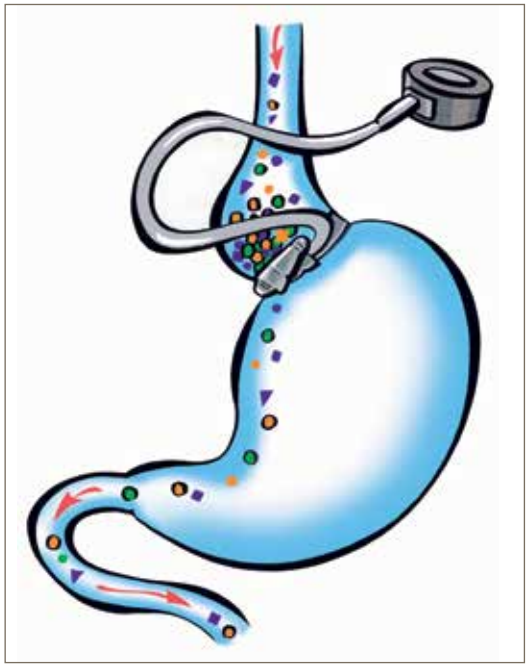
טבלה 1. סוגי הניתוחים

שם הניתוח	מנגנון הפעולה	סיכון ניתוחי*	סיבוכים	השפעה הורמונלית	**EWL שנה ראשונה	EWL לארוך זמן (5< שנים)	השפעה על סוכרת	המלצה לניתוח
טבעת מתכוננת	חוסם מעבר מזון מווסת לקיבה	תמותה< 0.1% סיבוכים עד 40%	חסימות, ארוזיות, קרעים בצינור המילוי	לא	40%-50%	ירידה מועטה***	תלוית הירידה במשקל	ניתוח אפקטיבי למספר שנים בלבד
שרוול קיבה	הגבלת נפח הקיבה	תמותה< 0.1% סיבוכים משמעותיים כ-3%	הצרויות, דלף, דימום.	גרלין	60%-70%	לא ידועה	מידית	לבעלי סוכרת מאוזנת
מעקף קיבה	הגבלת נפח הקיבה, הפרעה למהלך המזון במעי	תמותה< 0.5% סיבוכים משמעותיים כ-10%	הצרויות, דלף, דימום, הרניות פנימיות, חוסרים תזונתיים	גרלין, אינקרטינים, אדיפונקטין	70%-90%	חזרה של 20%-30% מעודף המשקל	מידית	לבעלי סוכרת קשה לאיזון
מעקף תרסריון	הפרעה למהלך המזון במעי/ תת ספיגה	תמותה עד 2% סיבוכים משמעותיים עד 20%	דלף, דימום, הרניות פנימיות, חוסרים תזונתיים.	גרלין, אינקרטינים, אדיפונקטין	80%-100%	חזרה של 10%-20% מעודף המשקל	מידית	לבעלי סוכרת קשה לאיזון עם BMI גבוה

*יש לזכור שחולים קשים יותר מבחינת משקל ומחלות רקע יעברו ניתוחים אגרסיביים יותר ולכן הסיכון הניתוחי עולה

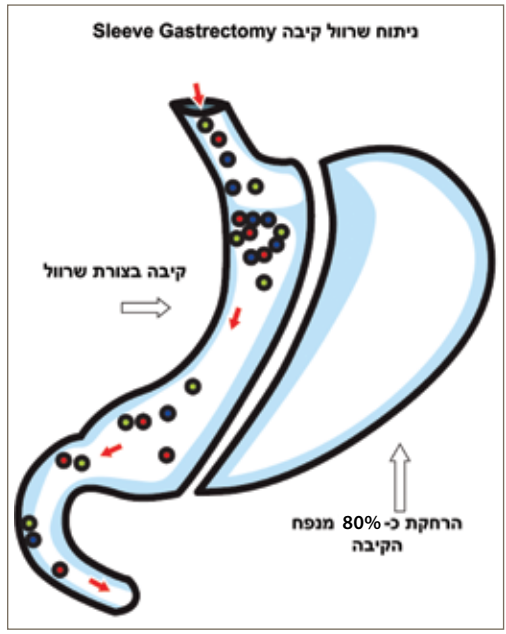
**EWL-Excess Weight Loss

***תוך 6-7 שנים, 50% מהטבעות אינן פועלות או שהוצאו בניתוח



הטבעת המתכוננת Adjustable (Gastric Banding)

הניתוח הפשוט ביותר לביצוע אך מאופיין באפקטיביות נמוכה, בעיקר לאורך זמן[4]. הרעיון בתחילת שנות ה-90 היה חדשני: הקפת החלק העליון של הקיבה בטבעת סיליקון עם 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 המתכוננת פופולארית מאד בכל העולם (בארה"ב אושרה לשימוש מאוחר יחסית). ככל שעבר הזמן, רבו הדיווחים על אובדן ההשפעה על המטופלים, חזרת משקל וסיבוכים שלמרות שאינם בדרך כלל מסכני חיים 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 ולא משינוי הורמונלי[5,6]. כיום אנו עדים לירידה בשימוש בניתוח בטבעת המתכוננת מול ניתוחי המעקף והשרוול בשל יעילות טובה יותר של האחרונים.



שרוול קיבה (Sleeve Gastrectomy, Vertical Sleeve Gastrectomy)

כאמור, הניתוח הבריאטרי הנפוץ ביותר בישראל. מדובר בניתוח בו המנתח כורת חלק גדול של הקיבה 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 יותר ויותר צר כאשר המנתחים הקטינו את קוטר השרוול ונפח השרוול[7]. לפופולאריות הרבה של שרוול הקיבה יש בינתיים סיבה טובה. מחקרים רבים הוכיחו שבשנים הראשונות תוצאות הירידה במשקל וריפוי הסוכרת דומות מאד לאלו של מעקף הקיבה[8-7] כולל אפקט ריפוי הסוכרת מיד או קרוב לזמן הניתוח, עוד לפני שמתרחשת ירידה במשקל. ההוכחה הקלינית ששרוול הקיבה אפקטיבי כמו מעקף הקיבה ברמה המטבולית (כלומר לפני הירידה במשקל), מעניינת גם מהבחינה התאורטית מכיוון שרוב התיאוריות המסבירות את הריפוי המיידי של הסוכרת מתבססות על הפרשת הורמונים (אינקרטינים, אדיפונקטינים ואחרים) כתגובה לשינוי סדר מעבר המזון במעי לאחר ניתוחי מעקף. כאמור, שרוול הקיבה אינו משנה את סדר מעבר המזון במעי ובכל זאת מרפא סוכרת לפחות בשלב המיידי, כמו ניתוח המעקף. הסבר אפשרי לכך הוא שהורמון Ghrelin המיוצר בעיקר בפונדוס וגוף הקיבה, אחראי בין השאר גם על עידוד התיאבון ועלייה בתנגודת לאינסולין. רוב התאים האחראים על יצור הורמון זה מוסרים בניתוח השרוול ומכאן ההשפעה ההומונלית שמתווספת להשפעה של הקטנת קיבולת הקיבה. לגבי מעקב ארוך טווח,יש לזכור שתוצאות הירידה במשקל וריפוי הסוכרת לטווח הארוך עדיין לא ברורות בשל השימוש מועט-השנים יחסית של הניתוח והשינויים הרבים שעבר בשנים האחרונות[8].



מעקף קיבה (Roux-en-Y Gastric Bypass)

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 והלבלב בשיטת ה-roux-en-Y בהמשך המעי. לחלק הקיבה העליון מחברים לולאת ג'ג'ונום כך שהמזון הנאכל יורד מיד מתוך הקיבה הקטנה לתוך המעי ובכך נעקפת הקיבה הגדולה שאינה משמשת עוד לקיבול המזון. ניתוח המעקף הינו הניתוח הבריאטרי הנפוץ ביותר בארה"ב והניסיון הנרכש גם בתוצאות וגם בטיפול בסיבוכים הוא רב שנים[9]. בארה"ב קיים הניתוח בגרסתו הלפרוסקופית מזה כ-15 שנים. בארץ, לעומת זאת, הניתוח קיים באופן משמעותי רק כ-7 שנים אך צובר לאט ובבטחה מקום חשוב ומרכזי. לבד מירידה ממוצעת של כ-80% במשקל העודף, ניתוח

המעקף חשוב בהשפעתו המיידית על T2DM. כבר ב-1995 היה ידוע שהניתוח מרפא סוכרת באופן מיידי, ועוד לפני הירידה במשקל[2]. כיום,לאחר מחקרים רבים, נראה שהמנותחים עוברים שינויים מטבוליים המופעלים על ידי הורמונים שמופרשים כתגובה למעקף[3,4,10]. למרות שהתגובה ההתחלתית של ריפוי הסוכרת אינה תלויה באיבוד משקל, הרי שלטווח הארוך יש קשר ישיר בין המשך התגובה האנטי-סוכרתית והשמירה על איבוד המשקל[11].



ניתוח הטית מערכת מרה לבלב עם/בלי מעקף תריסריון (Biliopancreatic Diversion with/out Duodenal Switch)

ניתוח אגרסיבי מהבחינה האנטומית, העוזר לירידה במשקל וריפוי הסוכרת באופן מיטבי[12] רוב המנתחים מעדיפים לבצע ניתוח זה בבעלי BMI גבוה מ-60kg/m2 או כניתוחי רביזיה (ראו בהמשך). בניתוח זה מטים את המעי המנקז את מערכת המרה והלבלב עם או בלי חיתוך חלק מהקיבה ומשאירים רק קטע מצומצם (50-100 ס"מ) של מעי בו מתערבבים אנזימי 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

הניתוחים הבריאטריים המבוצעים במקרים בהם יש כישלון של הניתוח הראשון בשל חזרת המשקל או בשל סיבוכים הנובעים מהניתוח הראשון[13]. ניתוחים אלה דורשים מיומנות וניסיון רב הן בבחירת הניתוח המתאים והן בביצועו. באופן כללי, הנטייה הרווחת היא להסב ניתוח שנכשל לניתוח אחר, אגרסיבי יותר. לדוגמה לאחר כשלון טבעת מתכווננת, יבוצע בדרך כלל שרוול או מעקף קיבה ולאחר 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.

התאוריות הקיימות להסבר השינוי ההורמונלי והשיפור בסוכרת מסוג 2 לאחר ניתוח בריאטרי[10,11,14]

התוצאה המשותפת לרבים מהמסלולים המטבוליים לאחר ניתוחים בריאטריים היא השראת תחושת שובע ועלייה ברגישות לאינסולין, שמתווכים במספר מנגנונים אפשריים:

1. השפעה מעודדת על ההורמונים האינקרטינים מסוג GLP-1 (Glucagon Like Peptide) ו-GIP (Glucose-Depended Insulinotropic Peptide) אשר מופרשים כתגובה למעבר מזון במעי הרחוק ומגבירים את תחושת השובע ע"י השפעה ישירה על מרכז השובע במוח, וגורמים לעלייה בהפרשת אינסולין ושגשוג של תאי בטא בלבלב. הורמונים אלה עולים בתגובה לניתוחי המעקף למיניהם.
2. עלייה ברמת הורמון פפטיד PYY ואדיפונקטין (Adiponectin) לאחר ניתוחי מעקף. בהשמנת יתר, הצטברות הליפידים בשריר ובכבד מהווים תרומה גדולה מאוד להעלאת רמת סוכר בדם בשל יצירת עמידות לאינסולין. ההורמון Adiponectin ו-פפטיד PYY (מעבר מזון במעי הרחוק) דרך קו פקטורים נוספים מורידים רגישות לאינסולין וגם מדכאים פריסטלטיקה, 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.

סיכום

קיימות עדויות רבות לכך שהניתוחים הבריאטריים, בעיקר מעקף קיבה תריסריון או ניתוח שרוול קיבה, אפקטיביים מאד מבחינת איבוד המשקל וריפוי או שיפור T2DM. מנגנונים הורמונליים שהוצעו עד היום מכוונים לירידה בתנגודת לאינסולין והתגברות תחושת השובע. למרות כל זאת נראה כי לא נאמרה המילה האחרונה בנושא, בייחוד בכל הקשור למנגנונים האחראים לריפוי הסוכרת בטווח הקצר וארוך.

ד"ר הדר ספיבק, מומחה לניתוחי מערכת העיכול וניתוחים בריאטריים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Buchwald H, Estok R, Fahrbach 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, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL.Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012 Apr 26;366(17):1567-76.
4. 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.
5. 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: arandomized controlled trial.JAMA. 2008 Jan 23;299(3):316-23.
6. 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.
7. Spivak H, Rubin M, Sadot E, Pollak E, Feygin A, Goitein D. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Using 42-French Versus 32-French Bougie: The First-Year Outcome. Obes Surg. 2014 Mar 1.
8. 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.
9. 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.
10.Thaler JP, Cummings DE.Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission aftergastrointestinal surgery. Endocrinology. 2009 Jun;150(6):2518-25.
11. 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.
12.Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, CameriniG, Baschieri G, Simonelli A.Biliopancreatic diversion. World J Surg. 1998 Sep;22(9):936-46.
13. Spivak H, Beltran OR, Slavchev P, Wilson EB. Laparoscopic revision from LAP-BAND to gastric bypass.SurgEndosc. 2007 Aug;21(8):1388-92.
14. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, CastagnetoM,Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg. 2006 Nov;244(5):741-9.

חשוב לזכור – הקשר בין ניתוחים בריאטריים וסוכרת מסוג 2

1. סוכרת מסוג 2 היא מחלה כרונית קשה הקשורה להשמנת-יתר.
2. ניתוחים בריאטריים מרפאים סוכרת מסוג 2 גם באמצעות הירידה במשקל וגם מיד לאחר הניתוח, דרך מנגנונים אנדוקריניים.
3. הניתוחים הבריאטריים המבוצעים בישראל לפי שכיחויות הם: שרוול קיבה, טבעת מתכוננת, מעקף קיבה, ומעקף תריסריון.
4. הניתוחים פועלים במנגנונים שונים אך המשותף לניתוחי המעקף למיניהם וכן לניתוח השרוול הוא הירידה בתנגודת לאינסולין והעלייה בתחושת השובע.
5. בכל הקשור לריפוי הסוכרת יש יתרון לניתוחי המעקף או שרוול קיבה. ניתוח הטבעת המתכוננת פועל על הסוכרת דרך הירידה במשקל ללא אפקט אנדוקריני.
6. ההורמונים האינקרטינים בנוסף לפפטיד PYY ואדיפונקטין והורמון Ghrelin נמצאו כמתווכים העיקריים בתגובה האנדוקרינית לאחר הניתוח בניתוחי המעקף או שרוול הקיבה.
7. עדיין לא נאמרה המילה האחרונה בנושא המנגנונים לאחר ניתוח אשר גורמים לריפוי הסוכרת.

הגישה לניהול יתר לחץ דם בחולה הסוכרתי

פרופ' יהונתן שרעבי

יתר לחץ דם בחולים סוכרתיים הינו אחד המצבים השכיחים, החשובים וברי הטיפול בתחום גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים. יתר לחץ דם הינה המחלה השכיחה ביותר בעולם המערבי. ההערכה היא כי בארץ, שליש מהאוכלוסייה הבוגרת סובל מיתר לחץ דם, כאשר שליש מתוכם אינם מודעים לכך ומהנותרים - שליש אינם מטופלים כראוי ואינם מאוזנים. לא בכדי קבע ארגון הבריאות העולמי שאם הטיפול הגלובלי ביתר לחץ דם ישתפר, נציל הכי הרבה חולים מתחלואה ותמותה מוקדמת.

שכיחות הסוכרת עולה בעולם בכלל ובעולם המערבי בפרט. ההערכה היא כי כ-10% מאוכלוסיית ישראל סובלת מסוכרת. תרגיל מתמטי פשוט מראה כי הסיכוי של גבר בן 50 לסבול גם מסוכרת וגם מיתר לחץ הדם 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, ולהיפך[1]. 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 לקבוצות ביקורת ללא לחץ דם[2]. יתרה מזאת, אפילו רקע משפחתי ליתר לחץ דם קשור ברמות גבוהות יותר של אינסולין בסיסי וכתגובה להעמסת סוכר בהשוואה לאלה ללא רקע משפחתי זה[3]. גורם נוסף להשפעה ההדדית השלילית 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 משקל[4]. כל יחידת BMI מעל 25 מעלה את הסיכון ללקות ביתר לחץ דם ב-16% ואילו הסיכון לפתח סוכרת בקרב שמנים גבוה אף יותר[5]. גם כאן, לתנגודת לאינסולין יש משמעות רבה. רמה גבוהה של אינסולין בפלזמה מעלה את ספיגת הנתרן בכליה; משפעלת את מערכת העצבים הסימפתטית; מגבירה את ההשפעה המכווצת כלי הדם של אנגיוטנסין-2; מעלה את הפרשת האלדוסטרון; מגבירה את הרגישות למלח; מגבירה שגשוג שריר חלק; ומעלה את תכולת הסידן התוך תאי. גם המערכת הסימפתטית פועלת ביתר בחולי יל"ד וסוכרת, עוד יותר מאשר כל אחת מהמחלות בנפרד. הדבר בא לידי ביטוי ברמות נוראפינפרין מוגברות בפלזמה ועלייה בווריאביליות הדופק. השפעול הסימפתטי מאפיין את אלה שמעלים לחץ דם שבעקבות עלייה במשקל, או במילים אחרות, בקרב אלה הסובלים מעודף משקל, אלה המראים סימנים של שפעול סימפטטי הבא לידי ביטוי בעלייה ברמות נוראפינפרין, הם אלה שיעלו את לחץ הדם בעקבות העלייה במשקל[6]. 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

גם סוכרת וגם יתר לחץ דם מהווים גורם סיכון משמעותי לסיבוכים מיקרו ומאקרווסקולריים.
איסוף שיטתי של נתוני תמותה ממחקרי יתר לחץ דם גדולים מראים שתת-האוכלוסייה עם יתר לחץ דם הסובלת גם מסוכרת מראים תמותה כפולה בהשוואה לאלה ללא סוכרת[7]. אך לא רק התמותה מוגברת אלא גם התחלואה מושפעת מהמשלב. למשל: סיבוכי הסוכרת דוגמת רטינופתיה סוכרתית עולים ככל שלחץ הדם עולה; ומנגד סיבוכי יתר לחץ דם דוגמת היפרטרופית שריר הלב עולה מ-32% בקרב חולי יל"ד בלי סוכרת ל-72% בקרב חולי המשלב יל"ד-סוכרת[8].

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 ותסמינים של יתר לחץ דם משני דוגמת התקפי הזעה, פלפיטציות, כאבי ראש, כאבי חזה, קוצר נשימה פתאומי. בחולה 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 אלא גם משום שבאמצעות הבדיקה ניתן לאבחן את המצב ההפוך בו המדידות במרפאה נמוכות מהרגיל (Masked Hypertension), מצב הכרוך בסיכון גבוה וניתן לזיהוי אך ורק באמצעות הולטר לחץ דם[9]. זאת ועוד, הולטר לחץ דם מאפשר להעריך את מידת הואריביליות של לחץ הדם על פני היממה, מדד בעל משמעות פרוגנוסטית שלילית[10].
דרך נוספת להעריך את חומרת לחץ הדם היא על ידי מדידות ביתיות ובלבד שהן נעשות נכון. ערך הניבוי של שיטות אלו עולה על מדידות במרפאה[11]. יש מספר צורות לקבל הערכה באשר ללחץ הדם ממדידות ביתיות. דרך נוחה ומהימנה היא לבקש מהמטופל למדוד לחץ דם באחד מימות החול בשבוע. ביום שנבחר יש למדוד לחץ דם בבוקר ובערב, בכל פעם שתי מדידות בהפרש של שתי 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 לרמז על מחלת כלי דם פריפרית ותמותה לבבית מוגברת[12]. ולסיום - מדידה של תת לחץ דם תנוחתי. חולים סוכרתיים רבים סובלים מנוירופתיה אוטונומית וחשוב לדעת מראש מדד זה לקראת בחירת הטיפול התרופתי.
לאחר מכן עלינו לבדוק אם יש פגיעה קלינית (אירועי לב, מוח, איספיקת כליות וכו') או תת-קלינית (כמו היפרטרופית שריר הלב, הפרשת חלבון בשתן, סמני טרשת עורקים בדופלר וכיו"ב) באיברי מטרה.
בדיקות העזר החשובות במיוחד לחולה עם יתר לחץ דם משולב עם סוכרת הן: תפקודי כליה ואלקטרוליטים; פרופיל שומנים; תפקודי בלוטת מגן; דגימות שתן ליחס אלבומין-קריאטינין; בדיקת פונדוס; אקו לב; הדמיה על קולית של הכליות. בדיקות מתקדמות להערכת סיכון כמו תפקוד אנדותל, קשיחות עורקים,מדידת יחס עובי המדיה והאינטימה בעורקי הצוואר ומדדי 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 המדדים 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 ה-ACCORD התברר שאין הבדל משמעותי ועקבי בין אלה שלחץ הדם אוזן לערכים שמתחת ל-140/90 לאלה שיעד הטיפול היה מתחת ל-120/80[13]. ההמלצות כיום שונות. סקירה מקיפה של העבודות והנתונים אודות הקשר בין יעדי לחץ הדם בחולי סוכרת לתוצאות חיזק את הקביעה שאין תועלת בהורדה לערכים נמוכים יותר מ-140/90[14]. ואכן, מרבית האיגודים המקצועיים בעולם ממליצים על הורדת לחץ הדם בחולי סוכרת ליעד הדומה לכלל החולים ביתר לחץ דם.

אלגוריתם ניהול חולה עם יתר לחץ דם וסוכרת

1) פרטים על לחץ דם
1. משך המחלה
2. מאפיינים קליניים
3. דרגת חומרה (על פי הולטר)
2) פרטים על הסוכרת
1. משך
3) גורמי סיכון נוספים
4) שאלון סקירה לדום נשימה בשינה
5) פגיעה באיברי מטרה
1. מיקרווסקולרית
2. מאקרווסקולרית
6) בדיקות מעבדה
1. תפקודי כליה, אלקטרוליטים
2. ספירת דם
3. פרופיל שומנים
4. תפקודי בלוטת המגן
5. דגימת שתן ליחס אלבומין-קריאטנין
6. המוגלובין מסוכרר (HbA1c)
7) בדיקות עזר
1. בדיקת פונדוס לרטינופתיה היפרטנסיבית ו/או סוכרתית
2. אקו לב
3. הדמיה על קולית של הכליות

בחירת הטיפול

הטיפול הלא תרופתי הוא חלק חשוב. חולה לחץ דם סוכרתי טיפוסי 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 דם. חשוב לדעת שכדי לאמוד את צריכת המלח היומית, אי אפשר להסתפק בשאלון תזונתי, מפורט ככל שיהיה (שהרי רוב המלח מסתנן 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.

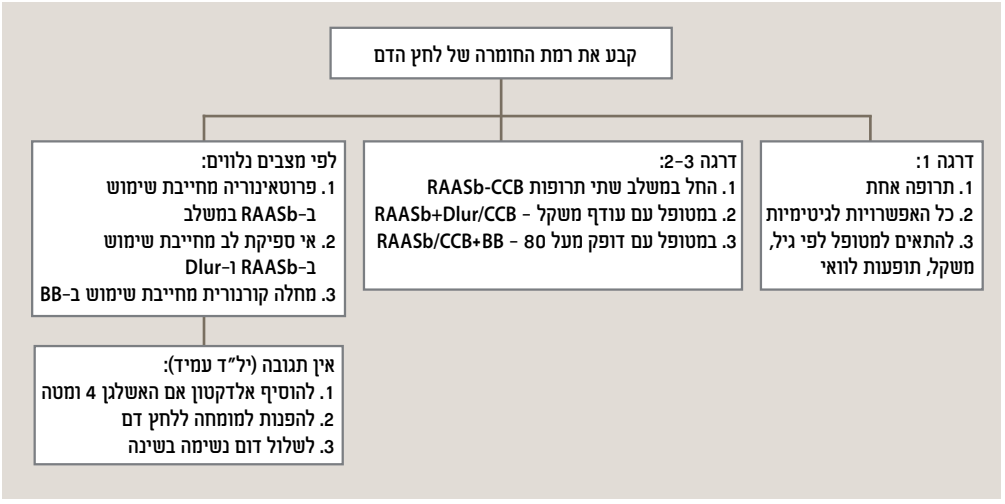
הנושא של ניתוח בריאטרי השתכלל והתפתח בשנים האחרונות. תרומתו להפחתת משקל, שליטה גליצמית וטיוב פרופיל השומנים מצוינת, אך באשר ללחץ דם - התועלת בעקבות הירידה במשקל שלאחר ניתוח נמוכה ממה שהיה מצופה[15]. בנוסף, אין להמעיט בחשיבות הפעילות הגופנית בחולי סוכרת. הקשיים הכרוכים בעודף המשקל, ובשינויים בשלד שיכולים להוות מגבלה לפעילות ספורטיבית אינם ממשיים לאור העובדה שגם פעילות מתונה, המותאמת לחולה, היא בעלת ערך רב לשליטה בגורמי הסיכון בכללותם בקרב חולי סוכרת[16,17].

באשר 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 נבחן 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 במשתן[18], ה-SYST-Eur הראה תגובה דומה גם בטיפול בחוסמי סידן[19]. מחקר ה-HOT הראה גם תועלת יתרה ככל שלחץ הדם הדיאסטולי היה קרוב ל-80 ממ"כ[20]. ה-UKPDS אף הגדיל לעשות וקבע שאיזון לחץ הדם חשוב אף יותר מאיזון הסוכרת[21]. 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. ולכן, 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[22].

יש לזכור דבר אחד חשוב - קיימת תועלת רבה בשילוב שתי תרופות בכמוסה אחת. בעולם קיימים גם תכשירים המכילים שלוש תרופות הכוללות חוסם RAAS, חוסם סידן ומשתן. חולי הסוכרת בדרך כלל נוטלים גם תרופות להורדת כולסטרול וכמובן שגם תרופות להורדת סוכר ובסך הכל נוטלים רבים מהם 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[23,24]. 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.

תרשים 1. אלגוריתם טיפולי בחולה עם יתר לחץ דם וסוכרת



מקרא:
דרגה 1 - מתחת ל-160/100 במדידות במרפאה
דרגה 2-3 - 160/100 ומעלה במדידות במרפאה
RAASb - חוסמי מערכת הרנין אנגיוטנסין-אלדוסטרון
CCB - חוסמי תעלות סידן
DIUR - דיורטיקה
BB - חוסמי ביתא

לחץ דם עמיד

לא מעט מחולי הסוכרת מגלים עמידות ללחץ דם. 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, עודף נוזלים, 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 מא"ק/ליטר, גם בלי לבדוק יחס רנין אלדוסטרון. יש לזכור שהיפראלדוסטרוניזם נפוץ בקרב חולי סוכרת[25,26]. 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 בשתן[27]. באשר לאפשרות של דנרבציה 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 ומקומה של פעולה זו נותר רק במקרים מאד מיוחדים או במסגרת מחקרית[28]. אכזבה נוספת נרשמה גם בתחום של השימוש במכשירים המנחים נשימה כטיפול ביתר לחץ דם[29] כך שנותרנו עם אמצעי האבחון והטיפול הקיימים להתמודד עם יל"ד עמיד בחולי סוכרת.

פרופ' יהונתן שרעבי, מנהל המכון ללחץ דם, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב ויו"ר החברה הישראלית ליתר לחץ דם

1. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Am J Hypertens. Nov 2003;16(11 Pt 2):41S-45S.
2. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med. Aug 6 1987;317(6):350-357.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. N Engl J Med. Nov 17 1988;319(20):1297-1301.
4. Sharabi Y, Grotto I, Huerta M, EldadA, 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. Eur J Epidemiol. 2001;17(8):757-764.
5. Sharabi Y, Grotto I, HuertaM, Grossman E. Susceptibility of the influence of weight on blood pressure in men versus women: lessons from a large-scale study of young adults. Am J Hypertens. May 2004;17(5 Pt 1):404-408.
6. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. Hypertension. May 2000;35(5):1135-1140.
7. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? Arch Intern Med. Sep 11 2000;160(16):2447-2452.
8. GrossmanE, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. Ann Intern Med. Aug 15 1996;125(4):304-310.
9. Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. Hypertension. May 2013;61(5):964-971.
10. 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. Aug 2013;36 Suppl 2:S312-324.
11. Sega R, FacchettiR, 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. Apr 12 2005;111(14):1777-1783.
12. 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. Mar 10 2012;379(9819):905-914.
13. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. Apr 29 2010;362(17):1575-1585.
14. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertensionin people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD008277.
15. 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. Jun 5 2013;309(21):2240-2249.
16. Williams PT, Thompson PD. Walking versus running for hypertension, cholesterol, and diabetes mellitus risk reduction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. May 2013;33(5):1085-1091.
17. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. Can J Surg. Feb 2013;56(1):47-57.
18. 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. Dec 18 1996;276(23):1886-1892.
19. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects ofc alcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med. Mar 4 1999;340(9):677-684.
20. 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. Jun 13 1998;351(9118):1755-1762.
21. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. Sep 12 1998;317(7160):703-713.
22. Chatzikyrkou C, Menne J. Targeting albuminuria in arterial hypertension and diabetes: how is it best achieved and what is its clinical relevance? J Hypertens. Jan 2013;31(1):44-46.
23. 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). J Hum Hypertens. Jul 2013;27(7):445-452.
24. 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. J Clin Hypertens (Greenwich). Oct 2012;14(10):718-726.
25. 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. Endocr J. 2013;60(8):967-976.
26. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. Am J Hypertens. Jul 2006;19(7):750-755.
27. 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. J Hypertens. Oct 2013;31(10):2094-2102.
28. Todoran TM, Basile JN, Zile MR. Renal sympathetic denervation for blood pressure control: a review of the current evidence and ongoing studies. J Clin Hypertens (Greenwich). May 2014;16(5):331-341.
29. Landman GW, Drion I, van Hateren KJ, et al. Device-guidedbreathing as treatment for hypertension in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. JAMA Intern Med. Jul 22 2013;173(14):1346-1350.
30. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - aninterventional therapy of resistant hypertension. J Hypertens. May 2012;30(5):837-841.

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 ממה שצפוי היה 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: תנגודת לאינסולין, שפעול רנין אנגיוטנסין, רגישות למלח ושפעול סימפתטי.
4. לסובלים מסוכרת ויתר לחץ דם סיכון כפול לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.
5. יעדי הטיפול בלחץ דם הם ככלל לחץ דם מתחת ל-90/140.
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 ביתא למרות ההשפעה המטבולית השלילית.
9. חולה עם עודף משקל יגיב היטב לתוספת משתנים במינון נמוך.
10. לחץ דם עמיד לטיפול שכיח בקרב חולי סוכרת אותם יש להפנות למומחה לחץ דם לחיפוש סיבה שניונית וטיוב הטיפול ולהתמודדות עם הרכב התזונה, פעילות גופנית והגעה למשקל אידיאלי יש חשיבות עליונה. כל הדרכים כשרות ובכללן הגישות הניתוחיות החדשות למעקף קיבה.

דיסליפידמיה סוכרתית

ד"ר רפי ביצור

טרשת העורקים, על ביטוייה השונים, היא הסיבה עיקרית לתחלואה ולתמותה בחולי סוכרת. במחקר ה-UKPDS נמצא כי שני הגורמים בעלי התרומה הגדולה ביותר לסיכון לתחלואה כלילית בחולי סוכרת הם רמת LDL-כולסטרול ורמת HDL-כולסטרול. נתון זה מדגיש את חשיבות הטיפול בגורמי סיכון אלה במניעת תחלואה ותמותה בחולי סוכרת.

פתוגנזה

דיסליפידמיה סוכרתית מתאפיינת ברמה גבוהה של טריגליצרידים וברמה נמוכה של HDL-כולסטרול. רמת LDL-כולסטרול בחולי סוכרת אינה גבוהה מהרמה באוכלוסייה הכללית, אך חלקיקי ה-LDL הם קטנים וצפופים (small, dense LDL), דבר ההופך אותם לאתרוגניים יותר.

שינויים אלה נובעים, כנראה, כתוצאה מתנגודת לאינסולין. תנגודת לאינסולין מגבירה שחרור חומצות שומן חופשיות מרקמת השומן והפרשת חלקיקי VLDL עשירים בטריגליצרידים מהכבד, מאיטה את המטבוליזם של חלקיקים אלה בפריפריה, מגבירה את הקטבוליזם של חלקיקי HDL וגורמת לחלקיקי ה-LDL הנוצרים להיות קטנים וצפופים[1].

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[2].

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. אמנם בחלק מהמחקרים לא הגיעה רמת הסיכון לאירועים כליליים בחולי סוכרת לזו של חולים עם מחלה כלילית קיימת, אך גם במחקרים אלה הייתה רמת הסיכון בחולי סוכרת גבוהה מאוד[3]. 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 אלה.

נתונים אלה הביאו איגודים רפואיים שונים להחשיב את מחלת הסוכרת כשוות ערך למחלה כלילית בעת חישוב הסיכון לתחלואה ולתמותה ממחלות לב[4]. בהתאם לכך הוגדרו ערכי המטרה של LDL-כולסטרול בחולי סוכרת: פחות מ-100 מ"ג/ד"ל, ורצוי פחות מ-70 מ"ג/ד"ל. 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.

גם בהנחיות האמריקאיות שפורסמו לאחרונה מוגדרת מחלת הסוכרת כמצב המצדיק טיפול בסטטינים[5]. לפי הנחיות אלה, חולי סוכרת בגיל 40-75 יטופלו בסטטינים בעלי פוטנטיות בינונית אם רמת הסיכון שלהם ללקות באירוע קרדיו-וסקולרי בעשר השנים הקרובות קטנה מ-7.5%. אם רמת הסיכון גבוהה יותר, יש לטפל בסטטינים בעלי פוטנטיות גבוהה.

הורדת רמת LDL-כולסטרול והפחתת הסיכון לתחלואה כלילית בחולי סוכרת

הרוב המכריע של המחקרים שבדקו את השפעת הורדת רמת LDL-כולסטרול בחולי סוכרת השתמשו בסטטינים לצורך זה. 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 היתה תלויה בערך ה-LDL-כולסטרול הבסיסי ונצפתה גם בחולים עם ערכי LDL-כולסטרול של פחות מ-120 מ"ג/ד"ל ללא טיפול.

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 סוכרת עם מחלה כלילית ו-24 בחולים ללא מחלה כלילית עם טיפול בסימבסטטין במינון 40 מ"ג במשך כחמש שנים.

השפעת טיפול אינטנסיבי לעומת טיפול מתון בסטטינים נבדקה במחקר ה-TNT. כ-1,500 מהנבדקים במחקר היו חולי סוכרת עם מחלה כלילית יציבה. כולם טופלו באטורבסטטין, מחציתם במינון של 10 מ"ג ומחציתם במינון של 80 מ"ג. בהשוואה למינון הנמוך, טיפול אינטנסיבי הביא לירידה משמעותית בסיכון לאירועים כליליים (תוצאות המחקרים השונים של סטטינים בחולי סוכרת מסוכמות בטבלה מס' 1).

מטא-אנליזה גדולה בדקה את השפעת הטיפול בסטטינים ביותר מ-18 אלף נבדקים עם סוכרת שנכללו ב-14 מחקרים שונים[6]. במעקב של חמש שנים בממוצע, הטיפול בסטטינים הביא לירידה משמעותית בסיכון לאירועים כליליים, עם NNT של 23. זאת ועוד, הטיפול בסטטינים הביא לירידה משמעותית בתמותה הכוללת בחולי סוכרת.

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 היתה 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 קרדיו-וסקולרי די לטפל ב-155 מטופלים. המנגנון בו סטטינים מעלים את הסיכון לפתח סוכרת, אינו ידוע.

נתונים אלה משתקפים בהנחיות האיגודים הרפואיים השונים (טבלה מס' 2). ההנחיות של האיגודים השונים דומות ומצביעות על יעד טיפול של פחות מ-100 מ"ג/ד"ל ורצוי פחות מ-70 מ"ג/ד"ל בכל חולי הסוכרת, פרט לחולים צעירים מגיל 40 שאינם סובלים מגורמי סיכון נוספים. הטיפול צריך להיות מבוסס על סטטינים ולהביא לירידה של 40%-30% לפחות ברמת ה-LDL-כולסטרול מהערך שלפני הטיפול, ללא תלות ברמה הבסיסית של LDL-כולסטרול. אין מידע לגבי יעילות תרופות להורדת ערך הכולסטרול שאינן סטטינים במניעת תחלואה ותמותה בחולי סוכרת, ולכן השימוש בהן הוא בקו שני, במקרים שבהם המטופל לא הגיע לערך המטרה עם מינון מקסימלי של סטטינים, או כאשר יש תופעות לוואי שאינן מאפשרות שימוש בסטטינים.

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[9]. נתונים אלה הביאו לחיפוש גורמי סיכון נוספים שטיפול בהם עשוי להקטין את הסיכון השיורי. אחד מגורמים אלה הוא הדיסליפידמיה 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[10].

רמת טריגליצרידים מהווה גורם סיכון משמעותי לאירועים כליליים גם בנבדקים המטופלים בסטטינים ושרמת ה-LDL-כולסטרול שלהם נמוכה מ-70 מ"ג/ד"ל[11].

טבלה 1. הורדת כולסטרול וסיכון קרדיווסקולרי ע"י סטטינים בחולי סוכרת

Study	Number of patients with diabetes	Drug and dose	Mean baseline LDL-C (mg/dl)	Mean achieved LDL-C (mg/dl)	% Reduction in major adverse coronary events*	P
Secondary prevention and mixed trials						
4S	483	Simvastatin 20–40 mg	189	117	42	0.001
CARE	586	Pravastatin 40 mg	136	96	25	0.05
LIPID	782	Pravastatin 40 mg	150†	112†	19	NS
HPS	5,936	Simvastatin 40 mg	124	89	22	<0.0001
ASPEN	2,410	Atorvastatin 10 mg	113	79	10	NS
Diabetes and Dialysis	1,255	Atorvastatin 20 mg	123	72	8	NS
Primary prevention trials						
ASCOT	2,532	Atorvastatin 10 mg	132†	81†	36	0.0005
CARDS	2,838	Atorvastatin 10 mg	117	81	37	0.001
Intensive versus less intensive therapy						
PROVE-IT	734	Atorvastatin 80 mg vs. pravastatin 40 mg	106†	62 vs. 95†‡	17	NS
TNT	1,231	Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg	99	73 vs. 99‡	29	<0.0001
A to Z	1,059	Simvastatin 40/80 mg vs. 0/20 mg	111†	66 vs. 81†‡	14	NS

*According to study definition. †Value for the entire study population. ‡Intensive versus moderate therapy.

רמה נמוכה של HDL-כולסטרול כגורם סיכון למחלה כלילית

תפקידם של חלקיקי HDL הוא לבצע שינוע של כולסטרול מהרקמות הפריפריות אל הכבד, שם מופרשים עודפי הכולסטרול אל המעי. לאחרונה הסתבר כי לחלקיקי ה-HDL פעילויות נוספות המגנות מפני טרשת העורקים, כגון פעילות נוגדת דלקת וחמצון.

רמה נמוכה של HDL-כולסטרול ידועה כבר שנים רבות כגורם סיכון עצמאי למחלה כלילית. רמה נמוכה של HDL-כולסטרול מהווה גורם סיכון גם בנבדקים המטופלים בסטטינים ושרמת ה-LDL-כולסטרול שלהם נמוכה מ-70 מ"ג/ד"ל[12].

שינוי אורח החיים כטיפול בדיסליפידמיה הסוכרתית

איזון הסוכרת ושינוי באורח החיים מביאים בדרך כלל לירידה משמעותית ברמת הטריגליצרידים. תזונה מוגבלת בפחמימות ופעילות גופנית סדירה עשוית להביא לירידה של עד 50% ברמת הטריגליצרידים[13].

לעומת זאת, לאורח החיים (תזונה, פעילות גופנית, צריכה מתונה של אלכוהול והפסקת עישון) יש השפעה מוגבלת בלבד על רמת ה-HDL-כולסטרול[13]. אין בכך כדי להמעיט בחשיבות הגדולה שיש לשמירה על אורח חיים בריא על הפחתת הסיכון לתחלואה ותמותה. עם זאת, חלק גדול מהמטופלים יישארו עם רמה נמוכה של HDL-כולסטרול גם לאחר אימוץ אורח חיים בריא וטיפול בסטטינים. לאור זאת, נעשו מספר ניסיונות למצוא תרופות שיסייעו בהשגת איזון אופטימלי.

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 באותם מטופלים נבדקים המקבלים סטטינים[14].

בעת טיפול משולב יש לזכור כי השילוב של פיבראטים עם סטטינים נושא עימו סיכון מסוים לתופעות לוואי, בייחוד באוכלוסייה מבוגרת או עם הפרעה בתפקוד הכלייתי. עם זאת, באוכלוסייה ללא גורמי סיכון אלה, הסיכון אינו גדול.

ניאצין כטיפול בדיסליפידמיה מטבולית

הטיפול בניאצין מביא לירידה ברמת הטריגליצרידים, לעלייה ברמת HDL-כולסטרול ולירידה ברמת LDL-כולסטרול.

במחקר ה-Coronary Drug Project נבדקה השפעת ניאצין על התחלואה והתמותה בנבדקים לאחר אוטם שריר הלב. נמצא כי הטיפול בניאצין הביא לירידה משמעותית בשיעורי האירועים הכליליים והתמותה הכוללת. מחקר זה בוצע לפני עידן הסטטינים ומחקרים עדכניים יותר בדקו את השפעת הטיפול המשולב בסטטינים וניאצין על טרשת העורקים בבדיקות דימות. מחקרים אלה הדגימו נסיגה של טרשת העורקים בחולים שקיבלו ניאצין כתוספת לסטטין.

במטא-אנליזה של תוצאות מחקרים אלה ומחקרים דומים נמצא כי הטיפול בניאצין הביא לירידה משמעותית בסיכון לאירועים כליליים וקרדיווסקולריים[15].

שתי תופעות לוואי עלולות להגביל את השימוש בניאצין בחולי סוכרת. תופעת ההסמקה, למרות שאינה מסוכנת, גורמת לחלק מהמטופלים להפסיק את הטיפול. ניאצין עלול גם להעלות את רמת הגלוקוז ולשבש את איזון הסוכרת. עם זאת, כאשר נבדקה השפעת ניאצין על חולים עם סוכרת מאוזנת יחסית, הייתה העלייה ברמת ההמוגלובין המסוכרר קטנה מאד. זאת ועוד, במחקר Coronary Drug Project הייתה השפעת ניאצין על הירידה בתחלואה ובתמותה בחולים עם סוכרת זהה להשפעה על חולים ללא סוכרת[16].

לאחרונה התפרסמו תוצאות מחקר AIM-HIGH, שבדק את השפעת הטיפול המשולב בניאצין וסטטינים על מדדים של תחלואה ותמותה בחולים הנמצאים בסיכון גבוה לאירועים כליליים ושרמת HDL-כולסטרול שלהם נמוכה. הטיפול בניאצין לא הביא לירידה בסיכון הקרדיו-וסקולארי במחקר זה. יש לציין כי הנבדקים בקבוצת הביקורת במחקר זה טופלו אינטנסיבית בסטטינים והגיעו לרמת LDL-כולסטרול של כ-60 מ"ג/ד"ל. כמו-כן, קבוצת הביקורת של מחקר זה קיבלה אף היא ניאצין במינון נמוך, דבר שגרם לכך שגם בה נצפתה עלייה בערכי ה-HDL-כולסטרול, וההבדל בין הקבוצות היה נמוך בהרבה מהצפוי[17].

מחקר HPS2-THRIVE השווה בין ניאצין לפלצבו בקרב כ-25 אלף חולים עם טרשת העורקים (כ-7,000 מהם חולי סוכרת) המטופלים בסטטינים[18]. גם במחקר זה לא נצפתה ירידה בתחלואה ובתמותה עם תוספת ניאצין למטופלים עם מחלה טרשתית שטופלו בסטטין (עם או ללא אזטימיב). גם כאן, הנבדקים בקבוצת הביקורת הגיעו לרמות LDL-כולסטרול נמוכות של כ-60 מ"ג/ד"ל. במחקר זה נצפתה עליה בשכיחות הפרעות באיזון הסוכרת.

לאור תוצאות מחקרים אלה, נראה שהשימוש בניאצין לצורך העלאת רמת HDL-כולסטרול אינו מוצדק, בעיקר במטופלים המקבלים סטטינים ומצליחים להגיע לערכים נמוכים מאד של LDL-כולסטרול.

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 4-2 גרם ליום[19].

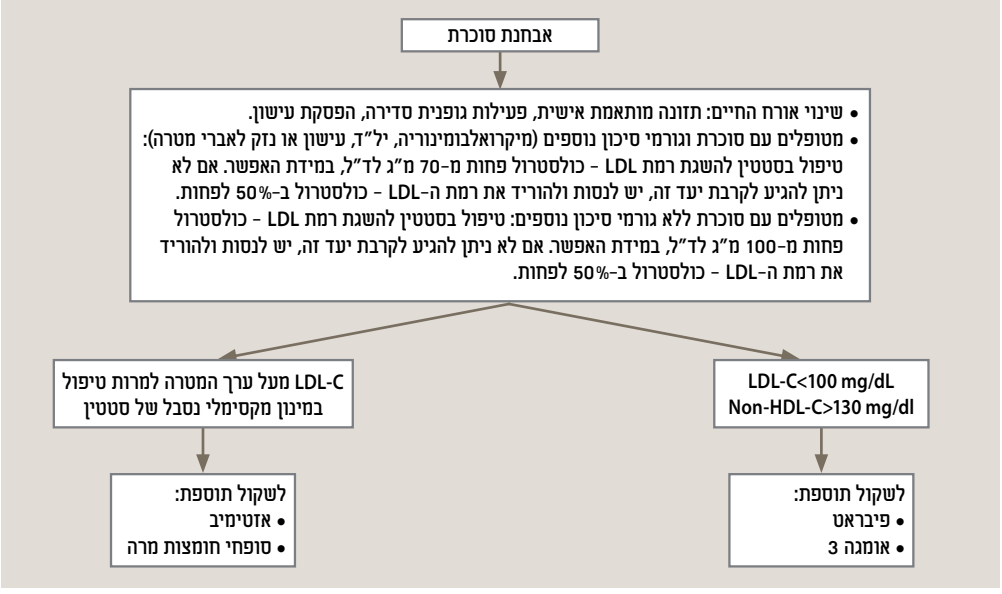
מחקרים בדבר יעילות של חומצות שומן אלו בהפחתת התחלואה והתמותה הראו תוצאות סותרות[20,21]. מחקר ה-ASCEND המתבצע בימים אלה בודק, בין השאר, את השפעת הטיפול בחומצות שומן מסוג אומגה 3 בכ-10,000 חולי סוכרת.

טבלה 2. קוים מנחים להורדת ערכי כולסטרול בחולי סוכרת

Guidelines	Targets in diabetics	Recommendations
2013 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 ≥7.5% 10-y ASCVD risk
ADA[2]	Patients without CVD LDL-C <100 mg/dL	Age >40: Statins to achieve LDL-C reduction of 30-40%, irrespective of baseline LDL-C
	Patients with CVD Optional: <70 mg/dL	All patients should be treated with a statin to achieve LDL-C reduction of 30-40%
Joint European Societies[3]	LDL-C <100 mg/dL	
Joint British Societies[4]	LDL-C <70 mg/dL	Statins for all patients with type 2 diabetes >40 years of age irrespective of cholesterol value

1. Circulation. 2014;129:S1-S45.
2. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.
3. Atherosclerosis 2011; 217S: S1–S44.
4. Heart 2014;100:ii1–ii67.

גרף 1. אלגוריתם טיפולי מומלץ



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[22] והן מסוכמות באלגוריתם הטיפולי.

ד"ר רפי ביצור, מרכז שטרסבורגר לליפידים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Ginsberg H. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453–458.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285:2486-97.
3. Kamari Y, Bitzur R, Cohen H, et al.. Should all diabetic patients be treated with a statin? Diabetes Care. 2009 Nov; 32 Suppl 2:S378-83.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011; 217S: S1–S44
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129:S1-S45
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117–25
7. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-42.
8. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64.
9. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2008 Nov 17; 102(10 Suppl):1K-34K.
10. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of CHD: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007; 115:450-458
11. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators: Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:724-730.
12. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med 2007;357:1301-1310
13. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008 Jul 17;359:229-41
14. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. Atherosclerosis. 2011 ;217:492-8
15. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010 Jun;210(2):353-61
16. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol. 2006 Feb 15;97(4):477-9
17. Nicholls SJ. Is niacin ineffective? Or did AIM-HIGH miss its target? Cleve Clin J Med. 2012;79:38-43.
18. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014;371:203-12
19. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinç C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by ω-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. Atherosclerosis 1999; 143:285-297.
20. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation. 2002;105:1897-903.
21. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2010;363:2015-26
22. החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים, האיגוד הקרדיולוגי בישראל, איגוד רופאי המשפחה בישראל, האיגוד הישראלי לרפואה פנימית עדכון ההנחיות לטיפול בהיפרליפידמיה – 2014
http://www.ias.org.il/hyperlipidemia2014.pdf

חשוב לזכור – עקרונות הטיפול 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 באזטימיב, או בסופחי חומצות מרה.
7. בחולים שהגיעו לערך המטרה של LDL-כולסטרול ושרמת ה-non-HDL Cholesterol שלהם עדיין גבוהה, ניתן לטפל בפיבראטים או בחומצות שומן מסוג אומגה.

הכבד השומני – הקשר לסוכרת מסוג 2 ודרכי טיפול

ד"ר שירה זלבר-שגיא, ד"ר חני ישועה, פרופ' אורן שבולת, פרופ' רן אורן

הצטברות שומן בתוך תאי הכבד נקראת Hepatic steatosis וכאשר היא עולה על 5% ממשקל הכבד מוגדרת התופעה ככבד שומני (Fatty liver). Hepatic steatosis **נובע מצירוף של עודף יצור שומן (ליפוגנזה), העברה מוגברת של טריגליצרידים מרקמת שומן פריפרי ותזונה עתירת שומן, הגורמים להכנסת שומן לכבד בכמות העולה על הוצאתו. NAFLD (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease) הוכרה בשנים האחרונות כמחלה המהווה נטל רפואי רב משקל בשל המצאותה הגבוהה באוכלוסייה הכללית ובשל היותה גורם סיכון משמעותי להתפתחות נזק כבדי. NAFLD מוכרת כיום כמחלת הכבד השכיחה ביותר בעולם המערבי, עם המצאות מוערכת באוכלוסייה בוגרת של 30%–20% ברוב המחקרים[1] ולאחרונה דווח אף על 46% בארה"ב[2]. המצאות NAFLD בקרב הסובלים מהשמנה מגיעה ל-80%–70% ול-74%–50% בחולי סוכרת מסוג 2[3]. המצאות NAFLD באוכלוסייה בוגרת שנבדקה תוך שימוש בשיטות אבחון שונות מסוכמת בטבלה 1.**

בעוד שלפני מספר שנים נחשב הכבד השומני לממצא מקרי ללא משמעות קלינית, כיום ברור שכ-20%–10% מהסובלים מכבד שומני עלולים לפתח דלקת ופיברוזיס, מצב הנקרא NASH (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis) ומהם עלולים כ-5%–3% לפתח שחמת ואף סרטן כבד ראשוני[3-6].

בנוסף, כבד שומני נחשב כיום למרכיב הכבדי של הסינדרום המטבולי וכגורם סיכון מוקדם לסוכרת ולמחלת לב איסכמית. במטא-אנליזה נמצא כי NAFLD מגביר את הסיכון למחלת לב פי 2 (95% רווח בר סמך 2.3–1.8) ואת הסיכון לסוכרת פי 3.5 (95% רווח בר סמך 5.4–2.3) באופן בלתי תלוי בגורמי סיכון ידועים אחרים[7].

גורמי סיכון עיקריים לכבד שומני

כבד שומני הינו מחלה מולטיפקטוריאלית שגורמיה ידועים רק בחלקם. בין גורמי הסיכון החשובים ביותר נמצאים תנגודת לאינסולין ועלייה בשומן בטני עם עלייה ברמת לפטין וירידה ברמת האדיפונקטין. הקשר החזק של NAFLD עם תנגודת לאינסולין ועם הסינדרום המטבולי תועד בהרחבה בספרות ויש ראיות לכך כי תנגודת לאינסולין קיימת גם בחולי NAFLD רזים ולא סוכרתיים[8-9]. התפלגות שומן גוף המאופיינת בכמות גבוהה של שומן בטני מהווה גורם סיכון לאור השפעתה על ויסות השומן בכבד והיא התגלתה כגורם סיכון חשוב גם בבעלי משקל תקין[10].

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.

מאפיינים קלינים לאבחון של כבד שומני (גרף 1)

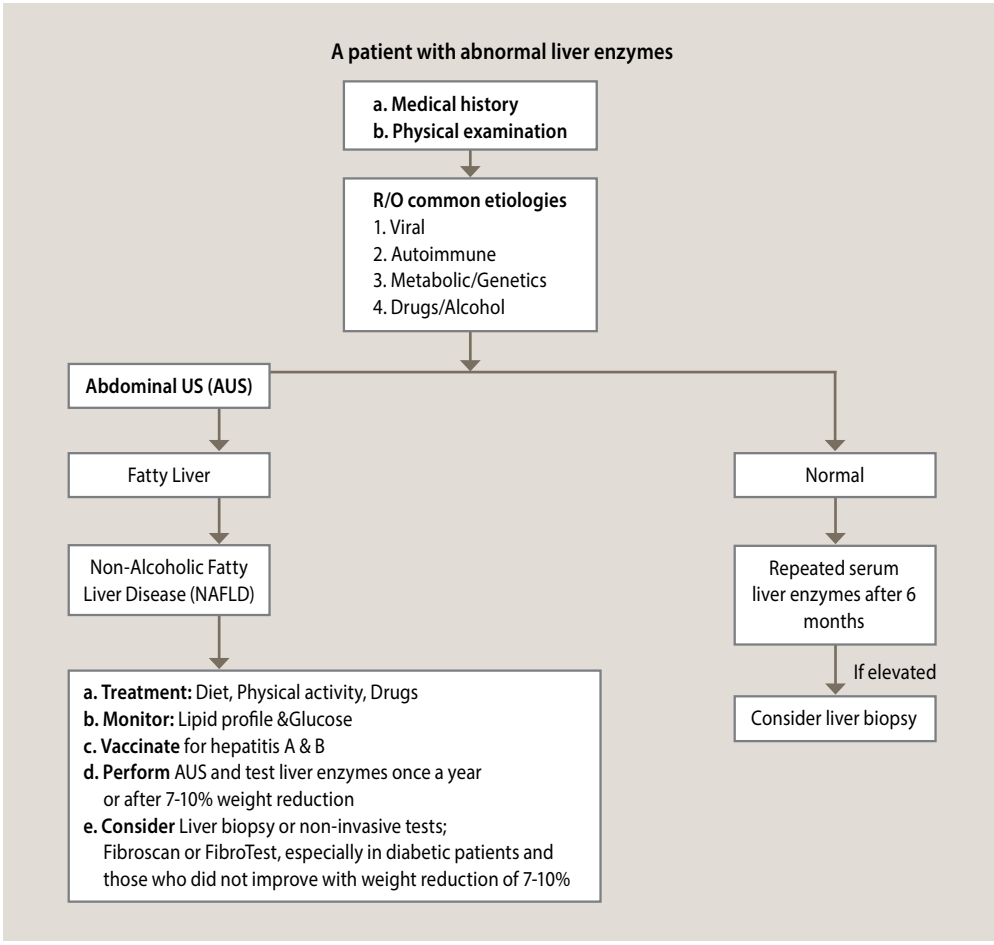
רוב המקרים של כבד שומני מתגלים באקראי בעת ביצוע בדיקות דם שגרתיות או בעת ביצוע בדיקת אולטרא סאונד (סונר). בבדיקות מעבדה, הפרעה באנזימי כבד תופיע בכ-10% מהמטופלים עם כבד שומני ומתאפיינת לרוב בעלייה קלה עד בינונית בטרנסאמינזות עם יחס AST/ALT של פחות מ-1. תיתכן גם עלייה ב-GGT ובשכיחות נמוכה יותר גם בפוספטזה אלקלית. לא נמצא קשר בין רמת האנזימים לחומרת המחלה ההיסטולוגית[11].

במטופלים ללא הפרעה באנזימי כבד, בהם התגלה כבד שומני באקראי בסונר והם א-תסמינים מבחינת מחלות כבד וללא אנמנזה של צריכת אלכוהול מופרזת או נטילת תרופות היכולות לגרום לכבד שומני, ניתן להסיק שמדובר ב-NAFLD. הסבירות ל-NAFLD עולה בנוכחות הסינדרום המטבולי הכולל השמנת יתר, רמת סוכר גבוהה בצום או סוכרת ודיסליפידמיה[12].

במידה וקיימת הפרעה באנזימי כבד, האבחנה של כבד שומני תתבצע רק לאחר שלילת סיבות משניות אחרות להפרעה באנזימים, כמקובל בספרות, ובעיקר שלילת זיהום בנגיף דלקת הכבד מסוג B או C[13].

כיום השימוש בביופסית כבד אינו נפוץ באבחנת NAFLD. יש לשקול ביופסיה ב-2 מצבים, הראשון במטופלים בהם קיימת שאלה לגבי האבחנה - לדוגמה מטופלים עם הפרעה ניכרת באנזימים, עם טיטר גבוה של נוגדנים אוטואימוניים, או מטופלים ללא הפרעה מטבולית. השני, במקרים בהם קיימת חשיבות קלינית להערכת את חומרת הפגיעה ההיסטולוגית בכבד והתקדמות לשחמת. יש לציין שקיימים גם אמצעים לא חודרניים להערכת חומרת פגיעה כבדית כמו בדיקות דם מיוחדות[14] ובדיקת פיברוסקאן[15].

גרף 1. מאפיינים קליניים ואבחון של כבד שומני



יחסי הגומלין בין כבד שומני וסוכרת

גורמים המנבאים מעבר מסטאטוזיס פשוטה למצב דלקתי-פיברוטי בחולי כבד שומני לא אלכוהולי הינם: גיל מבוגר יותר, השמנת יתר, יחס AST/ALT גבוה מ-1 ונוכחות סוכרת[16]. Younossi מצא שכיחות גבוהה יותר של דלקת ופיברוזיס כבדי בחולי כבד שומני עם סוכרת לעומת חולי כבד שומני ללא סוכרת. השכיחות של שחמת בחולים עם כבד שומני וסוכרת, הייתה 25% לעומת 10% בחולים עם כבד שומני ללא סוכרת. בנוסף, שיעורי התמותה מסיבות כבדיות היו גבוהים באופן משמעותי בחולי הסוכרת, לעומת חולים ללא סוכרת[17]. הסיבה לממצאים הקליניים וההיסטולוגים 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[18]. NAFLD הינו גורם סיכון לסיבוכים מטבוליים וסוכרת מסוג 2[19] באופן עצמאי מגורמי סיכון ידועים אחרים. במטא-אנליזה נראה כי כבד שומני מגביר את הסיכון למקרים חדשים של סוכרת פי 3.5[7]. ההסבר לכך הוא שהצטברות שומן בכבד גורמת לתנגודת כבדית לאינסולין ולכן פוגעת בדיכוי ייצור גלוקוז אנדוגני (גלוקונאוגנזה).

כבד שומני כגורם סיכון למחלות לב

מספר מחקרים אפידמיולוגים 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[20]. במחקרים נוספים נמצאה עלייה בשכיחות פגיעה כלייתית ופגיעה עינית בחולי סוכרת עם כבד שומני לעומת חולי סוכרת ללא כבד שומני[21]. מחקרים נוספים תמכו בקשר בין כבד שומני להתפתחות מחלת לב. נראה כי פרופיל הליפידים הטרשתי, הנפוץ בחולים עם כבד שומני, הוא אחד הגורמים האחראים לקשר למחלות לב. הסבר אפשרי לקשר בין כבד שומני לפרופיל לפידים טרשתי הוא שכבד שומני מוביל להיפרגליקמיה ותנגודת לאינסולין, ושבתנגודת כבדית לאינסולין קיים ייצור כבדי מוגבר של טריגליצרידים וחלקיקי VLDL שמוביל באופן שניוני לרמות נמוכות של HDL ולעלייה בצפיפות חלקיקי ה-LDL. 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 2[7].

טיפול

עיקר הטיפול מתמקד במניעה ובטיפול בגורמי הסיכון למחלה הכוללים: השמנה, תנגודת 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 ב-NAFLD שהוכח באופן חד משמעי במחקרים ואומץ באופן גורף. מאחר ושינוי אורח חיים הכולל ירידת משקל ופעילות גופנית נמצא יעיל בהפחתת גורמי הסיכון ל-NAFLD, הוא אומץ כטיפול המרכזי במחלה.

ירידת משקל

קיימת הסכמה רחבה כי ירידת משקל מתונה של חצי קילו עד קילו בשבוע מסייעת בשיפור ועד כדי נסיגה מוחלטת של השומן בכבד ואף מסייעת בנסיגה של דלקת ולעיתים רחוקות פיברוזיס. כמו כן, ירידת משקל משפרת אנזימי 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 השומן בכבד (שנמדד ב-MRS): ירידת 5%-1% ממשקל הגוף הובילה להפחתה של - 33% מהשומן הכבדי, ירידת 10%-5% הובילה להפחתה של - 65% מהשומן הכבדי וירידת משקל של מעל 10% הובילה להפחתה של - 80% מהשומן הכבדי[22].

בניסוי אחר שכלל אף הוא שינוי אורחות חיים במשך 12 חודשים, ירידת משקל של לפחות 7% מהמשקל ההתחלתי הובילה לשיפור היסטולוגי משמעותי במדדי דלקת הכבדית כפי שנמדדה ב-NAS (NASH histological activity score), לגבי פיברוזיס השיפור לא הגיע למובהקות סטטיסטית[23].

בניסוי אחר בו הושגה ירידת משקל של 10% בממוצע ממשקל הגוף, נצפה גם שיפור מובהק בפיברוזיס לאחר 6 חודשים[24]. אולם, אין כיום ראיות מספקות נוספות לשיפור של פיברוזיס ע"י ירידה משקל. חשוב לציין כי בכל המחקרים המוזכרים נעשתה דיאטה מתונה ומאוזנת לפי ההמלצות התזונתיות המקובלות ובשילוב עם פעילות גופנית מתונה.

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[25]. בדף עמדה שפורסם לאחרונה על ידי האיגוד האירופאי לחקר הכבד, EASL, הומלצה ירידת משקל של 7% כטיפול ב-NAFLD/NASH, כפי שמומלץ על ידי איגודים בינלאומיים אחרים לקבלת תועלת בריאותית[26]. בהנחיות לטיפול בכבד שומני שפורסמו מאוחר יותר על ידי איגוד הכבד האמריקאי, AASLD, מושם דגש מיוחד על אורחות חיים ומסוכם כי ירידת משקל לבד או בשילוב עם פעילות גופנית מורידה שומן כבדי, כאשר ירידת 5%-3% לפחות ממשקל התחלתי דרושה לשם כך. יחד עם זאת, ירידת משקל גדולה יותר המתקרבת ל-10% דרושה לשיפור הדלקת הכבדית (NAFLD activity score). פעילות גופנית בפני עצמה מפחיתה שומן כבדי, אך לא ידועה עדין השפעתה על דלקת ופיברוזיס כיוון שטרם נערכו מחקרים שכללו ביופסיית כבד[14].

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 NASH נוטים לאכול יותר שומן רווי וכולסטרול ופחות שומן בלתי

רווי סיבים, ויטמין C ו-E[27]. בעבודה שנערכה בישראל בקרב אוכלוסייה כללית נמצא כי לחולי NAFLD צריכה מופרזת של בשר לסוגיו ללא קשר ל-BMI ונטייה לצריכה נמוכה של דגים העשירים באומגה 3[28]. מחקר אחר מצא כי לחולי NASH צריכה מוגברת של חומצות שומן מסוג אומגה 6, שאחד ממקורותיה הוא בשר, וכן יחס גבוה יותר של צריכת אומגה 6/אומגה 3 לעומת ביקורות בריאות[29]. להרכב חומצות השומן בדיאטה השפעה על מטבוליזם השומן בכבד כאשר רמות נמוכות של אומגה-3 קשורות בליפוגנזה מוגברת וירידה בחמצון חומצות שומן בכבד.
לשמן זית, העשיר בחומצת שומן חד בלתי רוויה, יש תועלת בטיפול ב-NAFLD על פי שני ניסויים קליניים אקראיים. בחולי סוכרת, דיאטה עשירה בחומצת שומן חד בלתי רוויה בהשוואה לדיאטה איזו-קלורית סטנדרטית הובילה לירידה גדולה יותר של שומן כבדי לאחר 8 שבועות (29% לעומת 4%) ללא ירידת משקל (Bozzetto L et al., Diabetes care **2012**). באופן דומה, דיאטה ים תיכונית העשירה בשמן זית, אגוזים ודגים, שנתנה לחולי כבד שומני לא סוכרתיים, הובילה לירידת שומן כבדי גדולה יותר מדיאטה סטנדרטית לאחר 6 שבועות (39% לעומת 7%) ללא שינוי משקל משמעותי (Ryan MC et al., Journal of hepatology **2013**).

פרוקטוז ומשקאות קלים ממותקים בסוכר או פרוקטוז

בעבודה שנערכה בישראל נמצא כי חולי NAFLD צורכים באופן מובהק כמות גדולה יותר של משקאות קלים הממותקים בסוכר[28]. במספר עבודות הודגם כי חולים עם כבד שומני במשקל תקין צורכים יותר משקאות ממותקים לעומת ביקורות במשקל תקין וכי הקשר עצמאי מ-BMI[28]. 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 NAFLD צריכים להגביל צריכת פרוקטוז או סירופ תירס עתיר פרוקטוז (High fructose cornsyrup). 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 NAFLD שעברו ביופסית כבד נראה כי צריכה יומית של משקאות מכילי פרוקטוז קשורה בסיכון מוגבר (פי 2.5) לפיברוזיס 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-פיברוגנית[30].

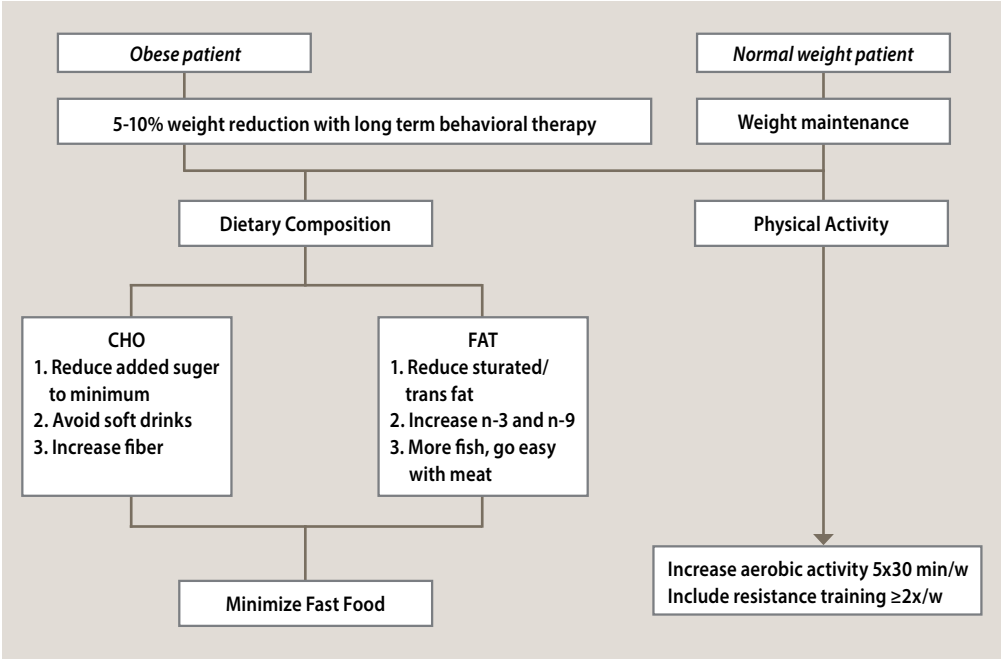
מזון מהיר

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 אנומליות מהשבוע הראשון ועד לתום ההתערבות[31].
בסקירה שלוותה את המאמר[32] הועלתה השאלה האם מזון מהיר הוא רעיל לכבד. במעקב פרוספקטיבי של 15 שנה באוכלוסייה בוגרת צעירה נמצא כי צריכת מזון מהיר בתדירות גבוהה (יותר מפעמיים בשבוע) קשורה באופן חיובי לעליית משקל ובסיכון מוגבר פי 2 לתנגודת לאינסולין לעומת הממעטים במזון מהיר (פחות מפעם בשבוע)[33]. ההשלכות ארוכות הטווח על הכבד אינן ברורות. מחקר בחיות מעבדה מראה כי האכלתן ב"דיאטת קפיטריה" הדומה בהרכבה למזון מהיר מובילה להפרעה בתפקוד הכבדי למרות שמשקלן נותר תקין. מנגנונים אפשריים לרעילות כבדית של מזון מהיר כוללים צפיפות אנרגטית גבוהה, תכולה גבוהה של: שומן רווי, פחמימות פשוטות, סירופ תירס עתיר פרוקטוז, בשר אדום, שומן טרנס ומיעוט בסיבים תזונתיים[32].

סיכום הטיפול התזונתי

תזונה הודגמה באופן ברור כבעלת קשר הדוק עם NAFLD ו-NASH 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 ואולם לגבי פיברוזיס אין די ראיות ברורות אך נראה כי יש שיפור בירידת משקל של כ-10%. 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 לרגרסיה 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

גרף 2. סיכום המלצות לאורחות חיים כטיפול בכבד שומני



מוסף והימנעות משתייה הממותקת בסוכר או בפרוקטוז כולל מיצי פירות. גם פעילות גופנית חשובה לכל החולים ללא קשר למשקלם, וגם תוספת קטנה עשויה להוביל לשיפור קליני.

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 שיכול להיות גורם מתווך של ההשפעה החיובית של הפעילות הגופנית[34]. במחקר חתך שבוצע בישראל על תת מדגם של סקר הבריאות והתזונה הלאומי הראשון, מב"ת, (350 איש) נמצא כי נדגמים שאובחנו באולטרסאונד כ-NAFLD בצעו פחות פעילות גופנית בשעות הפנאי לעומת כאלו שאובחנו כבעלי כבד תקין. הקשר בין פעילות אנאירובית (אימון התנגדות) ו-NAFLD נותר מובהק גם בתקנון ל-BMI[35]. במחקר רחב טווח שכלל 813 איש שבצעו ביופסיית כבד, פעילות גופנית בעצימות גבוהה בלבד (כמו ריצה או שחייה) נמצאה כגורם מגן מפני NASH ופיברוזיס מתקדם, באופן עצמאי מ-BMI[36].

השמנה בטנית הודגמה באופן עקבי כגורם סיכון משמעותי ל-NAFLD. מספר מחקרים הראו כי ירידת משקל בעקבות פעילות גופנית באה לידי ביטויי באופן מיוחד ברקמת השומן הבטני וכי למתעמלים יש פחות השמנה בטנית לעומת ביקורות באותו משקל[37]. פעילות גופנית עשויה לסייע בטיפול ב-NAFLD 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 משקל[38].

בשנים האחרונות נערכו כמה ניסויים קליניים, ברובם קטנים וקצרי טווח, שהדגימו השפעת אימון גופני מובנה (ללא דיאטה וירידת משקל) על כבד שומני ואנזימי כבד. אימוני אופניים 3 פעמים בשבוע במשך חודש הובילו לירידה יחסית בשומן הכבדי ב-21% ב-MRS ללא שינוי במשקל או בדיאטה[39]. ובמחקר אחר שכלל פעילות גופנית מתונה יותר - הליכה של כחצי שעה עד שעה, 5-3 ימים בשבוע, במשך 16 שבועות נצפתה ירידה יחסית מתונה יותר של כ-10% ללא ירידת משקל[40]. בשני ניסויים קליניים נוספים, האחד במתבגרים הסובלים מהשמנה[41] והשני בקשישים בריאים[42] נצפה שוב אפקט מיטיב של פעילות גופנית אירובית כאשר שניים עשר שבועות אימון הובילו לירידה יחסית בשומן הכבדי בכ-35%. בנוסף, הודגם כי אימון התנגדות בן 12-8 שבועות, שכלל 3 אימונים בשבוע שמשכם 45 דקות, הוביל לירידה

יחסית בשומן הכבדי ב-13%-10% וזאת ללא ירידת משקל משמעותית[43-44]. בניסוי מבוקר אקראי שהשווה אימון אירובי לאנאירובי שניתן לחולי NAFLD עם סוכרת 3 פעמים בשבוע במשך 4 חודשים, לא נמצא הבדל מובהק בין שני סוגי האימונים ושניהם נמצאו יעילים בהפחתת השומן הכבדי (כ-30% הפחתה)[45].
בהנחיות לטיפול בכבד שומני שפורסמו על ידי איגוד הכבד האמריקאי, AASLD, מסוכם כי פעילות גופנית בפני עצמה מפחיתה שומן כבדי, אך לא ידועה עדיין השפעתה על דלקת ופיברוזיס כיוון שטרם נערכו מחקרים שכללו ביופסיית כבד[14].

ניתוחים בריאטריים

ניתוחים בריאטריים הם כיום השיטה היעילה ביותר לירידה במשקל[46] ובנוסף, מובילים לשיפור ניכר בסוכרת ואף רמיסייה[47]. שיפור בשני המדדים הללו אמור לגרום לשיפור ניכר במדדי NAFLD. אכן, במטא-אנליזה נראה כי בעקבות ניתוח בריאטרי חל שיפור בכל המדדים ההיסטולוגיים של שומן, דלקת ופיברוזיס עד כדי העלמותם 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 NASH. האיגוד האירופאי לחקר הכבד מסכם כי בחולים עם השמנה מורבידית יש לעודד ניתוחים בריאטריים בעיקר באלה עם NASH ופיברוזיס[26]. האיגוד האמריקאי לחקר הכבד מסכם כי אין התווית נגד לניתוח בריאטרי בחולי NAFLD ו-NASH, אך לגבי חולים שחמתיים אין די ריאיות לגבי בטיחות או יעילות הניתוח. וכן, כי מוקדם מידי להגדיר ניתוח בריאטרי כטיפול ספציפי ל-NAFLD[14].

אלכוהול וכבד שומני

להגדרת כבד שומני לא אלכוהולי יש לשלול ראשית צריכת אלכוהול נוכחית או מתמשכת של מעל 21 משקאות ממוצעים בשבוע לגבר ו-14 לאישה. חולי NAFLD 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 היסטולוגי, אין מספיק מחקרים שעל פיהם ניתן לבסס המלצות לגבי שתיית אלכוהול במטופלים עם כבד שומני[14,26].

תרופות אנטי סוכרתיות בשירות הכבד השומני

היות שבבסיס מנגנון הכבד השומני שאיננו על רקע אלכוהול קיימת עמידות לאינסולין, הרי שתרופות המורידות את התנגודת לאינסולין הינן מועמדות טבעיות לניסיון טיפולי במחלת הכבד השומני. מירב המחקרים בנושא מתמקדים במטפורמין (ביגואנידים) ובטיאזולידינדיונים.

ביגואנידים-מטפורמין

מטפורמין שייך למשפחת הביגואנידים והוא משפר את התנגודת הכבדית לאינסולין. מבחינת בטיחות השימוש מדובר בתרופה בטוחה, כאשר עד היום דווח על מקרה בודד של דלקת כבד חריפה בחולה עם סוכרת. התרופה לא ניתנת באי ספיקת כבד קשה, אי ספיקת לב קשה ובחולים עם הפרעה בתפקודי כליה.
במחקרים בבני אדם התוצאות שנויות במחלוקת מבחינת הורדת אנזימי כבד ומבחינת שיפור היסטולוגי[48]. נכון להיום אין המלצה להשתמש באופן שגרתי במטפורמין במטופלים עם כבד שומני ללא סוכרת.

גליטזונים-תיאזולידנדיונים-THIAZOLIDNINEDIONES

הגליטזונים הינם קבוצת תרופות המעלות רגישות לאינסולין בתאי שומן פריפריים[5]. התרופות במשפחה זו פועלות כאגוניסטים של Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-Gamma). התרופות הנמצאות היום בשוק הן רוזיגליטזון (Rosiglitasone) ופיוגליטזון (Pioglitazone).
מטא-אנליזה של מספר מחקרים כפולי סמיות שבוצעו בשנים האחרונות הראתה כי מתן תרופה ממשפחת הגליטזונים משפר משמעותית היסטולוגיה כבדית מבחינת מדדי דלקת ורמת שומן במטופלים עם NASH לעומת פלצבו[49]. לגבי פיברוזיס התוצאות אינן עקביות[49]. בעוד מתן רוזיגלטזון גרם לשיפור ברגישות לאינסולין וירידה של אנזימי כבד, ירידה בכמות שומן בכבד ומדדי דלקת כבדית, לא נצפה שיפור בדרגת הפיברוזיס בכבד בחולים עם כבד שומני עם או ללא סוכרת[50]. הארכת משך הטיפול משנה לשלוש שנים לא שיפרה את התוצאות וסוכם כי ללא שינוי באורחות חיים הטיפול התרופתי ברוזיגלטזון לא יוביל לשינוי משמעותי[50]. עובדה זו רומזת שטיפול בעמידות לאינסולין אינו מספיק בחולים עם כבד שומני. יש לציין שלאחרונה פוחת מאוד השימוש ברוזיגליטזון עקב שאלות שעלו בקשר לבטיחות הקרדיווסקולרית של תרופה זו.

Table 1. Summary of studies investigating fatty liver prevalence in adults

Diagnostic methodology	First Writer/ publication Year	Study population	n	NAFLD prevalence %	NASH prevalence %
Liver biopsy	Nonomura/ 1992	Patients attending the hospital for liver biopsy	561	-	1.2
	Propst/ 1995	Patients with chronic liver disease	620	15	4.8
	Hultcrantz/ 1986	Patients with elevated serum aminotransferases over 6 months	149	39	-
CT scan	El-Hassan/ 1992	Patients attending the hospital over 5-year period	1425	9.7	-
Postmortem analysis of random deaths	Hilden/ 1977	Victims of fatal traffic accidents	503	24	2.4
	Ground/ 1982	Aircrew	423	15.6	2.1
Population screening with ultrasound (US)	Nomura/ 1988	Residents of Okinawa Japan	2,574	23	-
	Lonardo/ 1995	Patients undergoing liver US	339	21.5	-
	Bellentani/ 2000	Inhabitants in northern Italian communities- Dionysos study	67	16.4	-
	Bedogni/ 2005	Inhabitants in northern Italian communities- Dionysos study – second phase	598	20-25	-
	Fan/ 2005	Randomized sampling of residents in Shanghai China	3,175	15.4	-
	Zelber-Sagi/ 2006	Subsample of the Israeli national health survey	252	30	-
	Williams/ 2011	Outpatients 18 to 70 years old were recruited from an Army Medical Center		46	12.2
Population screening with proton magnetic resonance spectroscopy	Browning/ 2004	Population-based probability sample of Dallas County- Participants of the Dallas heart study	2,287	31	-

להבדיל מרוזיגליטזון, Aithal וחבריו הראו שמתן פיוגליטזון לתקופה של שנה בחולים עם NASH (ללא סוכרת) שיפר גם מדדים מטבולים וגם מדדים היסטולוגיים כולל דרגת פיברוזיס[51]. בשני מחקרים נוספים (אחד מהם לתקופה של 96 שבועות) מתן פיוגליטזון היה כרוך בשיפור רמות אנזימי כבד, רמת שומן בכבד ושיפור היסטולוגי בחלק ממרכיבי הדלקת, ללא שיפור ברמת הפיברוזיס[52-53]. ההנחיה של איגוד הכבד האמריקאי היא לתת פיוגליטזון לחולים עם NASH שהוכח בביופסיה[14]. יש להדגיש שרב המחקרים שחקרו מתן פיוגליטזון בחולים עם NASH, היו בחולים ללא סכרת ולמשך טווחי זמן קצרים[53]. מקובל להיזהר במתן גליטזונים במטופלים סוכרתיים עם עלייה באנזימי כבד ואף קיימת התווית-נגד לטיפול במטופלים עם טרנסאמינאזות מעל פי 3 מהערך העליון של הנורמה[54].

תרופות אנטי סוכרתיות אחרות - GLP-1 AGONIST

פעולתם העיקרית של האגוניסטים של קולטני GLP-1 הוא שחרור אינסולין מתאי בתא בלבלב.

במספר מחקרים מצומצם נמצא שמתן לירגלוריד (Liragluride) ואקסנטיד (Exenatide) שיפרו רמות טרנסאמינזות

בחולים עם כבד שומני[55-57]. במחקר שהשווה מתן שילוב של אקסנטיד ואינסולין למתן אינסולין בלבד בחולים עם כבד שומני, השמנת יתר וסכרת נמצא שבקבוצה שטופלה באקסנטיד ואינסולין הייתה ירידה משמעותית במשקל גוף, היקף מותן ורמות אנזימי כבד לעומת הקבוצה שטופלה באינסולין בלבד[58].
במחקר נוסף הישוו מתן מטפורמין לאקסנטייד בחולים סכרתיים עם כבד שומני ונמצא יתרון למתן אקסנטייד מבחינת נרמול אנזימי כבד, ירידה במשקל וירידה במדדי דלקת[59]. במחקר קטן נוסף שכלל 21 מטופלים נמצא יתרון לשילוב של פיוגליטזון ואקסנטיד לעומת פיוגליטזון לבד מבחינת הורדת כמות שומן בכבד[60]. נכון להיום קיים מידע מוגבל לגבי יעילות הטיפול באגוניסטים של קולטני GLP-1 בחולים עם כבד שומני וסוכרת. לסיכום, יש מקום לביצוע מחקרים מבוקרים אקראיים גדולים לפני המלצה גורפת.

טיפולים תרופתיים אחרים

ויטמין E

מספר מחקרים בדקו לאחרונה השפעת ויטמין E במינונים גבוהים בחולים עם כבד שומני ללא סוכרת. נמצא שתוספת ויטמין E גרמה לשיפור ברמת אנזימי הכבד, ושיפור היסטולוגי בחולי NASH עם שיפור במדדי הדלקת, אך ללא שיפור מדדי הצלקת. עצם השימוש בויטמין E במינונים גבוהים שנוי במחלוקת עקב עדויות לגבי קשר בין צריכתו לעלייה בתמותה. נכון להיום אין המלצה למתן ויטמין E בחולים עם סוכרת וכבד שומני[14].

אומגה 3

בחמישה ניסויים קליניים קטנים, רובם בהקצאה אקראית, בהם בדקו השפעת תוסף אומגה 3 במינון של 1-3 גרם ביום במשך 6-12 חודשים, נצפתה ירידת ALT ושיפור בכבד שומני כפי שנראה בסונר. ברוב המקרים לא נבדקו היסטולוגיות כבד ולכן לא ניתן ללמוד על שינוי ברמת הדלקת או הפיברוזיס[61]. בניסוי קליני אקראי שנערך לאחרונה בקרב מדגם קטן של חולי סוכרת מאוזנים עם NASH וכלל ביופסיות כבד חוזרות, לא נצפתה כל תועלת לתוסף אומגה 3 במינון של כ-3.5 גרם ביום והשפעתו אף היתה שלילית על תנגודת לאינסולין[62].
נכון להיום, ההמלצה היא לתת אומגה 3 בחולים עם כבד שומני והיפרטריגלצרידמיה בלבד[14].

סטטינים

מחקרים עדכניים מרמזים ששימוש בסטטינים במטופלים עם כבד שומני עשוי לנרמל אנזימי כבד[63]. בסקירת ספרות של Cochrane שפורסמה ב-2013 נמצאו 2 מחקרים בלבד עם מספר קטן של משתתפים שבדקו את השימוש בסטטינים כטיפול בכבד שומני. בהתבסס על הממצאים מסקירה זו, הרושם הוא שסטטינים יכולים לשפר רמת טרנסאמינזות[64]. חשוב לציין שאין התוויית נגד למתן סטטינים במטופלים עם כבד שומני. יש לזכור שחלק גדול ממטופלים עם כבד שומני סובלים מתסמונת מטבולית 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 פיברוזיס, שחמת או הפטומה ע"י מעקב קבוע הכולל סונר ובדיקת אלפה פטו פרוטאין, טיפול בסטאטוזיס עצמו ע"י שינוי אורחות חיים וכמובן איזון הסוכרת עם העדפה למטפורמין וגליטזונים.
ההמלצות מבוססות הראיות לתזונה ופעילות גופנית בחולי NAFLD מסוכמות בגרף מספר 1.

ד"ר שירה זלבר-שגיא, דיאטנית קלינית ואפידמיולוגית, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי תל אביב וראש מגמת תזונה, בריאות והתנהגות, בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה
ד"ר חני ישועה, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי תל אביב ושרותי בריאות כללית, מחוז תל אביב
פרופ' אורן שבולת, מנהל יחידת הכבד, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד המרכז הרפואי תל אביב
פרופ' רן אורן, מנהל המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. 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. Epub 2006/08/17.

2. 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. Epub 2010/09/23.
3. 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. Epub 2007/04/04.
4. 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. Epub 2009/02/20.
5. 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. Epub 1999/05/29.
6. 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. Epub 2002/07/10.
7. 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. Epub 2010/11/03.
8. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. Cleve Clin J Med. 2008;75(10):721-8. Epub 2008/10/23.
9. 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. Epub 2003/04/02.
10. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. Endocr Rev. 2008;29(7):939-60. Epub 2008/08/30.
11. 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.34(3):274-85. Epub 2011/06/01.
12. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2005;42 Suppl(1):S2-12. Epub 2005/03/22.
13. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000;342(17):1266-71. Epub 2000/04/27.
14. 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. Epub 2012/04/11.
15. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2008;40(5):371-8. Epub 2007/12/18.
16. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999;30(6):1356-62. Epub 1999/11/26.
17. 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. Epub 2004/03/16.
18. 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. Epub 2007/06/06.
19. 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. Epub 2007/07/05.
20. 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. Epub 2007/02/06.
21. 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. Epub 2007/12/07.
22. 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. Epub 2010/07/29.
23. 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. Epub 2009/10/15.
24. 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. Epub 2009/08/21.
25. 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.53(5):1504-14. Epub 2011/03/15.
26. 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. Epub 2010/05/25.
27. Musso G, Gambino R, De Michieli 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. Epub 2003/04/02.
28. 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. Epub 2007/09/14.
29. 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. Epub 2006/05/09.
30. 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. Epub 2010/03/20.
31. Kechagias S, Ernersson 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. Epub 2008/02/16.
32. Marchesini G, Ridolfi V, Nepoti V. Hepatotoxicity of fast food? Gut. 2008;57(5):568-70. Epub 2008/04/15.
33. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, Jr., et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. Lancet. 2005;365(9453):36-42. Epub 2005/01/11.
34. Magkos F. Exercise and fat accumulation in the human liver. Curr Opin Lipidol.21(6):507-17. Epub 2011/01/06.

35. 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. Epub 2008/10/31.
36. 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. Epub 2011/01/06.
37. 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. Epub 2004/02/10.
38. 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. Epub 2005/03/01.
39. 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. Epub 2009/07/29.
40. 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. Epub 2012/01/04.
41. 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. Epub 2009/08/22.
42. Finucane FM, Sharp SJ, Purslow 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. Epub 2010/01/07.
43. 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. Epub 2011/06/29.
44. 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. Epub 2014/04/26.
45. 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. Epub 2013/03/19.
46. 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. Epub 2013/12/20.
47. 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. Epub 2014/06/11.
48. Loomba R, Lutchman 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. Epub 2008/10/24.
49. 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. Epub 2011/11/05.
50. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. Hepatology. 2010;51(2):445-53. Epub 2009/10/31.
51. 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. Epub 2008/08/23.
52. 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. Epub 2006/12/01.
53. 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. Epub 2010/04/30.
54. 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. Epub 2005/06/03.
55. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2014. Epub 2014/05/07.
56. Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. Am J Gastroenterol. 2010;105(12):2707-9. Epub 2010/12/07.
57. 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. Current medical research and opinion. 2008;24(1):275-86. Epub 2007/12/07.
58. 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. Epub 2014/05/16.
59. 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. Epub 2014/01/10.
60. 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. Epub 2011/06/11.
61. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(7):679-92. Epub 2010/04/27.
62. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Yerian L, Hawkins C, Sargent R, et al. Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Omega 3 Fatty Acids for the Treatment of Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2014. Epub 2014/03/04.
63. 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. Epub 2010/11/27.
64. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;12:CD008623. Epub 2014/01/01.

חשוב לזכור – הקשר בין כבד שומני לסוכרת מסוג 2 ודרכי טיפול

1. המצאות מחלת הכבד השומני שאינה בגין צריכת אלכוהול מגיעה עד 75 אחוז מכלל החולים 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 ופיברוזיס כבדי בחולים עם כבד שומני. השכיחות של שחמת בחולים עם כבד שומני וסוכרת הינה 25 אחוז לעומת 10 אחוזים בחולים עם כבד שומני ללא סוכרת.
4. הסיכוי של חולה סוכרת עם כבד שומני למות מכל סיבה שהיא הוא פי 2.2 מאשר חולה סוכרתי ללא כבד שומני.
5. עצם הנוכחות של כבד שומני בחולה סוכרת חושפת אותו לסיכון מוגבר למחלת לב כלילית, ללא קשר למרכיבי הסינדרום המטבולי.
6. סוכרת קשה יותר בחולים עם סוכרת וכבד שומני הן מבחינת הכבד והן מבחינת סיבוכים מאקרו ומיקרווסקולריים.
7. כל הערכה של מטופל עם סוכרת וכבד שומני צריכה לכלול הערכה של הפגיעה הכבדית והערכה כללית של מצב קרדיומטבולי.
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 פיברוזיס. בבעלי משקל תקין, מומלצת תזונה דלה בפרוקטוז, שומן רווי וטרנס ועשירה בחומצות שומן רב בלתי רוויות מסוג אומגה-3 וכן בשמן זית כחלק מדיאטה ים תיכונית.
11. פעילות גופנית בפני עצמה מפחיתה שומן כבדי, אך לא ידועה עדיין השפעתה על דלקת ופיברוזיס.

סוכרת כהסתמנות של מחלה אנדוקרינית

ד"ר לאונרד סאיג, ד"ר מוחמד שיח' אחמד

מחלת הסוכרת יכולה להוות ביטוי למחלה אנדוקרינית אחרת. החשד לקיום מחלה אנדוקרינית הנו קליני בעיקרו וברגע שמתעורר, יש לבצע בירור ראשוני. אם תוצאות הבירור חיוביות, או אינן חד משמעיות, יש להפנות את החולה לאנדוקרינולוג להמשך הבירור. לכן, קיימת חשיבות להכרת הביטוי הקליני של מחלות אנדוקריניות אלו ולהכרת הבירור המעבדתי ההתחלתי. במאמר סקירה זה נתייחס למחלות האנדוקריניות העיקריות הגורמות להופעת או להחמרת מחלת הסוכרת, לביטוין הקליני ולבירור המעבדתי הראשוני שמומלץ לבצע.

תת ויתר תריסיות, Hypo - and Hyperthyroidism

שכיחות תת פעילות בלוטת התריס בקרב חולי סוכרת מסוג 2 מוערכת ב-10.4%-12.5% (לעומת שכיחות של עד 9.6% בכלל האוכלוסייה). בקרב חולות סוכרת מסוג 1 השכיחות הנה 12%-24% וההערכה היא ששליש מכלל חולי הסוכרת מסוג 1 יפתחו הפרעה בתפקודי בלוטת התריס בשלב מסוים בחייהם[1]. תת פעילות בלוטת התריס מגבירה את הסיכון להיפוגליקמיה בקרב חולי סוכרת מסוג 1[2] וגורמת לעלייה ב-LDL, ירידה ב-HDL, עלייה בל"ד הדיאסטולי וייתכן שגם לעלייה בשכיחות אוטם לבבי.

בחולי הסוכרת יתר פעילות של בלוטת התריס שכיחה פי 3 מבשאר האוכלוסייה[3] והיא גורמת להגברת ספיגת הגלוקוז במעיים, האצת פינוי האינסולין והגברת הגליקוגנוליזיס (glycogenolysis) והגלוקונאוגנזיס (gluconeogenesis)[4] ומכאן שיתר פעילות בלוטת התריס גורמת להחמרת ההיפרגליקמיה ואף עלולה לגרום לקיטואצידוזיס. בנוסף, יתר תריסיות גורמת להשפעה קרדיווסקולרית שלילית בקרב חולי הסוכרת, בשל השכיחות המוגברת של טכיקרדיה, פרפור עליות, אי ספיקת לב ועלייה בל"ד הסיסטולי.

אנו ממליצים לבדוק רמת TSH עם אבחון מחלת הסוכרת ולחזור על הבדיקה אחת לשנה.

תסמונת קושינג, Cushing's Syndrome

תסמונת קושינג מאופיינת בעודף של קורטיקוסטרואדים ממקור אנדוגני או אקסוגני. המאפיינים של התסמונת כוללים: עלייה ברמות הסוכר וערכי לחץ הדם, סטריות סגולות רחבות על עור הבטן, חולשת שרירים, דימומים תת עוריים, אקנה, שיעור יתר, שינויים במצב הרוח ועוד. חלק ממאפיינים אלה יכולים להופיע גם במחלת הסוכרת, אך שיעור החולים הסוכרתיים החולים בתסמונת קושינג הנו נמוך. השכיחות שונה בסדרות שונות: בחלק מהסדרות שכללו 170 עד 201 חולי סוכרת לא נמצא אף חולה קושינג בקרבן, בעוד שבסדרות אחרות שכללו 90 עד 200 חולים נמצאה שכיחות של עד 3%[5].

טיפול כרוני בסטרואידים מכפיל את הסיכון ללקות בסוכרת, במיוחד באנשים עם עודף משקל ובבעלי נטייה גנטית לפתח סוכרת והסיכון תלוי במינון הסטרואידים ובמשך הטיפול. ההפרעה במטבוליזם הסוכר קיימת בשני שליש מהלוקים בתסמונת קושינג ובמחצית החולים מופיעה סוכרת[6].

ההפרשה האנדוגנית המוגברת של קורטיזול, שנגרמת ברוב המקרים עקב אדנומה היפופיזרית מפרישת ACTH (Cushing's disease), גורמת להחמרת ההיפרגליקמיה דרך הורדת הרגישות לאינסולין, הפחתת הפרשת האינסולין מהלבלב, הגברת הגלוקונאוגנזיס (gluconeogenesis) בכבד והורדת קליטת הסוכר בשריר וברקמות השומן. בחולי תסמונת קושינג תנגודת לאינסולין והופעת הסוכרת הנן בלתי תלויות בהשמנה ומנגד קיימת התאמה בין חומרת ההיפרקורטיקוליזם ומשך המחלה לבין הסיכון להופעת סוכרת. לאור העובדה כי הסוכר בצום תקין במחצית חולי הסוכרת הלוקים גם בתסמונת קושינג, מומלץ לקבוע את אבחנת הסוכרת בחולי קושינג על סמך מבחן העמסת הסוכר או HbA1c[6].

ברגע שעולה החשד כי החולה לוקה בתסמונת קושינג ונשללה צריכת סטרואידים אקסוגנית, מוצע הבירור הראשוני הבא: מבחן דיכוי דקסמטזון (נטילת 1 מ"ג של דקסמטזון בשעה 23:00 ומדידת רמת קורטיזול למחרת בשעה 8:00 בבוקר. ערך מתחת ל-1.8 מיקרוגרם/דל או 50 ננמול/ל שולל בסבירות גבוהה תסמונת קושינג), איסוף שתן לקורטיזול

חופשי למשך 24 שעות (מומלץ לבצע פעמיים), מדידת קורטיזול חופשי ברוק בלילה (מומלץ לבצע פעמיים, ערך מעל 0.145 מיקרוגרם/דל או 4 ננמול/ל ברוק בלילה מחשיד לקיום תסמונת קושינג)[7]. תוצאה פתולוגית אחת או יותר במבחני הסקירה מחייבת בירור נוסף. קביעת קיום תסמונת קושינג הנו נושא הדורש ניסיון קליני ובד"כ דורש ביצוע מגוון מבחנים אנדוקריניים נוספים.

עולה השאלה באיזה חולים סוכרתיים יש לחשוד בתסמונת קושינג. ביצוע מבחני סקירה לכל חולי הסוכרת בחיפוש אחרי תסמונת קושינג אינו מומלץ, היות שהתסמונת נדירה[5]. לכן, מומלץ לבצע את הבירור בחולים עם מאפיינים ייחודיים: סטיגמטה אופיינית של תסמונת קושינג (אחד או יותר מהמאפיינים הבאים: פני ירח, סטריות, אקנה, שיעור יתר, הפרעות במחזור, דימומים תת עוריים וחולשת שרירים), חולים עם ממצא אדרנלי, ילדים עם השמנה ואיחור בגדילה והופעת מחלות נלוות לסוכרת שמוקדמות לגיל החולה, דוגמת אוסטאופורוזיס ויל"ד[7]. בדיקה גופנית מדוקדקת והכרת העובדה שסוכרת יכולה להיות משנית לתסמונת קושינג עשויות לסייע לקלינאי לבצע את הבירור באותם חולים סלקטיביים.

פיאוכרומוציטומה, Pheochromocytoma

פיאוכרומוציטומה היא גידול המפריש קטכולאמינים וב-90% מהמקרים ממוקם באדרנל. המאפיינים הקליניים כוללים דפיקות לב, הזעה מוגברת, כאבי ראש והתקפים של לחץ דם גבוה. הפרעה במשק הסוכר דווחה ב-25%–75% מחולי פיאוכרומוציטומה[8]. ההפרשה המוגברת של הקטכולאמינים גורמת, דרך רצפטורים מסוג $\alpha 2$, לדיכוי הפרשת האינסולין. הסיבה להפרעה במשק הסוכר בחולי פיאוכרומוציטומה מיוחסת להפרשה מופחתת של אינסולין, לתנגודת לאינסולין המושרית ע"י הקטכולאמינים ולהגברת הפרשת הגלוקגון ויצור הגלוקוז[9]. הבירור המעבדתי הראשוני כולל איסוף שתן למשך 24 שעות לקטכולאמינים ומטנפרינים.

הרחקה כירורגית של הגידול גורמת בד"כ לשיפור בערכי הסוכר, באופן מיידי או אחרי מספר חודשים.

אקרומגליה, Acromegaly

מחלת האקרומגליה נדירה ושכיחותה מוערכת בכ-60 מקרים למיליון אנשים. בד"כ קיים עיכוב ארוך שנים באבחון המחלה: 4 עד 10 שנים מהתחלת הסימנים הקליניים[10], אשר כוללים שינוי במבנה הפנים, כגון הגדלה של האף, לסת, לשון ועיבוי השפתיים, הגדלה של כפות הידיים והרגליים, הפרעות בתפקוד המיני, הפרעות בראיה, כאבי פרקים, תסמונת התעלה הקרפלית ועוד.

המחלה מאופיינת בהפרשה מוגברת של GH (growth hormone) והסיבה ברוב המקרים להופעת המחלה היא אדנומה היפופיזרית. רמה גבוהה של GH מעלה את התנגודת לאינסולין בשריר, מפריעה לקליטת הסוכר בו וגורמת להגברת הגלוקונאוגנזיס (gluconeogenesis)[11]. הופעת הפרעה במשק הסוכר בקרב חולים עם אקרומגליה נמצאת בקורלציה ישירה לגיל החולה, למשך המחלה ולסיפור משפחתי של סוכרת. שכיחות מחלת הסוכרת בקרב חולים עם אקרומגליה מוערכת בין 19% עד 56%, לפי סדרות שונות[12].

הבירור המעבדתי הראשוני כולל בדיקת רמת IGF-1 (insulin growth factor-1), חלבון המיוצר ע"י הכבד בהשפעה של GH. במידה והרמה מוגברת, יש להפנות את החולה למבחן העמסת סוכר, במהלכו ניתן לחולה 75 גרם גלוקוז ורמות GH נמדדות לאורך שעתיים. אם הרמה של GH לא תדוכא במהלך המבחן, נקבעת האבחנה של אקרומגליה והחולה מופנה להדמיה של בלוטת יותרת המוח. במקרים נדירים, האקרומגליה הנה משנית לגידול נוירואנדוקריני בריאה, בלבלב או במקומות אחרים.

הטיפול באקרומגליה גורם, ברוב המקרים, לאיזון מחלת הסוכרת. הטיפול הנו בד"כ ניתוחי ואם הדבר אינו מביא להורדת רמת IGF-1 לערכי המטרה, יש מקום לטיפול באנלוגים לסומטוסטטין או בחוסמי קולטני GH. לפעמים אנלוגים לסומטוסטטין מחמירים את ההפרעה במשק הסוכר[13], בשל עיכוב ישיר של הפרשת האינסולין מהלבלב.

תסמונת השחלות הפוליציסטיות, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

תסמונת השחלות הפוליציסטיות הנה תסמונת שכיחה, הקיימת ב-6%–10% מאוכלוסיית הנשים בעולם. הגדרת התסמונת הנה קיום שניים או יותר מהמצבים הבאים: 1) היפראנדרוגניזם (הפרשה מוגברת של הורמוני מין זכריים ו/או שיעור יתר, אקנה או התקרחות גברית), 2) הפרעות במחזור או הפרעה בפוריות, 3) הדגמת שחלות בעלות מראה פוליציסטי בבדיקת US גינקולוגי. האבחנה נקבעת לאחר שלילת סיבות אחרות להיפראדרגוניזם. הנשים עם PCOS סובלות בד"כ מהפרעה במחזור, שיעור יתר, קושי בלהרות, לפעמים עודף משקל, נטייה להתפתחות סוכרת או הפרעת

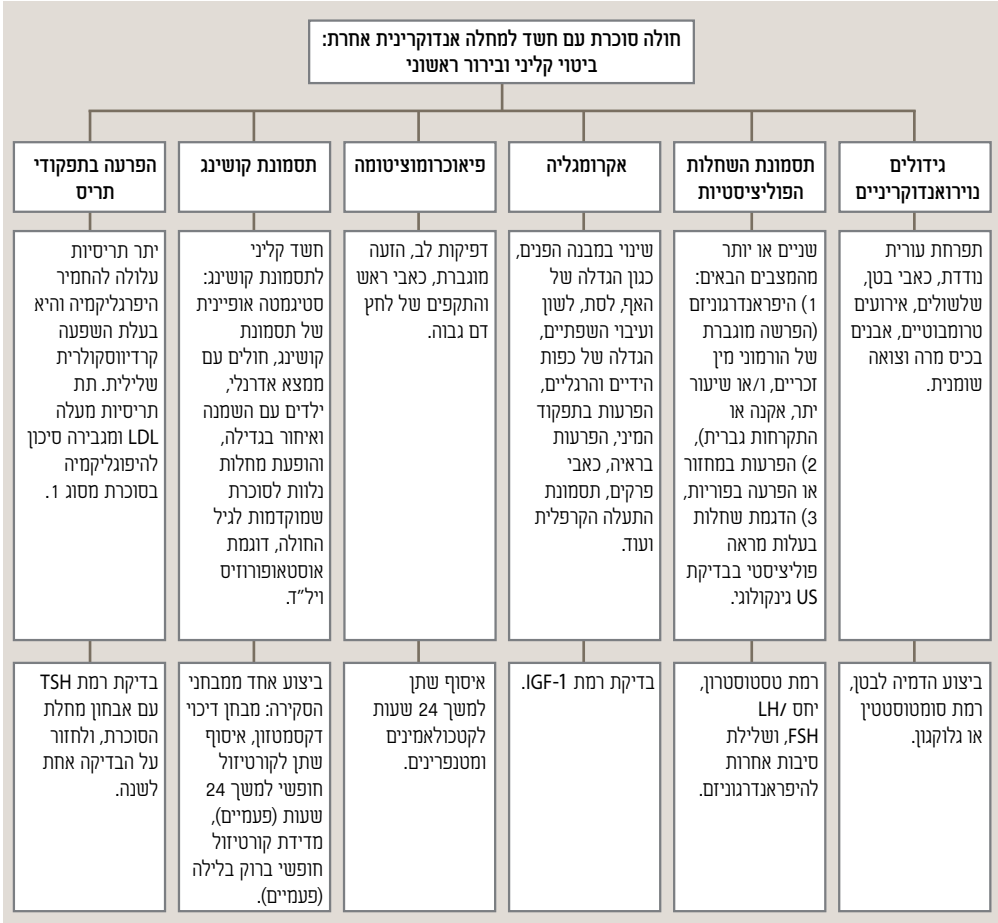
סוכר בצום. ל-50%–70% מהנשים עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות ישנה תנגודת לאנסולין ול-40% מהנשים הללו תהיה סוכרת או הפרעת סוכר בצום בעשור הרביעי לחייהן[14]. ההפרעה במשק הסוכר עלולה להתגלות במהלך מבחן העמסת גלוקוז, בעוד שהסוכר בצום תקין. קיימת המלצה לביצוע מבחן העמסת גלוקוז בנשים עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות בכל אחד מהמצבים הקליניים הבאים: היפראנדרוגניזם והעדר ביוץ (anovulation), השמנה, אקנטוזיס ניגריקנס (acanthosis nigricans), סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 2 או סוכרת הריונית[15].
הטיפול הראשוני בנשים עם סיכון להתפתחות סוכרת ובנשים עם הפרעה בפוריות הנו שינוי באורח החיים, ירידה במשקל ופעילות גופנית. בנשים עם הפרעת סוכר בצום, שלא הגיבו לטיפול בשינוי אורח החיים, מומלץ מתן מטפורמין[15].
בתסמונת השחלות הפוליציסטיות ניתן למצוא בבדיקות המעבדה רמות טסטוסטרון מוגברות ויחס LH/FSH גבוה.

גידולים נוירואנדוקריניים, Neuroendocrine Tumors

גלוקגונומה (glucagonoma), שהנה גידול נוירואנדוקריני המפריש גלוקגון, מתבטאת בסוכרת, תפרחת עורית נודדת, כאבי בטן, שלשולים ואירועים טרומבוטיים[16]. חולים עם גידול נוירואנדוקריני נוסף, סומטוסטטינומה (somatostatinoma), מפתחים סוכרת, כאבי בטן, שלשולים, אבנים בכיס מרה וצואה שומנית[17]. שני הגידולים הללו הנם נדירים מאוד. האבחנה נקבעת לפי הדמיה, לרוב CT בטן ורמה מוגברת של ההורמונים הפעילים.

אלגוריתם טיפולי

תרשים 1. אלגוריתם בירור ראשוני



סיכום

על הקלינאי להיות ער לקיומן של מחלות אנדוקריניות העלולות לגרום לסוכרת או להחמיר אותה ולהכיר את הסתמנותן הקלינית והבירור הראשוני. הטיפול במחלה האנדוקרינית הבסיסית עשוי לרפא את הסוכרת או לשפר את איזונה.

ד"ר לאונרד סאיג וד"ר מוחמד שיח' אחמד, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי בני ציון, חיפה

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE, Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies, Int J Clin Pract, 2010;64,1130
2. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al., The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus, Diabet Med, 2002; 19, 70
3. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, et al., Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening, Diabet Med 1995;12,622
4. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al., Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study, Diabetes Care,2003;26,1181
5. Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, et al., Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes?, J Clin Endocrinol Metab, 2010;95,2262
6. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A, Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects, Trends Endocrinol Metab, 2011;22,499
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al., The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, 2008;93,1526
8. Stenström G, Sjöström L, Smith U, Diabetes mellitus in phaeochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma, Acta Endocrinol (Copenh), 1984;106,511
9. Wiesner TD, Bluher M, Windgassen M, et al., Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma, J Clin Endocrinol Metab. 2003;88,3632
10. Lugo G, Pena L, Cordido F, Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly, Int J Endocrinol, 2012;2012,540398
11. Rodrigues TC, Costenaro F, Fedrizzi D, et al., Diabetes mellitusin a cohort of patients with acromegaly, Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011;55,714
12. Couture E, Bongard V, Maiza JC, et al., Glucose status in patients with acromegaly receiving primary treatment with the somatostatin analog lanreotide, Pituitary, 2011. DOI 10.1007/s11102-011-0361-9
13. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, et al., Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment, Clin Endocrinol (Oxf), 2003;59,492
14. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al., Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis, Nat Rev Endocrinol, 2011;7,219
15. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, 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;97,28
16. Lightman SL, Bloom SR, Cure of insulin-dependent diabetes mellitus by removal of a glucagonoma, Br Med J, 1974;1,367
17. Kim JA, Choi WH, Kim CN, et al., Duodenal somatostatinoma: a case report and review, Korean J Intern Med, 2011;26,103

חשוב לזכור – סוכרת כהסתמנות של מחלה אנדוקרינית

1. הסוכרת יכולה להיות ביטוי של מחלה אנדוקרינית אחרת: יתר תריסיות, תסמונת קושינג, פיאוכרומוציטומה, אקרומגליה, תסמונת השחלות הפוליציסטיות וגידולים נוירואנדוקריניים.
2. יתר תריסיות מחמירה היפרגליקמיה, עלולה לגרום לקיטואצידוזיס ומהווה גורם קרדיו-וסקולרי שלילי בחולי הסוכרת.
3. הקלינאי צריך להיות ער להופעה הקלינית של תסמונת קושינג: פני ירח, סטריות, דימומים תת עוריים, אקנה, שיעור יתר, הפרעות במחזור וחולשת שרירים.
4. השילוב של סוכרת, דפיקות לב, הזעה מוגברת, כאבי ראש והתקפים של לחץ דם גבוה מעלים חשד לפיאוכרומוציטומה.
5. אף שאקרומגליה הנה מחלה נדירה, הטיפול בה עשוי לשפר את איזון הסוכרת.
6. תנגודת לאינסולין הנה מצב קליני שכיח בחולות עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות ויש לבצע מבחן העמסת גלוקוז במקרים מסוימים.
7. הגידולים הנוירואנדוקריניים גלוקגונומה וסומטוסטטינומה מתבטאים בסוכרת, כאבי בטן ושלשולים.

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 הסוכרת לבין הסיבוכים הווסקולריים כמעט בכל איברי הגוף. הסיבוכים הווסקולריים מתאפיינים בסיבוכים מיקרווסקולריים ומאקרווסקולריים. סיבוכים מיקרווסקולריים הם נוירופתיה, נפרופתיה, רטינופתיה ואוטמים לקונריים במוח. סיבוכים מיקרווסקולריים אינם מושפעים מגורמי סיכון וסקולריים אחרים והם ייחודיים לסוכרת.

סיבוכים מאקרווסקולריים נובעים משינויים טרשתיים בעורקי הגוף: הגפיים, התרדמה, קורונריים ואינטרצרבלריים. סוכרת, יתר לחץ דם ודיסליפדמיה מהווים את גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות טרשת עורקים בכלל ושבץ מוח בפרט. בעקבות טרשת העורקים נוצר קריש בדופן כלי דם במוח, אשר בהדרגה חוסם אותו 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 שסותם כלי דם מרוחק במוח וכתוצאה מכך מופיע אוטם מוחי. גם בחולים עם פרפור פרוזדורים מגבירה הסוכרת את הסיכון לתסחיפים במוח ב-40%.

שבץ מוח מוגדר באופן מסורתי, כפי שהזכרנו, כסיבוך מאקרווסקולרי, אך קיימות עדויות העולות ונחקרות לגבי פגיעה מיקרווסקולרית בעורקי המח. פגיעה 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 וכד'. לממצאים אלו אין עדיין משמעות קלינית וטיפולית, אך בעתיד ככל הנראה יהיה[1]. פגיעה סוכרתית מאופיינת גם בירידה קוגניטיבית משנית לאוטמים קטנים/לקונאריים וגורמים נוספים.

בפרק זה נדון בקשר בין סוכרת לשבץ מוח.

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 סוכרתיים[2]. 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. הסיכון לשבץ מוח גבוה יותר גם בשלבים מוקדמים לאחר אבחון המחלה וככל שמשך מחלת הסוכרת ארוך יותר,עולה הסיכון ללקות בשבץ מוח, במיוחד בחולים צעירים[3]. 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 בעלי סוכרת היו בסיכון גבוה יותר לפתח שבץ מוח וככל שהמטופל חולה יותר שנים במחלת הסוכרת, כך עולה הסיכון לשבץ ב-3% לשנה. עוד עלה כי אדם הסובל ממחלת הסוכרת חמש שנים מצוי בסיכון מוגבר של כ-70% ללקות בשבץ מוח ואילו אדם שחולה בין 5 ל-10 שנים בסוכרת מעלה את הסיכון בכ-80%. סיכון זה מחושב לאחר שקיזזו את גורמי הסיכון האחרים המשפיעים על היארעות שבץ מוח כמו עישון, גיל, פעילות גופנית, רקע של בעיות לחץ דם, בעיות לב וכולסטרול[2].

הקשר בין שבץ מוח ואיזון סוכר בדם

סביר להניח כי קיים קשר בין איזון סוכר לסיכון לשבץ מוח בחולי סוכרת, אך קשר זה לא הוכח באופן ישיר או נבדק במחקרים עם מעקב ארוך.

קיים קשר ישיר בין היארעות אירועים וסקולריים בחולי סוכרת לבין איזון רמת הסוכר. ככל שחולי הסוכרת מצליחים באיזון סוכרת טוב יותר, כך קטנים הסיכונים להתפתחות סיבוכים וסקולריים[4]. עם זאת, לא נערכו מחקרים ייחודיים שבדקו את השפעת איזון הסוכרת על היארעות של שבץ מוח. לעומת זאת הוכח שרמות סוכר גבוהות לאורך זמן מעלות את הסיכונים להתפתחות סיבוכי הסוכרת המיקרווסקולריים. ב-1993 התפרסם המחקר הפרוספקטיבי DCCT (Diabetic control and complication trial), מחקר שעקב אחרי סיבוכים וסקולריים בצעירים חולי סוכרת התלויה באינסולין[5]. בפעם הראשונה מאז גילוי האינסולין הוכח בצורה שאינה מותירה מקום לספק, שאיזון הדוק של סוכרת על ידי ארבע זריקות אינסולין ליום והבאת רמות הגלוקוז על פני היממה קרוב ככל האפשר לרמות בתחום הנורמה, תוך זהירות מהופעת התקפים של היפוגליקמיה,הביאו להפחתה של עד 50% של סיבוכים מיקרווסקולריים. במחקר זה, שנעשה לאורך שמונה שנים, ההיארעות של שבץ מוח הייתה נמוכה: מקרה אחד בקבוצה שטופלה באופן אינטנסיבי ו-5 מקרים בקבוצה שטופלה באיזון מקובל.

בשנים האחרונות הופיעו נתונים סותרים לגבי השפעת איזון הסוכרת ואירועים מאקרווסקולריים 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 HbA1c < 6%. לעומת קבוצת חולים שטופלו טיפול סטנדרטי כשמטרת הטיפול הייתה לשמור על ערכי HbA1c=7%. אך בחולים שטופלו אינטנסיבי הייתה עלייה באירועים קרדיווסקולריים ועלייה בתמותה מסיבות קרדיווסקולריים ולכן המחקר הופסק באמצע[6]. במחקר ADVANCE[7] לא הראו ירידה באירועים וסקולריים לבביים או מוחים. בקבוצת חולים שטופלה אינטנסיבית. עד כה אין תמימות דעים האם איזון אינטסיבי של סוכרת מפחית את האירועים המאקרווסקולריים.

במטא-אנליזה של כל המחקרים הגדולים, שכללה 163,000 חולים שהשתתפו במחקרים בסוכרת מסוג 2 שבהם בצעו "איזון אינטנסיבי" של ערכי גלוקוז לעומת קבוצות שבהן בצעו "איזון סטנדרטי" של ערכי סוכר, לא היה שוני בשכיחות של שבץ מוח בין שתי הקבוצות אך הייתה ירידה של 15% של אירועים קרדיווסקולרים. בקבוצה עם האיזון האינטנסיבי של גלוקוז ללא עלייה בתמותה[8].

שבץ מוח בשלבים טרום סוכרתיים (Prediabetes)

הסיכון לשבץ מוח עולה גם בשלבים טרום סוכרתיים. ב-ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) נמצא קשר ישיר בין שכיחות של שבץ מוח לבין ערכי HbA1c בחולים טרום סוכרתים.הסיכון לפתח שבץ מוח היה פי 2 במקרים בהם ערכי HbA1c היו בין 5.5%-6%[4]. לא ברור עדיין מהו הגורם הישיר לפגיעה הווסקולרית במוח במצבים אלה. העמידות לאינסולין וההמוגלובין המסוכרר המוגבר פוגעים בתפקוד של תאי האנדותל ומהווים גורם סיכון בלתי תלוי להאצה של תהליך טרשתי בעורקים תוך מוחיים[9].

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 מופרעת-עם ערכים גבוהים של LDL וערכים נמוכים של HDL. אנשים שיש להם מספר גורמי סיכון מתוך הסינדרום הזה, הסיכון שלהם ללקות בשבץ מוח גדול יותר[10].

למרות שברוב החולים עם סוכרת לא מאוזנת קיימת שכיחות גבוהה יותר של סיבוכים וסקולופתיים, רמות גלוקוז גבוהות הנן 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 Steno2[11] ערכו התערבות מולטיפקטוראלית בשינויי אורח חיים, ירידה במשקל, איזון אגרסיבי של לחץ דם, סוכרת ודיסליפדמיה 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 אינטנסיבית את כל גורמי הסיכון הווסקולריים בחולי סוכרת על מנת להקטין את הסיכון לשבץ מוח.

יתר לחץ דם

בחולי סוכרת מסוג 2 עולה הסיכון לפגיעה קרדיווסקולרית פי 2-3 בחולים עם יתר לחץ דם[12]. קיימות דעות שונות לגבי

ערך המטרה המדויק, אך בכל מקרה ערך המטרה כיום הינו גבוה יותר מאשר היה נהוג בעבר.
בשנת 2014 פורסמו המלצות ה-JNC8 לאחר סקירות סיסטמטיות של RCT:
1. בחולי סוכרת מעל גיל 18 ערך המטרה הינו מתחת ל-140/90. ערכים גבוהים מאלה צורכים טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם.
2. הטיפול ההתחלתי יכול לכלול כל אחת מקבוצות התרופות המקובלות: טיאזיד, חסם תעלות סידן, מעכבי ACE או חסם לרצפטור אנגיוטנסין II (ב-black population, מומלץ להתחיל טיפול בטיאזיד או חסם תעלות סידן).
3. בחולים עם מחלת כליות כרונית מעל גיל 18, ללא קשר לגזע או מחלת סוכרת, ערך המטרה של לחץ דם הינו 140/90 גם כן, אך הטיפול צריך לכלול (התחלתי או תוספת) מעכב ACE או חסם רצפטור לאנגיוטנסין II.
ההמלצות מבוססות על מחקרים שהראו כי ירידה בלחץ דם מתחת ל-150/90 בחולים עם סוכרת ויתר לחץ דם מורידה את הסיבוכים הווסקולאריים ומורידה תמותה ולא נמצאו מחקרים מבוססים המראים כי הורדה של לחץ דם לערכים נמוכים יותר מורידה את הסיכון והתמותה. המחקר היחיד שבדק את השפעת לחץ דם מתחת ל-140 לעומת 120 היה ACCORD-BP אשר לא הראה ירידה בתמותה קרדיווסקולרית, אוטם לבבי או שבץ מוח לא פטאלי. גם במעקב לא היה הבדל למעט ירידה בשבץ מוח אשר הייתה קטנה (0.21% לשנה) והוחלט כי אין מספיק עדויות על מנת להוריד לחץ דם לערכים כאלה[13].
בנוסף היו מחקרים אשר הראו כי הורדת לחץ דם לערכים נמוכים יותר גרמה לפגיעה יותר מאשר לתועלת[14].
על פי ה-ADA ההמלצות הן הורדה של יתר לחץ דם מתחת ל-140/80 ובחולים צעירים במידה ואפשרי לנסות לרדת ל-80/130. מבחינה תרופתית על פי המלצתם הטיפול צריך לכלול ACEI או ARB[15].

דיסליפידמיה

מטא-אנליזה של 8 מחקרים אקראיים שבדקה טיפול בסטטינים הראתה שסטטינים מורידים את הסיכון לשבץ מוח איסכמי בקבוצות שונות ובעיקר בחולי סוכרת[16]. אנליזה של המחקר שבדק מתן סימבסטטין 40 מ"ג בחולי לב עם סוכרת מסוג 2 העלתה שהייתה ירידה בשבץ מוח ב-28% ומחקר אחר שבדק חולי סוכרת ללא מחלת לב איסכמית, מצא שמתן אטורבסטטין 10 מ"ג הביא להורדה בשכיחות שבץ מוח ב-37%, ללא קשר לערכי ה-LDL. הורדת כולסטרול בעזרת תרופות לא ממשפחת הסטטינים לא הראו תרומה לירידה באירועים וסקולריים. 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%[17].
על פי המלצות ה-ADA ערך המטרה של LDL מתחת ל-100[15].

טיפול באנטיאגרגנטים/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.
במחקר CAPRIE[18] שבו השוו 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 גם גורם סיכון לתסחיף מוחי בחולים עם פרפור פרוזדורים. לכן, לחולים עם פרפור פרוזדורים וסוכרת יש יתרון בטיפול באנטיארגרגנטים או באנטיקואגולנטים למניעת תסחיף מוחי. הסיכון וההחלטה לגבי טיפול מחושבים בעזרת מדד ה-CHADS2 או CHADS-VAS2.
ההחלטה לגבי טיפול נקבעת על פי מספר גורמי הסיכון ולקיחה בחשבון של הסיכון לדימום.
כאשר CHADS2 או CHDS-VAS2 הוא 2 ומעלה היתרון של נטילת אנטיקואגולציה במניעת שבץ מוח גדול מהחסרון שבתופעת הלוואי העיקרית שהיא דימום תוך מוחי[19].
בערכים נמוכים יותר, המהווים גורמי סיכון פחותים או גורמים בעלי השפעה קטנה יותר, יש לשקול כל מקרה לגופו לגבי הטיפול ולהחלט על מתן אנטיארגרגנטים או אנטיקואגולנטים על פי גורם הסיכון עצמו והסיכוי לדימום[20].
כיום קיימת עדיפות לטיפול אנטיקואגולנטי באנטיקואגלונטים חדשים (NOAC-dabigatran, rivaroxaban, apixaban) על פני קומדין למי שיכול ליטול תרופות אלו.

על פי תוצאות 3 מטא-אנליזות של התרופות החדשות והמינונים המומלצים (RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF) נמצא שלשלוש התרופות החדשות היו יתרונות לעומת הקומדין: 1. היו פחות אירועים מוחיים בקבוצה שטופלה ב-NOAC לעומת קומדין.
2. היו פחות דימומים משמעותיים ופחות דימומים תוך מוחיים.
3. שימוש בתרופות אלה נוח יותר כי לא נדרש ניטור והתאמה של התזונה.
• החסרונות בלקיחת תרופות NOAC הם בעיקר הצורך להתאים את התרופה והמינון לתפקוד הכלייתי, גיל המטופל ומחירן, שהוא גבוה יותר.
• מדובר כיום בתרופות יחסית חדשות אשר עדיין לא כל תופעות הלוואי שלהן כבר ידועות[21–23].
• בין התרופות השונות עדיין לא קיימת העדפה ברורה והמתן 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 על כך שלא הייתה אינטראקציה שלילית לסוכרת עם TPA והשיפור הקליני היה משמעותי יותר בחולים שטופלו בטרומבוליזיס[24] ולכן הטיפול בשבץ מוח חריף בחולי זהה לזה של האוכלוסייה ללא סוכרת.
בביצוע רפרפוזיה בחולים המתקבלים עם היפרגליקמיה, קיים סיכון גבוה יותר לדימום תוך מוחי אשר הוא אחד הסיבוכים המסוכנים של ביצוע רפרפוזיה[25]. הסיכוי גבוה יותר ככל שרמות הסוכר גבוהות יותר, אך לא לגמרי ברור הקשר למשך וחומרת הסוכרת[26].
קיים קשר בין היפרגליקמיה בזמן השלב החריף של השבץ מוח לבין השפעת שבץ המוח. ב-Systematic review הראו שה-relative risk לתמותה באשפוז או 30 יום לאחר השבץ הינה 3.3 בחולים עם היפרגליקמיה ללא סוכרת ידועה, 2 בחולים עם היפרגליקמיה וסוכרת ידועה לעומת חולים נורמוגליקמיים[27].
הקשר הינו בעיקר באוטמים גדולים ולא לקונאריים[28] ומיוחס לעובדה כי היפרגליקמיה מורידה את הסיכוי לרפרפוזיה מחדש של ה-penumbra. אין הוכחות עדיין כי הורדה של הגלוקוז משפרת את התוצאה כיוון שהורדה אינטנסיבית יכולה לגרום להיפוגליקמיות, הבעייתיות גם הן.

סוכרת ותחלואה לאחר שבץ מוח

התחלואה והתמותה בחולי סוכרת לאחר שבץ מוח גבוהות 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 שהאירוע המוחי משמעותי יותר, כך נפגמות יותר יכולות תפקודיות והתוצאה הסופית גרועה יותר. סוכרת גם פוגעת בכלי הדם הקטנים במוח וגורמת לאוטמים קטנים הנקראים אוטמים לקונריים (Lacune= אגם קטן), בחולי סוכרת קיימת שכיחות גבוהה יותר של "אוטמים שקטים".במידה ונוצרים אוטמים לקונריים מרובים במוח, עלול להתפתח שטיון (דמנציה), מעבר לאירוע המוחי החד עם החסר הנוירולוגי והנכות שבעקבותיו.

סיכום

חולי סוכרת חשופים למגוון סיבוכים וסקולריים, כאשר שבץ מוח הוא אחד העיקריים שבהם. הסיכוי של חולה סוכרת ללקותבשבץ 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 באנטיאגרגנטים, 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 ושומנים ואיזון לחץ דם ימנע המעבר מרמות סוכר גבוהות בדם להתפתחות של מחלת הסוכרת והתסמונת המטבולית ויקטן 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.
3. איזון לחץ דם לערכים מתחת ל-140/90. רצוי שהטיפול יכלול מעכבי מערכת הרנין אנגיוטנסין: מעכבי ACE (Agiotensin converting enzyme) או חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין II (AT1 receptor antagonists).
4. טיפול בסטטינים.
5. טיפול באנטיאגרגנטים.
6. בחולים עם פרפור פרוזדורים יש לשקול את הטיפול באנטיקואגולנטים תוך חישוב מדד לתסחיפים בעזרת CHADS2 או CHADS-VAS2.

ד"ר ליהיא שפיר, המחלקה לרפואת משפחה, הטכניון, חיפה ושירותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי
פרופ' בלה גרוס, מנהלת המחלקה לנוירולוגיה, המרכז הרפואי לגליל, נהריה והפקולטה לרפואה של הגליל,
אוניברסיטת בר אילן

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke. AdviyeErgul, MD, PhD, Aisha Kelly-Cobbs, MahaAbdalla, Pharm.D., and Susan C. Fagan,Pharm.D. EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2012 June ; 12(2): 148–158.
2. Diabetes, hyperglycemia and acute ischemic stroke.Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GEHM, et al Lancet Neurol 2012; 11:261-271.
3. Short-term risk for stroke is doubled inpersons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a populationbasedcohort study Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Stroke. 2007; 38(6):1739–43.
4. Diabetes, hyperglycemia and management of cerebrovascular disease. Haratz S, Tanne D, CurrOpinNeurol; 2011; 24 : 81-88
5. 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
6. Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control.Quinn TJ,Dawson J, Walters MR,Cardiovascular Therapeutics 2011;29 :e31-e42.
7. ADVANCE collaboration group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 358:2560 -2572.
8. 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
9. 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.
10. Prevention of stroke in patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome.Rothwell P, Cerebrovasc Dis 2005; 20 (suppl 1): 24-34
11. 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.
12. 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 JMed. 2005; 353(25):2643–53.
13. 2014 Evidence-Based Guideline for the Managementof High Blood Pressure in AdultsReport From the Panel Members Appointedto the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA Published online December 18, 2013
14. 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
15. Standards of Medical Care in Diabetes 2014, American Diabetes Association, S14 Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014.
16. 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
17. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
18. A randomized blind trial clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) Lancet 1996 348: 1329-1339
19. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation.Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS, Ann Intern Med. 2009;151(5):297.
20. 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
21. 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.
22. 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.
23. 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, Geraldes 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.
24. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. Mishra NK, Aluned N, DavalosA et al Neurology; 2011; 77:1866-1872.
25. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-relatedintracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. DemchukAM Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC,Buchan AM. Stroke. 1999; 30(1):34–9.
26. 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.
27. Stress hyperglycemiaand prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients:a systematic overview.Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stroke 32:2426–2432.
28. 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.

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 נוירופתיה נפרופתיה, רטינופתיה ואוטמים לקונרים 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. בנשים עם סוכרת שלקו בשבץ מוח, התמותה גבוהה יותר והנכות הפיזית והמנטלית קשה יותר בהשוואה לחולות שלקו בשבץ מוח ללא סוכרת.
6. הסיכון לשבץ מוח עולה גם בשלבים טרום סוכרתיים, כאשר ערכי ההמוגלובין המסוכרר גבוהים.
7. יש מקום לזהות את המצבים הטרום סוכרתיים על מנת לעודד את המטופל לשנות את אורח חייו ולהתחיל טיפול אגרסיבי בגורמי סיכון וסקולריים נלווים.
8. הסיכון ללקות בשבץ מוח גבוה יותר כאשר סוכרת מלווה במרכיבים נוספים של הסינדרום המטבולי כמו יתר לחץ דם, השמנה ורמות שומנים גבוהות.
9. יש מקום לאזן בצורה אינטנסיבית גורמי סיכון וסקולריים אחרים בחולי סוכרת על מנת להקטין את הסיכון לשבץ מוח.
10. הטיפול בשבץ מוחי חריף אצל חולי סוכרת זהה לטיפול בחולים ללא סוכרת תוך כדי הקפדה על ערכי סוכר קרובים לנורמה.

סוכרת כמחלה של הזדקנות קוגניטיבית מואצת: הקשר בין סוכרת, דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים

ד"ר טלי צוקרמן-יפה

עם הזדקנות האוכלוסייה, צפויה לעלות השכיחות הן של סוכרת והן של דמנציה. נתונים מהשנים האחרונות תומכים בהשערה כי סוכרת היא מחלה של הזדקנות קוגניטיבית מואצת. לאנשים עם סוכרת יש סיכוי מוגבר להתדרדרות קוגניטיבית מואצת, ליקויים קוגניטיביים ולדמנציה. ניתן להתייחס לליקוים קוגניטיביים כאל סיבוך נוסף מסיבוכי מחלת הסוכרת.

סקירה זו תדון בהיקף הבעיה, תפרט את ההוכחות לקיום קשר בין סוכרת לבין ליקויים קוגניטיביים תרחיב בנושא מנגנונים אפשריים שיכולים להסביר קשר זה, תפרט באשר למידע הקיים על ההשפעה של הטיפולים הניתנים היום בסוכרת על סיבוך זה ולבסוף, תדון במשמעויות הקליניות של קשר זה על הטיפול היומיומי במטופל המבוגר עם סוכרת.

מדוע חשוב הקשר בין ליקויים קוגניטיביים וסוכרת?

האוכלוסייה הולכת ומזדקנת. על פי הערכות שונות הצפי הוא כי עד שנת 2050, אנשים מעל גיל 60 יהוו 25% מאוכלוסית העולם. עם הזדקנות האוכלוסייה צפויה השכיחות של דמנציה לעלות. מחקר מארה"ב העריך כי מספר האנשים הסובלים ממחלת אלצהיימר ישלש עצמו מ-4.5 מיליון בשנת 2000 ל-13.2 מיליון בשנת 2050[1].

את הופעת הדמנציה מקדימה תקופה ארוכה של התדרדרות קוגניטיבית, כך שליקויים קוגניטיביים הם שלב בדרך בין תפקוד קוגניטיבי תקין להופעת דמנציה. השכיחות של ליקויים קוגניטיביים, גם היא צפויה לעלות עם הזדקנות האוכלוסייה. השכיחות של מחלת הסוכרת ובמיוחד סוכרת מסוג 2 צפויה אף היא לעלות עם הזדקנות האוכלוסייה.

נתוני השכיחות הללו, האופי הכרוני הממושך הן של סוכרת והן של דמנציה, הנטל הכלכלי הצפוי לחברה בשילוב עם הקושי בטיפול העצמי (סוכרת היא מחלה מורכבת, בה נזקק המטופל לתפקודים קוגניטיביים תקינים על מנת לטפל במחלתו) והנטל על פרטים ומטפלים, מדגיש מדוע חשוב לנסות ולהבין את הקשר בין שתי פתולוגיות אלו.

נתונים אפידמיולוגים התומכים בקשר בין סוכרת לבין התדרדרות קוגניטיבית מואצת ודמנציה

סוכרת מסוג 2 היא מחלה מטבולית המתאפיינת בהיפרגליקמיה. המחלה נגרמת כתוצאה מחסר יחסי באינסולין (פעילות ו/או יצירה מופחתת) ומתאפיינת בסיכוי מוגבר לסיבוכים כרוניים. סוכרת מסוג 2 היא גורם סיכון למחלות עיניים, כליות, תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. סקירת ספרות שיטתית של מחקרי אורך תצפיתיים (פרוספקטיביים) הראתה כי אנשים עם סוכרת הם גם בעלי סיכון מוגבר להתדרדרות קוגניטיבית מואצת והתפתחות דמנציה. הסקירה כללה מחקרים שמשך המעקב שלהם היה 2-18 שנה וכללה כ-9,000 אנשים. היא הראתה כי אנשים עם סוכרת, בהשוואה לאלה ללא סוכרת: א) חוו התדרדרות קוגניטיבית מואצת. ב) היו פי 1.5 יותר צפויים לחוות התדרדרות קוגניטיבית מואצת. ג) היו פי 1.6 יותר צפויים לפתח דמנציה (תרשים 1)[2]. ייתכן שכמצופה, בהינתן הקשר בין סוכרת לבין תחלואה וגורמי סיכון קרדיווסקולרים שחלק מהקשר תווך על ידי תחלואה קרדיווסקולרית ואכן לאנשים עם סוכרת היה סיכוי של פי 2.2-3.4 לפתח דמנציה וסקולרית[3-6] אך לאנשים עם סוכרת בהשוואה ללא סוכרתיים היה גם סיכוי של פי 1.2-2.3 לפתח דמנציה מסוג אלצהיימר[3-6]. מחקרים פרוספקטיביים עם משך מעקב ארוך יותר מחזקים תצפיות אלו. The Adult Health study עקב אחר אנשים ששרדו את פצצת האטום בהירושימה ונאגאסקי. אחרי 39-34 שנות מעקב

עברו 1,774 משתתפים הערכה לדמנציה. בהשוואה לאלה שלא הייתה להם סוכרת בתחילת המעקב, לאלה עם סוכרת היה סיכוי של פי 1.3 לפתח דמנציה וסקולרית וסיכוי של פי 4.4 לפתח דמנציה מסוג אלצהיימר.
לסיכום: קיים כיום בסיס ידע רחב התומך בטענה כי ליקויים קוגניטיביים נמנים על הסיבוכים ארוכי הטווח של מחלת הסוכרת.

הסברים אפשריים לקשר בין סוכרת לפגיעה קוגניטיבית

קיימים מספר הסברים אפשריים לקשר בין פגיעה קוגניטיבית לסוכרת. ראשית, סוכרת היא גורם סיכון למחלה קרדיווסקולרית וקשורה גם בגורמי סיכון כמו יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, כך שבהחלט ייתכן כי הקשר בין סוכרת לבין ליקויים קוגניטיביים מתווך על ידי מחלה קרדיווסקולרית והדבר מודגש בגיל המבוגר. שנית, דיכאון שכיח יותר באנשים עם סוכרת וקשה לעיתים להבדיל בין דיכאון לבין ליקויים קוגניטיביים. שני אלה יכולים להסביר חלק מהקשר אך במחקרים שתקננו לגורמים אלו הקשר עדיין נשמר[7,8]. לבסוף, ייתכן כי היפרגליקמיה כרונית והפרעות בציר גלוקוז-אינסולין (דיסגליקמיה) תורמים להתפתחות ליקויים קוגניטיביים בחולי סוכרת.

נתונים התומכים בקשר בין היפרגליקמיה כרונית, דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים

נתונים התומכים בהסבר זה נלקחים בעיקר מתוך מחקרי חתך (cross sectional). במחקר חתך של 378 אנשים עם סוכרת ללא דיספונקציה קוגניטיבית, רמות גבוהות יותר של A1c (מדד של איזון גלוקוז כרוני) היו באסוציאציה לציונים נמוכים בשני מבחנים קוגניטיביים[9]. מחקר חתך אחר ב-3,000 אנשים עם סוכרת מסוג 2 (המשתתפים ב-ACCORD-MIND) הדגים יחס הפוך בין התפקוד הקוגניטיבי וערכי A1c לאחר תקנון לגיל, דיכאון, השכלה וכן לתחלואה וגורמי סיכון קארדיווסקולרים, דבר שמחזק את ההשערה כי ערכי הגלוקוז הכרוניים הגבוהים הם גורם סיכון עצמאי לליקויים קוגניטיביים[10].
נתונים באנשים ללא סוכרת מדגימים תמונה דומה. לדוגמה, אנליזה של נתוני הבסיס של ONTARGET-TRANSCEND הראתה כי ב-20,000 אנשים ללא סוכרת רמות גבוהות יותר של ערכי גלוקוז בצום היו באסוציאציה לציון נמוך יותר ב-Mini Mental State Examination, מבחן שבודק תפקודים קוגניטיביים גלובליים[11].
כל הניתוחים המתוארים עד כה היו ממחקרי חתך ולכן, על סמך אלה קשה לקבוע סיבתיות. קיימים מספר מחקרים פרוספקטיביים שהשוו קטגוריות שונות של דיסגליקמיה: סוכרת, מצבים פרה-סוכרתיים (Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance) ונורמוגליקמיה ביחס להתדרדרות הקוגניטיבית שחוו במהלך המעקב. מחקרים אלה הראו כי בחלק מהמבחנים הקוגניטיביים אנשים עם פרה-סוכרת, בהשוואה לנורמוגליקמים היו בעלי סיכון מוגבר להתדרדרות קוגניטיבית מואצת[12,13]. במחקר אחר שנערך בקרב קרוב ל-5,000 נשים, נמצא קשר בין הסינדרום המטבולי והופעה של ליקויים קוגניטיביים במעקב של 4 שנים (1.66 95% CI 1.14, 2.41) מבין המרכיבים של הסינדרום המטבולי להיפרגליקמיה היה את המשקל הגדול ביותר (2.06 95% CI 1.4, 3.04)[14].
מספר מנגנונים מוצעים כמסבירים את הקשר בין דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים. ראשית, ייתכן שחשיפה כרונית של המוח לרמות גבוהות של גלוקוז לכשעצמה מאיצה תהליכים של התדרדרות קוגניטיבית. פתולוגיה של אנשים שנפטרו ממחלת אלצהיימר הדגימה אכן תוצרי אוקסידציה הקשורים בהיפרגליקמיה. מחקר אחר שהתפרסם לאחרונה הראה כי באנשים מבוגרים ערכים גבוהים יותר של גלוקוז בצום היו באסוציאציה לתפקוד ירוד של Dentate gyrus איזור במוח שקשור בזיכרון[15]. שנית, ייתכן שדיסרגולציה של הציר Hypothalamic-pituitary-adrenal עם עלייה כרונית ברמות גלוקוקורטיקואידים גורמת לדיסגליקמיה מחד וללקויים קוגניטיביים מאידך[24-27]. שלישית, ייתכן ומחלה מיקרווסקולרית היא האחראית לקשר בין דיסגליקמיה לבין ליקויים קוגניטיביים. מחלה מיקרווסקולרית מוחמרת על ידי היפרגליקמיה כרונית, באנשים עם סוכרת היא גורמת לפתולוגיה בעין ובמערכת העצבים הפריפרית. ייתכן ומחלה מיקרווסקולרית מתרחשת גם במוח וגורמת לליקויים קוגניטיביים. תומכת בכך מטא-אנליזה שסיכמה כי קיימות עדות לקשר חיובי בין הפרעות מיקרווסקולריות רטינה וליקויים קוגניטיביים[16].
לבסוף, ייתכן כי דיסגליקמיה משמעה חסר יחסי באינסולין בשל ייצור מופחת או פעילות ירודה ("תנגודת") של אינסולין. קיימים קולטנים רבים לאינסולין במוח. לחלק תפקיד בהעברת גלוקוז אך לרבים ככל הנראה תפקיד בתהליכים קוגניטיביים[17]. מספר תצפיות מחשידות כי התדרדרות קוגניטיבית היא תולדה של פעילות ירודה של אינסולין במוח: א) לאנשים עם מחלת אלצהיימר גלוקורגולוציה פחות יעילה, רמות אינסולין נמוכות בנוזל השדרה ורמות גבוהות בדם בהשוואה למבוגרים בני אותו גיל. ב) חשיפה של אנשים עם אלצהיימר למצב היפראינסולינימי אאוגליקמי שיפר

תפקודים קוגניטיביים בעוד שמצב היפרגליקמי אאואינסלינימי לא גרם לתגובה כזו[18].

השפעת הטיפולים המוכרים לסוכרת על ליקויים קוגניטיביים הקשורים בסוכרת

אחד האתגרים בלמצוא טיפול לליקויים קוגניטיביים הקשורים בסוכרת הוא להגדיר את התוצא אותו אנו בודקים במחקרי התערבות של טיפולים לסוכרת. אחת האפשריות היא להגדיר "דמנציה" כתוצא. הבעיה עם הגדרה זו היא כי באוכלוסייה צעירה שכיחות הדמנציה מאוד נמוכה ונדרשים שנות מעקב מרובות או גודל מדגם עצום על מנת להראות הבדל בין שתי הקבוצות. אפשרות אחרת היא לבחון את קצב ההתדרדרות הקוגניטיבית או את אחוז האנשים שהם Cognitive maintainers. הבעיה היא כמובן לבחור את הכלים המתאימים ביותר לצורך הזה. אפשרות שלישית היא לבחון סמנים כמו נפח מוח. לבסוף, ייתכן כמובן שהכלי האופטימלי הוא זה שבוחן את יכולות הטיפול העצמי בסוכרת כמדד תפקודי -קוגניטיבי.

אין ספק כי כל התחום יוכל להתקדם בצורה ניכרת אם יהיה קונסנזוס לגבי הכלים בהם רצוי לעשות שימוש וכי יותר ממחקרי התערבות בסוכרת יכילו הערכה קוגניטיבית.

להלן תיאור הידוע לנו על ההשפעה של הטיפולים הקיימים בסוכרת ועל ליקויים קוגניטיביים.

איזון סוכר

מחקר ה-ACCORD MIND ניסה לענות על שאלה זו בהקשר לאיזון קפדני של רמות הסוכר. משך המעקב היה אמור להיות 40 חודש אך בשל ההפסקה המוקדמת של המחקר, רק עבור מיעוט מהמטופלים נמשך המעקב במשך תקופה זו. במעקב המוגבל הנ"ל, תוך שימוש ב-4 מבחנים קוגניטיביים ביניהם ה-DSS וה-MMSE שתוארו, לא נצפה הבדל מובהק בין הקבוצות בשינוי בתפקוד הקונטיבי ששתי הקבוצות חוו. לעומת זאת, בתת קבוצה בה בוצע MRI מוח דווח כי הירידה בנפחי המוח בקרב אלה שטופלו בצורה אינטנסיבית הייתה קטנה מהירידה בנפחי המוח שחוו אנשים בקבוצה שטופלה בצורה סטנדרטית[19]. תוצאות אלו מרמזות כי יתכן שלטיפול האינטנסיבי יש תפקיד בהאטת ההתדרדרות הקוגניטיבית אך נדרשים מחקרים נוספים כדי לאמת השערה זו. מחקר ה-ADVANCE אף הוא כלל חלק קוגניטיבי אך קצב ההתדרדרות הקוגניטיבי נמדד בעזרת כלי אחד בלבד, MMSE. לאורך 6.5 שנות המעקב של המחקר לא נצפה הבדל בין שתי הקבוצות[20].

GLP agonists

המידע לגבי קבוצה זו בא בעיקר ממחקר מעבדתי. רצפטורים ל-GLP נמצאים באיזורי מוח רבים הקשורים ללמידה ולזכרון ולא קשורים לבקרה מטבולית. ניתן למצוא רצפטורים אלו גם על תאי גליה. עכברי מעבדה שעברו knockout ברצפטורים ל-GLP היו בעלי ליקויים בזיכרון והליקויים הללו היו הפיכים לאחר החזרה של הרצפטור ל-GLP-1. תמיכה לכך מגיעה גם ממחקרים המראים כי עכברים עם ביטוי ביתר של GLP-1 בהיפוקמפוס הראו שיפור ביכולות הלמידה והזכרון[21,22,23]. ידוע כי אנלוגים של GLP יכולים לחצות את ה-BBB. בחיות דיסמטבוליות וכן במודלים של מחלת אלצהיימר, מתן של אנלוגים של GLP גרם לשיפור ביכולות הקוגניטיביות[24,25-28].

למיטב ידיעתי טרם פורסמו מחקרים על ההשפעה של קבוצה זו של תרופות בבני אדם. יש מספר מחקרים קלינים באנשים עם אלצהיימר ופרה-דמנציה (MCI) שמתבצעים כעת בעולם[29]. לשאלה מה תהיה ההשפעה של קבוצה זו של תרופות על ליקויים קוניגטיביים באנשים עם סוכרת, אין עדיין תשובה.

אינסולין

קיימים רצפטורים רבים לאינסולין במוח והם מפוזרים באיזורים שלאו דווקא קשור לפונקציות מטבוליות. כמו כן מצויים רצפטורים לאינסולין ב-BBB[30,31]. לקסקדת השפעול של רצפטור האינסולין יש תפקיד בשמירה על הסינפסות וכן ביצירת דנטריטים[32,33]. בניגוד לתפקידו בפריפריה, ככל הנראה במוח יש לאינסולין תפקיד במודיפיקציה של יכולות קוגניטיביות ובוויסות האכלה[30,33-37].

בניגוד לאנלוגים ל-GLP, עבור אינסולין יש מידע ממחקרים בבני אדם. נעשו עד כה מספר מחקרים קצרים של סוג של אינסולין שחודר את המוח באופן סלקטיבי intra nasal insulin[38]. תוצאות של 4 חודשים של מעקב אחר אנשים עם אלצהיימר ל-MCI שטופלו באינסולין אינטרה-נזאלי הראתה שיפור ביכולות זכרון עם שיפור ביכולות תפקודיות[39]. אם כך, קיימות הוכחות לכך שלאינסולין יש תפקיד מגן מבחינה קוגניטיבית. לגבי ההשפעה של טיפול ארוך טווח באנשים עם סוכרת, עד לאחרונה לא הייתה תשובה, שכן לצד המידע המצטבר על התפקיד האפשרי המגן של אינסולין

ידוע כי אינסולין גורם להיפוגליקמיה ולא ברור מהי ההשפעה של היפוגליקמיה על התפקוד הקוגניטיבי. ההשפעה של אינסולין בזאלי מסוג גלארגין (לנטוס) על קצב ההתדרדרות הקוניגטיבי ועל הסיכוי לדמנציה נבדק בחלק הקוגניטיבי של מחקר ה-ORIGIN.

מחקר ה-ORIGIN היה מחקר של 12,500 אנשים מכל העולם שבדק את ההשפעה של מתן של אינסולין גלארגין (לנטוס) להשגת נורמוגליקמיה מול טיפול סטנדרטי וכן את ההשפעה של מתן של אומגה 3 מול פלצבו בקרב אנשים עם סוכרת התחלתית ועם פרה סוכרת על הסיכון לארועים קרדיווסקולרים עם משך מעקב של 6.2 שנים. כחלק מתת-המחקר הקוגניטיבי הועברו 2 מבחנים קוגניטיביים 4 פעמים לאורך שנות המעקב וכן נבדק הסיכוי לדמנציה. באוכלוסייה יחסית צעירה זו לטיפול באינסולין גלארגין היה אפקט ניטרלי על קצב ההתדרדרות הקוגניטיבי ועל הארעות של דמנציה (11.3% בקבוצה שטופלה בגלארגין, 12.2% בקבוצה שטופלה בטיפול הסטנדרטי, p=0.065). ממצא מעניין היה כי בקבוצה עם פרה סוכרת אלו שטופלו באינסולין גלארגין בהשוואה לאלו שטופלן באופן סטנדרטי חוו קצב ירידה מואט בתפקוד הקוגניטיבי לאורך 6.5 שנות המעקב כפי שנמדד על ידי ה-MMSE. פרסום תוצאות אלו מהווה נקודת ציון בתובנה שלנו את הליקויים הקוגניטיביים באנשים עם סוכרת, שכן זהו המחקר הראשון שבחן את ההשפעה של אחד הטיפולים החשובים בסוכרת (אינסולין - במקרה זה לנטוס) על ליקויים קוגניטיביים והצליח להראות כי טיפול זה הוא בטוח מבחינת קוגניטיבית וייתכן אפילו כי באוכלוסייה מבוגרת יותר יהיה בעל השפעה מטיבה[40].

ההשפעה של שינוי באורח החיים על ליקויים קוגניטיביים באנשים עם סוכרת

פעילות גופנית היא אחת ההתערבויות היחידות שלגביה קיימות הוכחות כי מאטה את קצב הירידה הקוגניטיבי שנצפה עם הגיל. בסקירת ספרות שיטתית של הקוקרן נמצא כי בקרב מטופלים מעל גיל 50 פעילות אירובית האטה את קצב ההתדרדרות הקוגניטיבי בתחומים הבאים: מהירות עיבוד, ריכוז ויכולות מוטוריות קוגניטיביות[41]. ייתכן כי השילוב של אימון פיסי עם אימון קוגניטיבי יהיה בעל השפעות עוד יותר מיטבות. כך במחקר רנדומלי מבוקר שנערך בקרב אנשים מעל גיל 70 אימון של cyber cycling שכלל רכיבה על אופנים + גירוי קוגניטיבי (תחרות, נוף מאתגר תוך שימוש במציאות מדומה) לעומת רכיבה על אופנים ללא גירוי קוגניטיבי הייתה קשורה בירידה של 23% בסיכוי לפרה דמנציה עם שיפור משמעותי ביכולות ניהוליות והשיפור שנצפה בחולי סוכרת היה גדול יותר[42].

משמעות הקשר בין סוכרת לליקויים קוגניטיביים על הטיפול בחולה הסוכרתי

לקשר בין סוכרת לליקוים קוגניטיביים יש משמעויות טיפוליות רבות. שתי שאלות חשובות שמתעוררות הן: 1) האם עלינו לבצע סינון לליקויים קוגניטיביים באנשים מבוגרים עם סוכרת שכן קיימות הוכחות לכך שליקויים קוגניטיביים יכולים לחבל ביכולות הטיפול העצמי של האדם המבוגר עם סוכרת ו-2) האם כפי שאנו עוקבים אחר סימנים פרה קליניים של סיבוכי הסוכרת במטרה לעצור את המשך ההתדרדרות שלהם (כמו בעיניים) האם רצוי היה שכחלק מהמעקב הרוטיני אחר האדם המבוגר עם סוכרת תתבצע הערכה קוגניטיבית שיגרתית?

האם עלינו לבצע סינון לליקויים קוגניטיביים באנשים מבוגרים עם סוכרת?

שאלה חשובה בעידן בו אוכלוסית האנשים מעל גיל 65 הולכת ומתרבה היא האם יש לבצע סינון (screening) לליקויים קוגניטיביים באנשים עם סוכרת מעל גיל 60. במחקר פיילוט שביצענו בשני מרכזים בארץ הסתבר כי 2% מהמטופלים עם סוכרת מעל גיל 60 שנחשבו על ידי הצוות המטפל שלהם ככשירים קוגניטיבית, סבלו למעשה מלקות קוגניטיבית משמעותית שהצריכה הפניה למרפאת זיכרון. אך גם לקות קוגניטיבית בדרגות פחותות חשובה לגילוי בטיפול באדם עם סוכרת. סוכרת היא מחלה שדורשת מרכיבים רבים של טיפול עצמי והטיפול בה הוא מורכב. טיפול נכון במחלה דורש הבנה של משמעות התזונה, הפעילות הגופנית, מצבי דחק והטיפול התרופתי על מאזן הסוכר. כיוון שרמות הסוכר בגופנו דינמיות לצורך איזון רמות הסוכר בצורה מיטבית בסביבה משתנה (קרי איזון טוב של רמות הסוכר תוך הימנעות מאירועי היפוגליקמיה חמורה) נדרשת הבנה של המחלה ויכולות קוגניטיביות: יכולת קליטה והבנה של המצב, זיכרון אינטגרציה ועיבוד. אכן נתונים מתוך שני המחקרים הרנדומלים המבוקרים הגדולים שבוצעו בשנים האחרונות, ACCORD ו-ADVANCE תומכים בכך שסינון לליקויים קוגניטיביים הוא חשוב שכן יסייע למטפל להחליט על יעדי האיזון וכן על הטיפול המתאים. במחקר ה-ADVANCE ביצעו משתתפי המחקר בתחילת המחקר מבחן קוגניטיבי בשם MMSE (Mini Mental State Examination) - מבחן קוגניטיבי שבודק יכולות קוגניטיביות כלליות והינו רגיש וספציפי לזיהוי של דמנציה (בציון של פחות מ-24) אך פחות רגיש לזיהוי של לקות קוגניטיבית בדרגות פחותות. דווח כי אנשים עם MMSE מתחת ל-24 היו בעלי סיכון מוגבר בצורה משמעותית לחוות אירוע של היפוגליקמיה חמורה שהצריכה

אשפוז[43]. במחקר ה-ACCORD MIND נבדקו תפקודים קוגניטיביים בקרב כ-3,000 ממשתתפי המחקר מעל גיל 55. במחקר זה נעשה שימוש בין היתר ב-Digit Symbol Substitution Test, מבחן שיכול להבדיל בין אנשים בספקטרום שנחשב תקין קוגניטיבית. ציון ה-DSS של כל אוכלוסית המחקר חולק לשלישונים. במעקב של 3.5 שנים חוו אלה בשלישון התחתון פי 2 יותר אירועי היפוגליקמיה מאשר אלה שבשלישון האמצעי או העליון[44].

לסיכום: קיימות הוכחות לכך שהתפקוד הקוגניטיבי יכול להשפיע על יכולות הטיפול העצמי של האדם המבוגר עם סוכרת. בשנים האחרונות יצאו מספר גופים מקצועיים בקוים מנחים לטיפול בסוכרת בגיל המבוגר על פיהם יש המלצה חד משמעית לבצע הערכה קוגניטיבית בכל אדם מבוגר עם סוכרת[45]. האם עלינו לבצע ניטור תקופתי של היכולות הקוגניטיביות של האדם המבוגר עם סוכרת במטרה לזהות שלבים פרה קלינים של המחלה?

בהנתן שליקויים קוגניטיביים הם סיבוך נוסף של מחלת הסוכרת, האם עלינו לבצע ניטור של סיבוך זה (כפי שאנו מבצעים את הבדיקה השנתית בעיניים על מנת לזהות את השלבים הפרה קלינים של הרטינופתיה סוכרתית)?

במרכז הרפואי שיבא החליטו להרים את הכפפה ולהקים מרכז ייחודי במינו בארץ ואף בעולם: המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר (The center for Successful Aging with Diabetes). במרכז מבוצעים ימי הערכה הוליסטיים מתוך הבנה כי תיפקוד קוגניטיבי הוא רק אחד מהמרכיבים בשמירה על תיפקוד ועצמאות בגיל המבוגר. זאת לצד הוכחות כי לאנשים מבוגרים עם סוכרת יש יותר מגבלות תפקודיות, יותר ירידה ביכולות הפיסיות ואיבוד מוגבר של מסת שריר.

במרכז מועסק צוות רב מקצועי הכולל רופאה, נוירו פסיכולוגית, פיזיותרפיסטית, מרפאה בעיסוק ותזונאית. חולי סוכרת מגיל שישים ומעלה מוזמנים ליום הערכה מקיף, במהלכו עובר המטופל בדיקה רפואית ובדיקה על ידי נוירופסיכולוג בה מבוצעת הערכה קוגניטיבית מקיפה המספקת תמונת מצב על תפקודי החשיבה של האדם-ריכוז, זיכרון, יכולות ניהוליות, למידה ופתרון בעיות וכן מעריכה את מצבו הנפשי ואיכות חייו. פיזיותרפיסטית ומרפאה בעיסוק בודקות את ההיבטים השונים של תפקוד האדם ביום יום לרבות הכוח הפיזי, שיווי המשקל והסיבולת, וכן נבדקים אספקטים של תזונה ומידת התאמתם של הרגלי האכילה לדרישות הטיפול.

בסוף יום ההערכה יוצא כל אדם עם מדידת בסיס בכל התחומים הללו שתאפשר במעקב (אחרי מספר שנים) לזהות את אלו שמתדרדרים בקצוב מואץ ועל כן רצו לטפל בהם על מנת למנוע המשך התדרדרות.

כבר בפגישה הראשונה עם הצוות מהווה ההבדל הנצפה ביכולות השונות של האדם בתחומים שנבדקים את הבסיס להמלצות טיפוליות אינטגרטיביות הלוקחות בחשבון את מצבו הקוגניטיבי, הפיסי והתפקודי של האדם המבוגר עם סוכרת עם המלצות בתחום הטיפול בסוכרת, בתחום השיקום הקוגניטיבי הפעילות הפיסי והתפקודית.

סיכום

לאן חשוב שנתקדם מכאן? ליקויים קוגניטיביים הם, אפוא, סיבוך נוסף של מחלת הסוכרת. יש כיום בידינו מידע מועט על הבטיחות הקוגניטיבית של הטיפולים שאנו נותנים בסוכרת. לגבי איזון סוכר, החלק הקוגניטיבי של מחקר ה-ACCORD הראה כי לאיזון סוכר אינטנסיבי הייתה השפעה ניטרלית על קצב ההתדרדרות הקוגניטיבית עם קצב ירידה מואט בנפח המוח בקרב אלו שטופלו אינטנסיבית לעומת אלו שטופלו בצורה סטנדרטית. מחקר ה-ORIGIN הראה כי אינסולין גלארגין (לנטוס) הוא בטוח מבחינה קוגניטיבית באוכלוסייה היחסית צעירה שנבחנה, וייתכן שבמעקב ארוך טווח או באוכלוסייה מבוגרת יותר אף יהיה בעל השפעות מיטביות. אין ספק כי כל התחום החשוב הנ"ל יוכל להתקדם בצורה משמעותית אם מחקרים קליניים נוספים המבוצעים היום בתחום הסוכרת יכילו הערכה קוגניטיבית.

מבחינה קלינית, בבואנו להעריך את המטופל המבוגר עם סוכרת יש להעריך גם את התיפקוד הקוגניטיבי. סוכרת היא מחלה שדורשת תהליכים סבוכים של טיפול עצמי וליקויים קוגניטיביים עלולים לחבל ביכולת זו ועל כן חשוב לבצע סינון ללקויים קוגניטיביים. מעבר לכך הדרך להאט את קצב ההתדרדרות הקוגניטיבי הוא לבצע ניטור תקופתי של היכולות הקוגניטיביות במטרה לזהות שלבים פרה קלינים (כמו בעיניים) קרי את אלו שאצלהם קצב ההתדרדרות הוא מואץ . במכון האנדוקריני בבית חולים שיבא הוקם לאחרונה המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר בו נערכת הערכה אינטגרטיבית אשר כוללת בין היתר הערכה קוגניטיבית נרחבת. חשוב כי מרכזים דמוי זה יוקמו במקומות נוספים בארץ ובעולם.

מקרה לדוגמה: המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר

חנה (שם בדוי), פנסיונרית בת 72, הסובלת מסוכרת רבת שנים הגיעה למרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר במכון האנדוקריני בבית החולים שיבא בכדי לעבור יום הערכה, מעין "בדיקת סקר" המיועדת לאנשים עם סוכרת. במשך חמש שעות עברה חנה בדיקות אצל רופאה מומחית, נוירופסיכולוגית, פיזיותרפיסטית, תזונאית ומרפאה בעיסוק ולאחר מספר

שבועות הוזמנה לפגישת משוב שבה נפרסו בפניה תוצאות האבחון. הסוכרת של חנה נמצאה לא מאוזנת עם ערכי סוכר גבוהים במשך רוב שעות היום ובבדיקת ויברציה נמצאה ירידה בתחושת גפיים תחתונות. מההערכה התזונתית עלה כי למרות שחנה מקפידה על מספר קלוריות מתאים ואינה סובלת מעודף משקל, רוב התזונה שלה מורכבת מפחמימות. כמו כן היא אינה מבצעת פעילות גופנית, זאת למרות שסדר היום שלה אקטיבי וכולל משפחה תומכת, חיי חברה ותחומי עניין. מוקד הקושי נמצא דווקא בתחום הנפשי. מהשאלונים עלה כי חנה סובלת מדיכאון ובשיחה עמה התברר שחוותה לאחרונה משבר לאחר מחלה חמורה של אחד מילדיה. היא סובלת מקשיי שינה ומצב רוח ירוד. האבחון הקוגניטיבי הצביע על קשיי קשב וריכוז עם קושי מיוחד במטלות מונוטוניות שאינן מאתגרות אותה. בדיון שהתקיים בצוות לאחר הבדיקה עלה הרושם כי חנה הגיעה בדקה ה-90 כשמצבה עדיין תקין, אך הרזרבות הגופניות והקוגניטיביות שלה כל כך נמוכות שכל אירוע או מצב חריג כגון פצע או מחלת השפעת עלול להתחיל מעגל של התדרדרות והתפתחות סיבוכים. שיחת המשוב התמקדה בניתוח השילוב שבין הקשיים השונים שעלו ביום ההערכה, ובחנה אתה קשר בין מצבה הנפשי, לרמת הפעילות הגופנית ולאיזון הסוכרת. כמו כן, קשיי הריכוז והקשב קושרו לחוסר בכוחות נפשיים ולקושי להתמיד בטיפול בסוכרת שהוא מונוטוני באופיו, נעשה בלי פיקוח חיצוני ומצריך שינוי בהרגלי חיים והקרבה - כמו ויתור על מאכלים אהובים, או השקעת זמן בהכנת אוכל מתאים. ההמלצות, כמו האבחון, היו אף הן משולבות וכללו ניטור יותר קפדני של רמות הסוכר כדי לבדוק האם הבעיה היא ברמות הסוכר שלפני האוכל (Fasting glucose) או שאחריו (Postprandial glucose) והתאמת תוספת לטיפול תרופתי בהתאם - אינסולין בזאלי או תרופות מקבוצת ה-GLP. בתחום הפעילות הגופנית, הומלץ על פעילות קבוצתית (בניגוד לפרטנית) כדי להעלות מוטיבציה ואותרו עמה מקומות רלוונטיים הקרובים לביתה לפעילות זו. כמו כן הומלץ על טיפול נפשי והערכה פסיכיאטרית להקלה בסימפטומים הנפשיים. נקבע כי יבוצע מעקב טלפוני אחת לשלושה חודשים, לעידוד ובדיקת יישום המלצות הטיפול.

בתגובת למשוב אמרה חנה שהחוויה של יום האבחון והמשוב הייתה משמעותית ביותר עבורה. כאדם מבוגר הסובל ממחלה כרונית, היא מתקשה לרוץ מרופא לרופא ומבדיקה לבדיקה והעובדה שכל הבדיקות רוכזו תחת קורת גג אחת וביום אחד הקלו עליה מאוד ואפשרו לה לא לוותר. התקשורת בין הבודקים השונים שהתבצעה הן ביום האבחון והן בדיון להמלצות נתנו לה הרגשה שרואים אותה כאדם שלם עם גוף ורגשות וההמלצות אף הן "מדברות" אחת עם השנייה. בעקבות יום הערכה ביצעה חנה שינויים משמעותים באורח החיים היא נרשמה למועדון ספורט בו היא נפגשת עם חברות, מבצעת שם פעילות אירובית וכן אימוני כוח מדי יום. היא פנתה לעזרה נפשית וכן למרפאת שינה עם שיפור ניכר בתחושתה ושיפור באיזון הסוכר.

ד"ר טלי צוקרמן-יפה, רופאה אחראית, המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר המכון האנדוקריני, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר והמחלקה לאפידמיולוגיה, אוניברסיטת תל-אביב

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA: Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census.[see comment]. Archives of Neurology 60(8):1119-22, 2003
2. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD: Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia 48:2460-2469, 2005
3. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology 45(6):1161-8, 1995
4. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. American Journal of Epidemiology 154(7):635-41, 2001
5. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I: Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 14(2):77-83, 2002
6. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Honolulu-Asia AS: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes 51(4):1256-62, 2002
7. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR: Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group.[see comment]. Archives of Internal Medicine 160(2):174-80, 2000
8. Logroscino G, Kang JH, Grodstein F: Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. BMJ 328(7439):548, 2004
9. Shorr RI, de RN, Resnick HE, Yaffe K, Somes GW, Kanaya AM, Simonsick EM, Newman AB, Harris TB: Glycemia and cognitive function in older adults using glucose-lowering drugs. Journal of Nutrition, Health & Aging 10(4):297-301, 2006 Jul-Aug297-301, 2006
10. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ: Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and

other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. Diabetes Care 32:221-226, 2009
11. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Anderson C, Zhao F, Sleight P, Hilbrich L, Jackson SH, Yusuf S, Teo K: Glucose intolerance and diabetes as risk factors for cognitive impairment in people at high cardiovascular risk: Results from the ONTARGET/TRANSCEND Research Programme. Diabetes Res Clin Pract 2009
12. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K: Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. Archives of Internal Medicine 164(12):1327-33, 2004
13. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz BA, Barrett-Connor E, Krueger K: Diabetes impaired fasting glucose and development of cognitive impairment in older women. Neurology 63:658-663, 2004
14. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA: The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. Arch Neurol 66:324-328, 2009
15. Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, Ferrazzano P, Pichiule P, Yoshita M, Brown T, DeCarli C, Barnes CA, Mayeux R, Vannucci SJ, Small SA: The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. Ann Neurol 64:698-706, 2008
16. Ding J, Patton N, Deary IJ, Strachan MW, Fowkes FG, Mitchell RJ, Price JF: Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review. Br J Ophthalmol 92:1017-1025, 2008
17. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH: Ageing and diabetes: implications for brain function. [Review] [171 refs]. European Journal of Pharmacology 441(1-2):1-14, 2002
18. Watson G.S, Craft S.: Modulation of memory by insulin and glucose: neurpsychological observations in Alzeimer's disease. European Journal of Pharacology 490:97-113, 2004
19. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN: Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. Lancet Neurol 10:969-977, 2011
20. Patel A, Macmahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2560-2572, 2008
21. Perry TA, Greig NH: A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. Curr Drug Targets 5:565-571, 2004
22. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN: Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. Nat Med 9:1173-1179, 2003
23. Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C: Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. J Neurosci Res 89:481-489, 2011
24. Porter DW, Kerr BD, Flatt PR, Holscher C, Gault VA: Four weeks administration of Liraglutide improves memory and learning as well as glycaemic control in mice with high fat dietary-induced obesity and insulin resistance. Diabetes Obes Metab 12:891-899, 2010
25. Porter D, Faivre E, Flatt PR, Holscher C, Gault VA: Actions of incretin metabolites on locomotor activity, cognitive function and in vivo hippocampal synaptic plasticity in high fat fed mice. Peptides 35:1-8, 2012
26. Lennox R, Porter DW, Flatt PR, Gault VA: (Val(8))GLP-1-Glu-PAL: a GLP-1 agonist that improves hippocampal neurogenesis, glucose homeostasis, and beta-cell function in high-fat-fed mice. ChemMedChem 8:595-602, 2013
27. Huang HJ, Chen YH, Liang KC, Jheng YS, Jhao JJ, Su MT, Lee-Chen GJ, Hsieh-Li HM: Exendin-4 protected against cognitive dysfunction in hyperglycemic mice receiving an intrahippocampal lipopolysaccharide injection. PLoS One 7:e39656, 2012
28. McClean PL, Parthsarathy V, Faivre E, Holscher C: The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 31:6587-6594, 2011
29. Egefjord L, Gejl M, Moller A, Braendgaard H, Gottrup H, Antropova O, Moller N, Poulsen HE, Gjedde A, Brock B, Rungby J: Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer s disease - protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. Dan Med J 59:A4519, 2012
30. Havrankova J, Roth J, Brownstein M: Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. Nature 272:827-829, 1978
31. Unger JW, Livingston JN, Moss AM: Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. Prog Neurobiol 36:343-362, 1991
32. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL: Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. Eur J Pharmacol 490:71-81, 2004
33. Banks WA, Owen JB, Erickson MA: Insulin in the brain: there and back again. Pharmacol Ther 136:82-93, 2012
34. Banks WA: The source of cerebral insulin. Eur J Pharmacol 490:5-12, 2004
35. Carro E, Torres-Aleman I: The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. [Review] [68 refs]. European Journal of Pharmacology 490(1-3):127-33, 2004
36. de la Monte SM, Wands JR: Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. J Diabetes Sci Technol 2:1101-1113, 2008
37. Sabayan B, Foroughinia F: Role of insulin metabolism disturbances in the development of Alzheimer disease: mini review. Am J Alzheimers Dis Other Demen 23:192-199, 2008
38. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T: Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 97:366-376, 2012
39. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B: Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. Arch Neurol 69:29-38, 2012
40. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, Dyal L, Hancu N, Hildebrandt P, Lanas F, Lewis BS, Marre M, Yale JF, Yusuf S, Gerstein HC: Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2:562-572, 2014
41. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L: Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database Syst RevCD005381, 2008

42. nderson-Hanley C, Arciero PJ, Westen SC, Nimon J, Zimmerman E: Neuropsychological benefits of stationary bike exercise and a cybercycle exergame for older adults with diabetes: an exploratory analysis. J Diabetes Sci Technol 6:849-857, 2012
43. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hamet P, Heller SR, Lisheng L, Macmahon S, Mancia G, Neal B, Pan CY, Patel A, Poulter N, Travert F, Woodward M: Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Diabetologia 52:2328-2336, 2009
44. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, Seaquist ER, Ismail-Beigi F, Sullivan MD, Lovato LC, Bergenstal RM, Gerstein HC: Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care 35:787-793, 2012
45. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, Bourdel-Marchasson I, Vischer U, Woo J, Chapman I, Dunning T, Meneilly G, Rodriguez-Saldana J, Gutierrez Robledo LM, Cukierman-Yaffe T, Gadsby R, Schernthaner G, Lorig K: Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc 13:497-502, 2012
46. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN: Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. Lancet Neurol 10:969-977, 2011

חשוב לזכור – הקשר בין סוכרת, דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים

- סוכרת היא מחלה של הזדקנות קוגניטיבית מואצת. סוכרת מהווה גורם סיכון לדמנציה, ליקויים קוגניטיביים והתדרדרות קוגניטיבית מואצת.
- ניתן להתייחס לליקויים קוגניטיביים כסיבוך נוסף של מחלת הסוכרת.
- קיימות עדויות לכך שלדיסגלקימיה יש תפקיד משמעותי בקשר בין סוכרת לליקויים קוגניטיביים.
- לאור העובדה שאחוז האנשים עם סוכרת מעל גיל 60 הוא גבוה ונמצא במגמת עלייה, חשוב להבין אלו מהטיפולים הניתנים לסוכרת הם "בטוחים מבחינה קוגניטיבית".
- יש עדויות ממחקרים קליניים כי איזון סוכר אינטנסיבי "בטוח מבחינה קוגניטיבית".
- יש עדויות כי טיפול באינסולין בזאלי מסוג גלארגין "בטוח מבחינה קוגניטיבית".
- קיימת חשיבות בגיל המבוגר לסינון ומעקב אחר תיפקודים קוגניטביים.
- במכון האנדוקריני במרכז הרפואי שיבא פועל המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר שעוסק, בין היתר, בהערכה קוגניטיבית מקיפה.

סוכרת ודיכאון

ד"ר סבטלנה וינוקור, יעל איל

סוכרת ודיכאון נוטים להופיע ככפל תחלואה[1]. מחקרים רבים תומכים בקשר זה[2]. חולים סוכרתיים נמצאים בסיכון גבוה לסבול מדיכאון בהשוואה ללא סוכרתיים[3].

שיעור החולים הסוכרתיים 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% מהסוכרתיים נמצאים בדיכאון קשה.

סוכרתיים בדיכאון נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח סיבוכי סוכרת. הם עלולים לסבול ממספר רב יותר של סיבוכים, ובחומרה רבה יותר[3,4]. הסיכון לתמותה הוא פי 1.5[4].

רב המחקרים מתייחסים לחולים מבוגרים עם סוכרת מסוג 2. מחקר מגרמניה מ-2014 מצביע על צורך דחוף לטפל בדיכאון גם בצעירים הסובלים מסוכרת מסוג 1[4].

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 בסוכרתיים[1].

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, ניתורי סוכר, לקיחת תרופות)[5], וסובלים משינויים ביוכימיים הקשורים לדיכאון (עלייה בהפרשת קורטיזול ותהליכים דלקתיים), התורמים להתפתחות סוכרת. קשר זה מודגם באופן עקבי ויציב בספרות[6].

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.

טיפול בצוות רב מקצועי שמנהל בו זמנית את הטיפול בסוכרת והטיפול בדיכאון הוא היעיל ביותר בשיפור האיזון של חולי סוכרת הסובלים מדיכאון[11].

גורמי סיכון לדיכאון בסוכרת

1. דיכאון שכיח יותר בנשים.
2. גיל מבוגר ו/או במתבגרים.
3. עודף משקל.
4. עישון.
5. שימוש באלכוהול.
6. הרגלי חיים.
7. מצב סוציו-אקונומי.
8. מערכת תמיכתית מצומצמת.
9. אירועי חיים שליליים.
10. מחלות גופניות נוספות.
11. דיכאונות בעבר ומחלות פסיכיאטריות נוספות.
12. 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. למשל, סוכרת עלולה לפגוע באיכות חיים הקשורה לבריאות וכך לתרום להופעת דיכאון[12].

כמו כן, סוכרת מגבירה סיכון לכאב ולפגיעה בתפקוד, התורמים באופן עצמאי להסבר הדיכאון בסוכרתיים[13].
מחקרים מראים שרק 25%-50% מהסוכרתיים 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 סוכרת[13]. אחת ממטרות הניטור היא מניעת החמרת הדיכאון וסיבוכי הסוכרת[13].

מאפייני הדיכאון

1. ירידה במצב רוח
2. חוסר עניין והנאה מרוב הפעילויות והעיסוקים
3. שינוי בתיאבון
4. הפרעות שינה
5. אי שקט או האטה פסיכו-מוטורית
6. אפאתיה
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

במתבגרים:
לעיתים התמונה לא 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: PHQ-9, CES-D, 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 מהפרעת הסתגלות לאירועי חיים, יכולים להפיק תועלת מטיפול פסיכולוגי (לדוגמה, טיפול קוגניטיבי התנהגותי קצר טווח).
חולים עם היסטוריה של מחלה דיכאונית מג'ורית זקוקים לטיפול משולב תרופתי ופסיכולוגי.
חולים בעלי תחלואה פסיכיאטרית כפולה כגון: 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 CBT - טיפול קוגניטיבי התנהגותי 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.
מרקוביץ וחבריה[15] פרסמו ב-2011 מטא-אנליזה של 17 מחקרים הבודקים יעילות של טיפול בדיכאון בסוכרתיים. במחקרים נמצא שציוני דיכאון אצל סוכרתיים 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 להכליל רק מטופלים דיכאוניים עם שליטה גרועה על הסוכרת, וכן חשוב לבדוק השפעת CBT גם על ההיענות לטיפול, כמשפיעה על איזון גליקמי.
ההתערבויות צריכות להגדיר כמשתני מטרה גם מחשבות שליליות כלפי הסוכרת וכלפי הטיפול בסוכרת וגם סביב היענות לטיפול, בנוסף למחשבות של דיכאון.
CBT לשיפור ההיענות לטיפול בסוכרת תורם לירידה ברמת ההמוגלובין המסוכרר. נמצאה ירידה של 0.76% (!) ברמות HbA1c[16].
התערבויות מניעתיות בסוכרת ובדיכאון מחייבות טיפול משולב הכולל טכניקות של CBT ולא רק התערבות חינוכית a16.

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[18].

קיימות מספר קבוצות פרמקולוגיות של תכשירים נוגדי דיכאון:

1) הטריציקלים "הדור 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 מהדור 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. עם זאת עדיין יש שימוש בהן לטיפול בשיכוך כאב או בנדודי שינה כל עוד הן ניתנות במינונים נמוכיםיחסית, שבהם תופעות הלוואי הלא רצויות מורגשות פחות.

2) חוסמי מונואמינואוקסידאז MAOIs (MonoamieoxidaseInhibitores). "נציג" הקבוצה הוא PHENELZINE (Nardil).
קבוצה זו הוכיחה את עצמה כיעילה במיוחד בדיכאון עמיד או לא טיפוסי, 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 הסרוטונרגית SSRIs.
משפחה זו כוללת את התרופות הבאות: FLUOXETINE (Prozac), PAROXETINE (Seroxat), FLUVOXAMINE (Favoxil), CITALOPRAM (Cipramil), ESCITALOPRAM (Cipralex), SERTRALINE (Lustral). תרופות אלו מהוות כיום קו טיפול ראשון במצבי דיכאון בזכות היעילות הגבוהה שלהן לעומת תופעות הלוואי המועטות יחסית.
אין הבדל 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-SSRI's הוא: תופעות גסטרואינטסטינליות, השפעה על התפקוד המיני, אפשרות לאי שקט פסיכומוטורי קל. השפעות קרדיווסקולריות שכיחות בסוכרתיים ויש לקחת זאת בחשבון.
בדרך כלל תופעות הלוואי מתמתנות עם הזמן ומורגשות פחות כשמעלים את המינון בהדרגה.
הטיפול התרופתי האנטי דיכאוני המומלץ ביותר לסוכרתיים מסוג 2 הוא ב-SSRI's. הטיפול משפיע לטובה גם על השליטה ברמות הסוכר[18].

4) תרופות המשפיעות על המערכת הסרוטונרגית והנוראדרנרגית – SSRI's.
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 בנוירופתיה סוכרתית בנוסף לטיפול בדיכאון. היא מוכרת כתרופה סבילה עם פרופיל תופעות לוואי מינורי. התרופה אינה מוכרת כמשפיעה על פרופיל השומנים בדם ואינה מעלה במשקל.

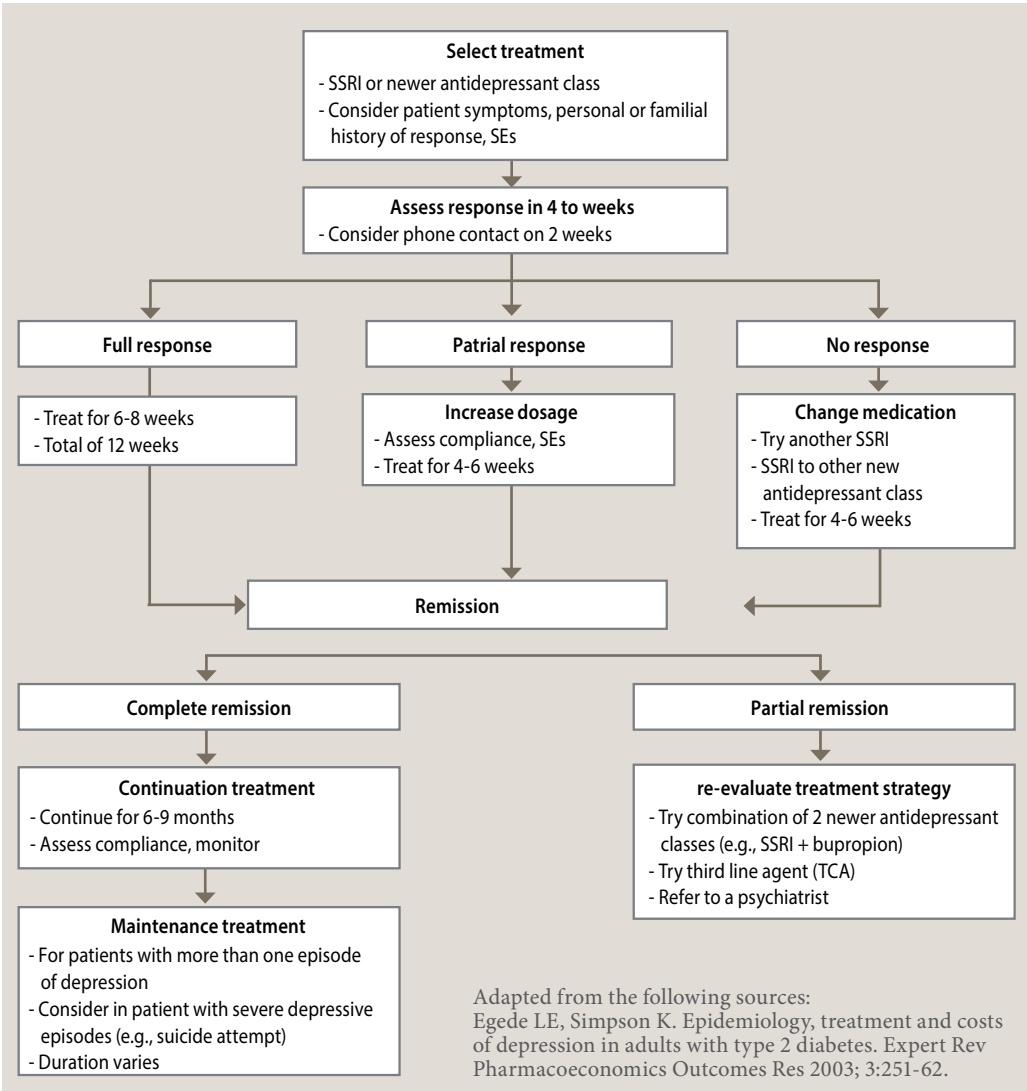
5) תרופות המשפיעות על המערכת הנוראדרנרגית בלבד – NRIs.

"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 ראיה, הזעת יתר, רעד בידיים, חולשה ועוד.

6) תרופות המשפיעות על המערכת הנוראדרנרגית והדופמינרגית NDRIs.

WELLBUTRIN (Bupropion) - הוא אנטי דיכאוני חדש שהייחודיות שלו, לעומת הקבוצות האחרות, היא שאינו מעלה במשקל ואינו פוגע בתפקוד המיני ומשפיע לטובה על האיזון הגליקמי. התוויה נוספת שלו היא להפסקת עישון.

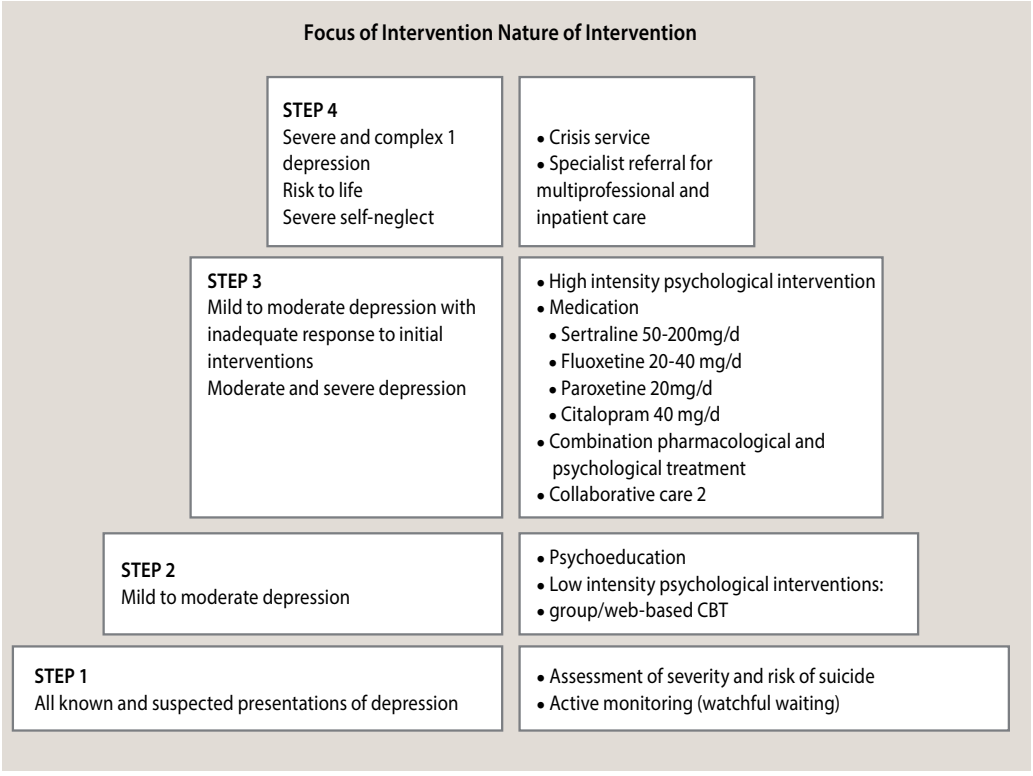
תרשים 1. אלגוריתם לבחירת טיפול תרופתי אנטי דיכאוני בחולי סוכרת



Adapted from the following sources:
Egede LE, Simpson K. Epidemiology, treatment and costs of depression in adults with type 2 diabetes. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2003; 3:251-62.

להלן מודל מדורג לבחירת התערבויות בחולי סוכרת הסובלים מדיכאון הלוקח בחשבון יעילות טיפול ושיקולים כלכליים[16a]:

תרשים 2.



לאן להפנות מטופלים הסובלים מדיכאון?

קיימות מספר מערכות של שרותי בריאות הנפש בישראל.

המערך הציבורי באחריות משרד הבריאות מאפשר פניה של כל אזרח (ללא קשר לשייכותו לקופת חולים) לתחנות לבריאות הנפש לפי אזור מגוריו.

מערכת נוספת הינה שרותי בריאות הנפש בתוך קופות החולים. ניתן לברר על השירותים השונים בכל קופה.

ד"ר סבטלנה וינוקור, יועצת פסיכיאטרית מחוזית, מאוחדת, ירושלים

יעל 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.
4a. Fleur E.P/ van Dooren, GiesjeNefs, 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/
4b. Planer PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K, C CD, Goldbeck L, Holl RW/ Depression, metabolic control, and

antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes.Pediatr Diabetes/(2014) Mar 17/ doi:10.1111/pedi. 12130
5. 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.
6. 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.
7. Pouwer, F., Geelhoed-DDuijvestijn, P.H., Tack, C.J., et. al. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. Diabetes Med. 2010, Feb;27(2):217-24.
8. Engum, A., Mykletun A., Midthjell K., et. al. Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005;28:1904-1909.
9.Gavard J.A., Lustman P.J., Clouse R.E., Prevalence of depression in adults with diabetes: An epidemiological evaluation. Diabetes Care, 1993;16:1167-1178.
10.Morewitz S., Javed N., Teta S., Clark J., Age differences in hopelessness and toe pain in persons with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2010 Nov-Dec;100(6):445-51.
11. Raval A., Dhanaraj E., BhansaliA.,Grover S., Tiwari P.,Prevalence and determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care center. Indian J. Med. Res. 2010 Aug;132:195-200.
11a. Oladeji BD, Gureje O. The comorbidity between depression and diabetes/ Curr Psychiatry Rep. 2013 Sep;15(9)::390/
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.
13a. Holt Rl, van der Feltz-Cornelis CM. J of Affective Disorders 2012 Oct;142 Suppl:S72-9
13b. 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
14. Naranjo D.M., Fisher L., Arean P.A., Hessler D., Mullan J. Patients with type 2 diabetes at risk foe major depressive disorder over time. Ann. Fam. Med. 2011 Mar-Apr;9(2):115-20.
15. Markowitz S.M., Gonzalez J.S., WilKinson J.L., Safren S.A. Areview of treating depression in Diabetes: emerging findings. Psychosomatics (2011) Jan-Feb;52(1):1-18.
16. 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.
16a. 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.
18. 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.
18a. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults/ CurrOpin 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 יותר להישנות. 11% מהחולים הסוכרתיים נמצאים בדיכאון קשה.
3. חולים סוכרתיים 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.

גישה טיפולית בעין הסוכרתית

ד"ר עירית רוזנבלט

מחלת הסוכרת יכולה לפגוע בעין ובראיה. הפגיעה השכיחה ביותר היא פגיעה ברשתית העין הנקראת רטינופתיה סוכרתית Diabetic Retinopathy (ר.ס. או DR). פגיעה כזו יכולה לגרום לירידה בראיה, ולעיתים אף לראיה ירודה ביותר ולעיוורון.

ר.ס. היא אחד הגורמים המובילים לעיוורון בעולם המערבי והסיבה השכיחה ביותר לאובדן ראיה חמור בקרב אנשים צעירים בגילאי 65-20, אנשים בגיל העבודה.

בישראל, לפי נתוני משרד הרווחה/השרות לעיוור, גורמת הר.ס. ל-16%-14% ממקרי העיוורון החדשים מדי שנה בכלל האוכלוסייה, ול-36% (!) ממקרי העיוורון החדשים בגילאי 65-40. 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 הסוכרתיים החולים בה מעל 25 שנה.

שכיחות הר.ס. ובעיקר חומרתה, משתנה. היא יכולה להתבטא בכל קשת האפשרויות - החל משנויים עדינים מאד ובלתי מסוכנים שאינם דורשים כל טיפול, ועד לעיוורון מוחלט. ר. ס. שמאיימת על הראיה נמצאת בכ-10% מכלל חולי הסוכרת המבוגרים.

ללא טיפול, תתפתח ר.ס. קשה, שיגשוגית, ב-60% מהחולים ובמחציתם תוביל לירידה חמורה בראיה.

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 הנזק הקשה שיכול להיגרם לראיה במחלה זו, אין היא מלווה בכאבים. לעיתים אין כלל סימני אזהרה והראיה נשארת טובה למרות התקדמות המחלה.

הירידה בראיה מופיעה רק כשהמחלה נמצאת כבר בשלבים מתקדמים או כשהיא מערבת את אזורי הרשתית המרכזיים: במקרים בהם יש בצקת באזור מרכז הראיה ברשתית (המקולה) מופיע עיוות התמונה. במקרים בהם יש דמום אל תוך הזגוגית מכלי הדם החדשים מופיעים כתמים שחורים בשדה הראיה וכאשר הדימום רב או במקרים בהם כבר קיימת הפרדה של הרשתית, יתכן אובדן ראיה מוחלט.

בשלב זה הטיפול יעיל פחות ולא תמיד יכול להחזיר ראיה 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.

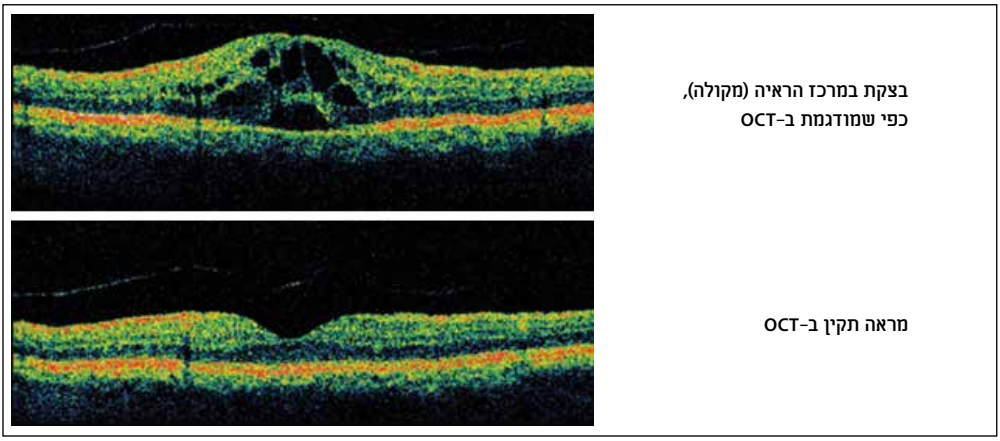
אבחון

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 טיפולים שונים 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 (פלואורסאיני) 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 לפלואורסאין.
הבדיקה נותנת גם מדדים 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 הפרדות רשתית משיכתית בעיקר במידה ויש עכירות וקושי בראיית הרשתית עקב קטרקט או דימום בחלל העין.

תמונה 1. בדיקת OCT



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 רטינופתיה סוכרתית.
במידה וקימת ר.ס. המצריכה טיפול - קיימים מס׳ סוגי טיפול:

- טיפול בפוטו-קואגולציה ע״י לייזר.
- הזרקה תוך עינית של סטרואידים או מעכבי VEGF.
- ניתוח וויטרקטומי וניתוחי רשתית.

במקרים רבים, הטיפול בשלבים המתקדמים יותר של המחלה מורכב משילוב של הטיפולים הנ״ל.

טיפול בלייזר

זהו הטיפול הוותיק ביותר ברטינופתיה סוכרתית ונמצא בשימוש למעלה מ-35 שנה.
תוצאות של מחקרים גדולים מראים שעל ידי טיפול נכון ובזמן ניתן למנוע עיוורון בכ-90% מהאנשים שמטופלים ובכ-50% מהם למנוע ירידה משמעותית בראיה, אך הלייזר אינו משפר את הראיה בצורה משמעותית! טיפולי הלייזר מספקים מענה לעצירת התהליך אך אינם משפרים את הראיה או את איכות החיים של החולים.
לאחרונה, תופסים טיפולים חדשים מקום נכבד בטיפול ברטינופתיה הסוכרתית הטיפולים החדשים מתמקדים בהזרקות תוך עיניות ונועדו גם לשפר את מצב הרשתית ואת הראיה.

הזרקות תוך עיניות ברטינופתיה סוכרתית: טיפולים חדשים

סטרואידים: הטיפול בסטרואידים בהזרקה תוך עינית מסתמך על העובדה שהבצקת ברשתית נגרמת ע"י דלף מדפנות כלי הדם הקטנים של הרשתית ותהליך דלקתי (Inflammation).

KENALOG (triamcinolone) היה הסטרואיד הראשון ששימש להזרקה תוך עינית וסלל את הדרך להמשך פיתוח הרעיון.

בטיפול זה נצפתה אמנם ספיגה של הבצקת המקולרית עם שיפור קל בחדות הראיה (3-4 אותיות), אולם שיפור זה היה זמני מאד. הצורך בהזרקות תכופות, הסיבוכים ובעיקר עליית לחץ תוך עיני והתפתחות קטרקט, גרמו בסופו של דבר לכך שהתוצאות הראיתיות בטיפול זה, שהיו טובות אמנם מאשר חוסר טיפול, היו נחותות לאורך שנה ושנתיים מהטיפול המקובל בלייזר. כיום השימוש בטריאמצינולון כטיפול יחיד שמור למקרים מיוחדים ומשתמשים בעיקר – Ttiecence.

Dexamethasone: תכשיר המוזרק גם הוא לחלל הזגוגית כתכשיר לשחרור איטי, בהזרקה אחת ל-4-6 חודשים. מחקרים בתכשיר זה, המשווק היום בשם המסחרי OZURDEX, הראו שיפור ניכר בחדות הראיה של חולי הסוכרת המטופלים כעבור 3 ו-6 חודשים.

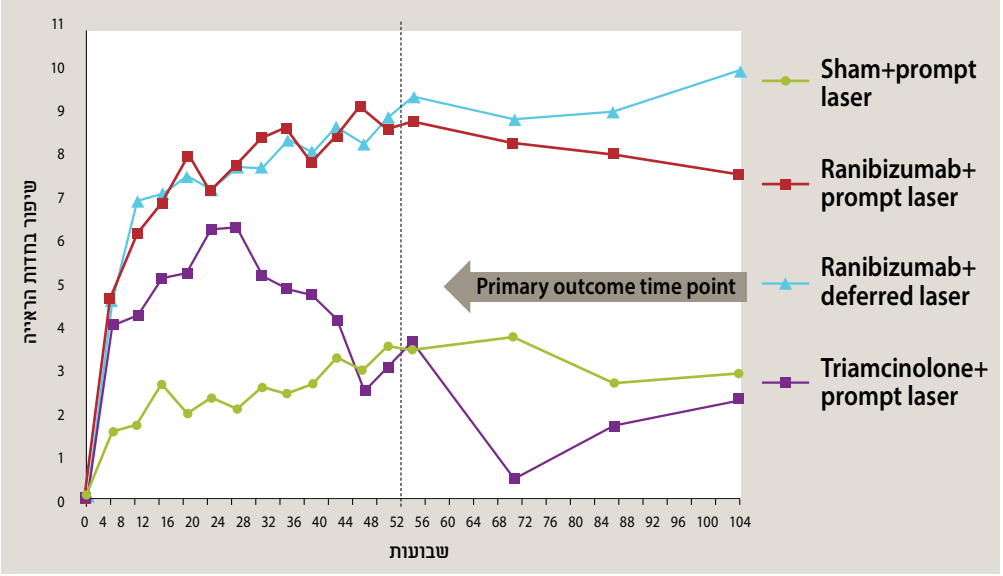
שיפור של 10 אותיות בכ-35% מהחולים ושיפור של מעל 15 אותיות נצפה ב-18% מהחולים. כמו כן הייתה הפחתה משמעותית בתופעות הלוואי ובהן עלית הלחץ התוך עיני.

תרופה זו כבר מאושרת היום לשימוש ומותווית לשימוש במקרים של בצקת מקולרית עקב חסימות כלי דם ברשתית ומועמדת להירשם גם להתוויה של טיפול בבצקת מקולרית כתוצאה מסוכרת (קיים אישור FDA מ-2014).

נוגדי VEGF: VEGF נמצא במחקרים כאחראי להעלאת חדירות כלי דם, לדלף וליצירת כלי דם חדשים פתולוגים. כ"כ נמצאו ריכוזים גבוהים של VEGF ברשתית ובזגוגית של חולים עם רטינופתיה סוכרתית, ולכן הועלתה הסברה שעיכוב VEGF יכול להוות מרכיב חשוב בטיפול בבצקת המקולרית בסוכרת.

מחקרים אחרונים גדולים הראו שהזרקות תוך עיניות של נוגדי VEGF שיפרו בצורה משמעותית את ממצאי הרשתית, הפחיתו את הבצקת, הביאו לנסיגת כלי דם חדשים שאינם נסוגים למרות הטיפול המקובל ושיפרו את חדות הראיה.

תמונה 2. תוצאות ה-DRCR NET. השיפור בחדות הראיה (באותיות) בטיפול בלייזר לעומת טיפולים בהזרקות לוסנטיס עם וללא לייזר. טיפול בלייזר בלבד – הקו הסגול. רואים שחדות הראיה 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)



השיפור בחדות הראיה באמצעות VEGF היה ניכר בהשוואה לייזר בלבד, או לשילוב לייזר עם נוגדי VEGF, או לייזר עם סטרואידים.

כיום נמצאים בשימוש בקבוצה זו שלושה תכשירים (LUCENTIS, EYLEA ו-AVASTIN). לוסנטיס היא התרופה היחידה הרשומה כיום בארץ להתווית DME. כן ניתן לקבל את האווסטין באופן חופשי בבתי החולים. האווסטין אינה תרופה המיוצרת לשימוש בהזרקות תוך עיניות ואינה רשומה ככזו, למרות זאת משתמשים בה בשימוש נרחב בארץ ובעולם וברוב המקרים עם תוצאות טובות.

הלוסנטיס זמין בביטוחים המשלימים של מכבי וכללית בקריטריונים שנקבעו ע"י הקופות.

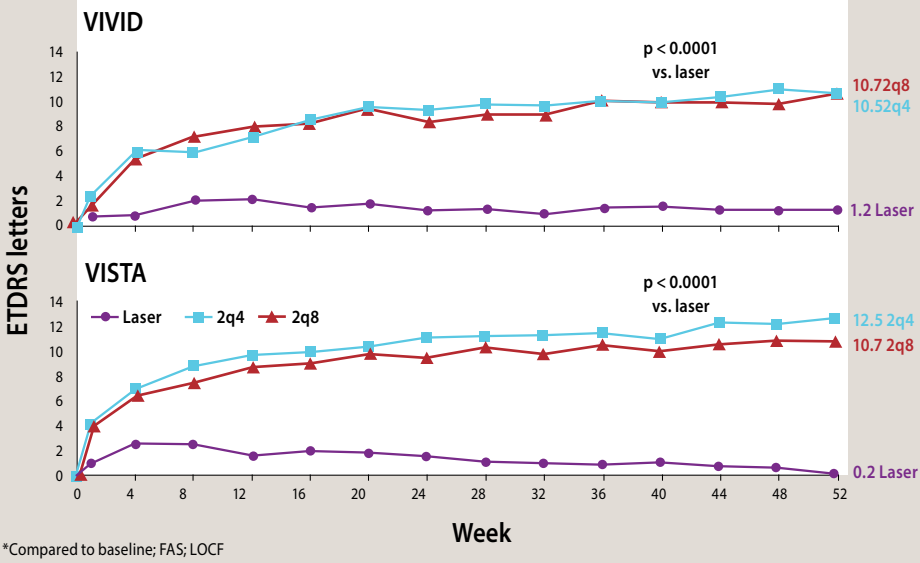
בקופ"ח הכללית מבוטחי הביטוח המשלים (זהב) יכולים לקבל לוסנטיס בהשתתפות עצמית של כ-300 שקל להזרקה **אם הוכח כשלון טיפולי קודם באווסטין**. כלומר, הרופא המטפל צריך להוכיח שמוצה הטיפול באווסטין, שכלל לפחות 3 הזרקות רצופות ומסודרות של אווסטין ללא השפעה על הממצאים, כלומר עדיין קיימת בצקת, איכות הראיה יורדת, מופיעים כלי דם חדשים וכד' ואז מאשרים את הלוסנטיס ל-3 הזרקות וממשיכים במעקב אחר הממצאים.

לאחרונה אושר לשימוש ע"י ה-FDA גם מתן של קולטני VEGF המכונים גם מלכודות (VEGF trap) ובשם המסחרי Eylea. 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 בדלף מכלי הדם, נסיגת הבצקת, ירידה משמעותית בעובי הרשתית (מודגם בבדיקת OCT) נסיגת כלי דם חדשים ושפור מה בראיה. בד"כ יש צורך בהזרקות חוזרות.

ניתוח (ויטרקטומיה)

ויטרקטומיה מבוצעת כאשר כלי הדם החדשים מדממים וחלל העין מתמלא בדם שאינו נספג ואינו מאפשר ראיה או במצבים בהם הרשתית כבר ניתקה ממקומה. הניתוח, שמתבצע בחדר ניתוח בהרדמה מקומית או כללית ודורש בד"כ אשפוז קצר יכול לשפר ירידה קשה בראיה בעקבות הדימום. שיפור זה לאחר הניתוח יהיה תלוי במצב הרשתית ובנזקים

תמונה 3. 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

שנגרמו לה עקב המחלה לפני הניתוח.
ניתוחי הוויטרקטומי מבוצעים היום בעזרת מכשור ממוזער, דרך פתחים קטנטנים דבר המשפר את תוצאות הניתוח ומקטין בצורה משמעותית את משך הניתוח ואת מהלך ההחלמה. במקרים של דימום בחלל העין, הוויטרקטומיה משפרת בצורה משמעותית את הראיה ואת מהלך מחלת הרשתית ומאפשרת המשך טיפול ברשתית.
במקרים קשים במיוחד של הפרדות רשתית והצטלקויות, יהיה צורך בניתוחי רשתית מסובכים.

מניעת המחלה ומניעת החמרתה

אין עדיין בידינו את התרופה אשר תמנע את התפתחות הרטינופתיה הסוכרתית, או תגרום לריפויה. מאידך, נמצא באופן ברור שאיזון טוב של הסוכרת ורמות סוכר קרובות ככל האפשר לערכים הנורמלים, מעכבים 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 שמורידים את קצב התקדמות המחלה ואת הירידה בראיה.
כיום הדרך לשמור על ראיה טובה לאורך זמן היא:

- 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 לראיה.

פגיעות נוספות של הסוכרת בעיניים

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

סיכום והמלצות

סוכרת היא עדיין הסיבה המובילה למקרי עיוורון חדשים וראיה ירודה בקרב אנשים בגיל העבודה (20-60). חלק ניכר מעיוורון זה הוא בר-מניעה!

המלצות לטיפול:

- בכל מקרה של רטינופתיה עם בצקת מרכזית מתחילים בטיפול. ניתן לשקול טיפול בהזרקות בלבד, או משולב עם לייזר בהתאם למצאים.
- במקרים עקשניים במיוחד או בנוכחות התווית נגד לטיפול בנוגדי VEGF מטפלים בהזרקות סטרואידים קצרי מועד או לטווח ארוך.
- במקרים של רטינופתיה סוכרתית שגשוגית מתחילים בטיפול לייזר. ניתן לשלב טיפול בהזרקות נוגדי VEGF.

לא מומלצים ניתוחים לטיפול ברטינופתיה בלבד.

- ניתוחים מומלצים במקרים של דימומים בזגוגית 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 הסוכרת ולא להשהות את ההפניה עד להחמרת המחלה.

ד"ר עירית רוזנבלט, מחלקת עיניים, בית חולים בילינסון, פ"ת והמועצה הלאומית לסוכרת. לשעבר יו"ר חוג רשתית

חשוב לזכור – טיפול בעין סוכרתית

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 הכלייתי, 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 היום 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 (פלואורסצאין ו-OCT) הם חלק מהמעקב המסודר.

בעיות אף אוזן גרון בחולי סוכרת

פרופ' יוסף אלידן

סוכרת כרוכה, כידוע, בשינויים חולניים בכלי הדם, בעצבים פריפריים וכן בנטיית יתר לזיהומים. כתוצאה מכך, קיימות מחלות א.א.גרון אשר פוגעות בשכיחות גבוהה יותר בחולי סוכרת. בפרק זה יתוארו 3 תסמונות חשובות 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 (External otitis) 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 בשם necrotizing). המחלה פוגעת כמעט תמיד בחולים עם פגיעה במערכת החיסונית ונטייה לזיהומים. חולי סוכרת מבוגרים הם הקבוצה הנפגעת ביותר מ-NEO (כ-90% מהמקרים) אך היא מופיעה גם בחולים עם פגיעה במח העצם, כמו מחלות ממאירות שונות, דיכוי תרופתי, או בחולי AIDS. 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 aeuroginosa (פחות שכיח Aurous. Staph וחיידקים אחרים). בין הפטריות שתוארו כגורם למחלה, אספרגילוס היא השכיחה ביותר.

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 (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 הסחוסי 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 בתהליך זה, במיוחד באזור יציאתו מהגולגולת (Stylomastoid foramen). הדבר מתבטא בחולשה או שיתוק 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, קשיון עורף ופגיעה בהכרה[3].

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.

בד"כ הספירה הלבנה תקינה, ללא סטייה שמאלה. שקיעת דם (ESR) היא תמיד מוחשת (באופן טיפוסי 90-80 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 בד"כ לשקיעה מוחשת.

מיפוי עצם עם Technetium (Tc) 99 methylenebiphosphate 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 גידולי או דיספלזיות של העצם יגרמו לקליטה מוגברת של הטקנציום. חשיבותו הרבה של מיפוי עצם הוא באבחון מוקדם, שכן ב-CT יש צורך ב-50%-30% של הרס עצם בטרם הדבר יבוא לידי ביטוי. מאידך, מיפוי עצם לא יעיל בקביעת התגובה לטיפול שכן התוצאה נשארת חיובית (קליטת יתר)

חודשים רבים לאחר חלוף הזיהום. היעילות של הבדיקה מוגבלת גם בחולים שעברו מסטואידיטיס או מסטואידקטומיה. אפשר להשתמש בטכניקה של SPECT (Single photon emission computed tomography) כדי לקבל רזולוציה ולוקליזציה אנטומית טובה יותר של מיפוי העצם[4].

מיפוי עם Galium (Ga) 67 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 אקטיבית נוספים כמו תאי גידול. לכן מבחן זה יעיל בעיקר למעקב אחר השינוי במהלך הטיפול.

מיפוי עם Indium III labeled leukocytes הוא יותר ספציפי לתהליך הזיהומי (נוכחות נויטרופילים) 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 בעל רגישות רבה בהדגמת דלקת במח העצם, והוא חיוני בקביעת ההתפשטות לרקמות רכות, לקרומים ורקמת המוח[3,4].

טיפול

הריפוי והפרוגנוזה של NEO תלויים במידה רבה באבחון מוקדם וטיפול אגרסיבי. עיקר הטיפול הינו תרופות יעילות נגד החיידק פסאודומונס. עד להופעת הדור השלישי של צפלוספורינים היה הטיפול המקובל שילוב של אמינוגליקוזיד (בעיקר גנטמיצין) ו-Antipseudomonal penicillins. עבודות שונות הראו יעילות של Cefthazidin בטיפול ב-NEO. בהמשך פורסמו עבודות על היעילות של Fluroquinolons במתן דרך הפה. כיום, יותר ויותר עבודות מראות התפתחות של חיידקים עמידים לקינולונים (עד 33% מהתרביות בפציינטים שנכשלו בטיפול אמבולטורי)[5]. חולים עם עמידות לקינולונים זקוקים למתן IV של antipseudomonal beta lactam antibiotics. משך זמן הטיפול - עד לקבלת הוכחה לריפוי התהליך של אוסטאומיליטיס, וזאת על ידי מיפויים חוזרים עם גליום או אינדיום משולבים עם SPECT. משך הטיפול הוא לרוב כחודשיים. המחלה עלולה לחזור ב-27%-9% מהמקרים, דבר המתבטא בכאבי ראש ואוזן, אך ללא הפרשה מהאוזן (שקיעת הדם תתחיל שוב לעלות בהדרגה). חזרת המחלה עלולה להתרחש עד שנה לאחר גמר הטיפול[5,6].

במספר עבודות בספרות השתמשו בתא לחץ (חמצן היפרברי) כאמצעי נגד תהליך הנמק, אך היעילות של אמצעי זה נתונה לוויכוח.

במקרים קשים של המחלה יש לעיתים צורך בטיפול כירורגי שמטרתו: כריתת רקמות רכות נימקיות וקטעי עצם נמקית (סקווסטרום) מתעלת השמע החיצונית, העצם הטמפורלית ולעיתים רחוקות - קטעים אחרים בבסיס הגולגולת.

Chandler דיווח בסדרות ראשונות על 50% תמותה[1,2]. רוב הדיווחים כיום הם על תמותה של פחות מ-10%, אבל היא עדיין גבוהה בחולים עם פגיעה בעצבים קרניאליים, חדירה למוח ומחלה יסודית בלתי נשלטת (סוכרת או אחרת).

Rhinocerebralmucormycosis (RCM)

הסיבוך הזיהומי השני בתחום א.א.גרון הטיפוסי לחולי סוכרת הוא תסמונת הנקראת Rhinocerebralmucormycosis (RCM) השייכת לקבוצה של הזיהומים הפטריתיים החודרניים (Invasive fungal rhinosinusitis). בתסמונת זו יש זיהום אופורטוניסטי של חללי האף, הסינוסים, הלוע, הרקמות הרכות של הפנים והמוח שנגרם באופן טיפוסי על ידי הפטריהmucor, אך גם על ידי פטריות אחרות. זיהום זה יכול להתפשט ולגרום למוות במהירות.לפיכך 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 כמו מחלות המטולוגיות ממאירות.

הפטריה 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 (נבגים - 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. לפטריה יש מערכת Ketone reductase פעילה המאפשרת לה להתפתח ב-PH חומצי ובתוך תווך עשיר בסוכר. היפרגליקמיה מעודדת את צמיחת הפטריה ומחלישה את הכמוטקסיס של הנויטרופילים.לפיכך הנפגעים העיקריים הם חולים סוכרתיים בקטו-אצידוזיס.

יש לציין שבין הגורמים ל-Invasive fungal sinusitis, בעיקר בעקבות טיפול אימונוסופרסיבי בחולים עם מחלות ממאירות שונות,השכיח ביותר היום הוא Aspergilus Species (fumigatus or flavum), אך מינים רבים אחרים של פטריות יכולים להיות גורמים למחלה[7,8].

בחולים סוכרתיים, Mucor הוא,כאמור, השכיח ביותר (כ-70% ממקרי מוקורמיקוזיס 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. חדירה לעצבים, כלי דם, סחוס, עצם וקרומי המוח היא שכיחה. הפטרייה עלולה לגרום ליצירת קריש בכלי דם, כולל בסינוס קורנוזוס, עורקי התרדמה וה-Jugular Vein[7,8]. 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, אבצס, התפשטות לארובת העין ועיוורון. לעיתים קרובות נשארים חוסרים נוירולוגיים ועיוותים של הפנים (כתוצאה מכריתות כירורגיות) גם אם המטופל נשאר בחיים. שיעור ההשרדות ללא מעורבות מוחית הוא 80%-50%. אם הזיהום מתפשט למוח, שיעור התמותה יכול לעלות על 80%.

יש להדגיש שוב שהפרוגנוזיס משתפר בצורה ניכרת אם האבחנה נעשית מוקדם והטיפול מתחיל מיד[8,9], ולכן דרושה מודעות גבוהה לאפשרות של המחלה בחולים סוכרתיים עם סימני סינוסיטיס. בסדרות מסויימות יש ריפוי של 80% מהחולים בטיפול משולב - תרופתי,כירורגי וטיפול במחלת הרקע (למשל, קטו-אצודיזיס)[9].עקרונית, התמותה בחולי סוכרת נמוכה מאשר בחולים עם מצבי רקע אחרים, אך יש לזכור כי בחולים סוכרתיים המחלה הזיהומית מוציאה את החולה מאיזון 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 ראיה, פטוזיס וכיבים בפה. אם הזיהום מגיע לעור הפנים- יש נפיחות, אודם ופראסטזיות באזור הלחי והעין. בבדיקת האף אפשר להבחין בהפרשה מוגלתית, גודש של הריריות, דימום, והסימן האופייני - קרוסטות שחורות המציינות רקמה נקרוטית. סימני נמק (כתמים שחורים) יכולים להופיע על החך ועור הפנים.

בבדיקת העיניים תתכן נפיחות פריאורביטלית, כמוזיס, דיפלופיה, פרופטוזיס וחוסר תנועתיות של גלגל העין, שיכולים לציין orbital apex syndrome או אף Cavernous Sinus Thrombosis. בדיקה נוירולוגית יכולה להצביע על פגיעה בעצבים קרניאליים נוספים.

אבחנה

בדיקות מעבדה הן בד"כ לא ספציפיות אך יכולות להדגים 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 וחדירת הזיהום לארובת העין או למוח. לפיכך אין להסתמך על בדיקות אלו, אלא בראש וראשונה על החשד הקליני והביופסיה. אם יש חשד 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 hyphea והסתעפויות בזוית ישרה או קהה (במקרה של mucor). בזיהום ע"י aspergilus ה-hyphea צרים יותר עם ספטציות וסעיפים בזוויות של 45^0.

הבדיקה ההיסטופתולוגית מראה גם חדירה לאורך הלמינה האלסטית של עורקים עם תרומבוזיס ונקרוזיס.

טיפול

הטיפול ב-RCM כולל את היסודות הבאים:

1. שיפור המצב היסודי (טיפול בקטואצידוזיס חשוב מאוד להצלחת הטיפול).
2. טיפול תרופתי אנטי-פטרייתי.
3. Surgical debridement.

אמפותרצין - במינון IV 0.6-1.0 mg/Kg/day, עד למנה של 3 גר' ממשיך להיות הטיפול העיקרי. פגיעה כלייתית היא הסיבוך העיקרי. חום, צמרמורת וירידת לחץ דם מופיעים לעיתים בימים הראשונים לטיפול. אפשר להפחית את תופעות הלוואי על ידי מתן Lyposomal amphoteracin (קומפלקס של אמפותרצין וליפידים)[8,10]. פטריות אחרות כגון אספרגילוס, יכולות להגיב גם לתרופת אנטי פטרייתיות ממשפחת ה-AZOLES, כשהתרופה היעילה ביותר ממשפחה

זו היא Posaconazole. אולם, אין בספרות מספיק ניסיון כדי להסתמך על תרופה זו בלבד, ולעיתים משתמשים בשלוב של אמפותרצין ופוסקונזול.

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 ניקוז אבצסים ויצירת ניקוז 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 התרופתי[8–12].

לאחר שהחולה יוצא מכלל סכנה נמשך הטיפול באמפותרצין באופן אמבולטורי תוך מעקב CT ו-MRI. הטיפול עלול להמשך מספר חודשים.

פגיעה תחושתית עצבית בשמיעה (Sensorineural Hearing Loss)

סוכרת כרוכה, כאמור, בשינויים פתולוגיים בכלי הדם הקטנים ובאלמנטים עצביים. סוכרת פוגעת בוודאות בעיניים וגורמת לפגיעה בראיה ואף לעיוורון. לפיכך, טבעית המחשבה שסוכרת גורמת גם לפגיעה באוזן הפנימית ולירידה בשמיעה. אולם בספרות הרפואית יש דיווחים סותרים בנושא זה. מספר פרסומים (לדוגמה 13) מראים ממצאים פתולוגיים באוזן הפנימית של חולי סוכרת כמו סקלרוזיס של Internal auditory artery, התעבות קפילרות ב-Steria vasculalris (אזור עשיר בכלי דם באוזן הפנימית), אטרופיה של ה-Spiral ganglion, ודמיאליניזציה של סעיפי עצב השמיעה. כמו כן תוארה פגיעה בתאי שערה חיצוניים.

עבודות קליניות התומכות בקשר בין סוכרת וירידה בשמיעה היו ספורות בלבד ובעלות היקף קטן[14,15]; עבודה גדולה יותר מ-2008[16] בדקה ירידה תחושתית עצבית בקרב מבוגרים חולי סוכרת לעומת מבוגרים ללא סוכרת. הקשר בין סוכרת לירידה בשמיעה היה מובהק גם לאחר שגורמי סיכון ותחלואה אחרים נלקחו בחשבון, בקבוצות גיל שונות ובמידה שונה של חשיפה לרעש. לעומת זאת Gates וחבריו[17] לא מצאו הבדל בין אוכלוסייה רגילה לחולי סוכרת מבחינת שמיעה (גיל ממוצע 73 שנה).

במאמר שפורסם לאחרונה[18] הגיעו המחברים למסקנה ש-HDL נמוך, מחלת לב קורונרית, נוירופתיה היקפית ומצב כללי ירוד הם גורמי סיכון בחולים סוכרתיים הנמצאים בקורלציה עם פגיעה בשמיעה. מאידך, רמת ההיפרגליקמיה, מספר השנים מאז האבחנה וסוג התרופות הגליקמיות לא נמצאו קשורות לאיבוד השמיעה.

לאור העובדות המצויינות לעיל, ברור כי הפגיעה באוזן הפנימית בחולי סוכרת איננה בולטת, אך בשנים האחרונות הוכח, כנראה, שסוכרת פוגעת במערכת השמיעה. חשובות במיוחד שתי עבודות מסוג מטא-אנליזה, משני מקורות שונים, שפורסמו בשנתיים האחרונות. Horikawa וחבריו הראו גם הם שכיחות גבוהה יותר של ירידה בשמיעה בחולים סוכרתיים, ללא קשר לגיל[19]. Akinpelu וחבריו הראו שבסוכרת מסוג 2 יש באופן משמעותי סטטיסטית יותר ירידה בשמיעה, במיוחד בתדירויות גבוהות, בהשוואה לנבדקים ללא סוכרת[20]. בנוסף, מראות מספר עבודות שהפגיעה בסוכרת היא לא רק באוזן הפנימית אלא גם בסעיפי עצב השמיעה (כלומר Auditory neuropathy. למשל מקור 21) לגבי איבוד שמיעה פתאומי (sudden deafness), עד לאחרונה לא הייתה בספרות הוכחה לכך שחולי סוכרת סובלים מכך בשכיחות גבוהה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית, למרות שחולי סוכרת עם איבוד שמיעה פתאומי הם בעלי סיכויים פחות טובים להחלמה, אולם לאחרונה פורסמה עבודה על מספר רב של חולים (26,556), 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[22].

יש לזכור כי בתסמונות גנטיות מסויימות (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 בספרות לכך שהוא פגוע יותר בחולי סוכרת לעומת אנשים בריאים. מאידך, חולי סוכרת עלולים לסבול יותר מהפרעות של שווי משקל הנובעות מפגיעה במערכות חישה אחרות המשתתפות בתחושה התקינה של התמצאות במרחב: מערכת הראיה והמערכת הפרופיוצפטיבית. מצב זה ניתן לאבחון על ידי מכשיר הבודק את התפקוד המשולב של 3 המערכות (פוסטורוגרפיה ממוחשבת), או ע"י בדיקות פשוטות יותר של היציבות[23].

פרופ' יוסף אלידן, מח' א. א. גרון/ניתוחי ראש צוואר, המרכז הרפואי אוניברסיטאי "הדסה", ירושלים

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 Laryn 1972;81: 648.
3. Franco-Vidal V et al: Necrotizing external otitis: a report of 46 cases. OtolNeurootol. 2007; 28: 771.
4. Okpala NC et al: Radiological and radionucleide investigation of malignant otitis externa . J Laryng. Otol 2005; 119:71.
5. Morrison GA, Bailey CM: Relapsing malignant otitis externa, successfully treated with ciprofloxacin. J Laryngol. Otol 1988; 102:872.
6. Mahdyoun P et al: Necrotizing Otitis Externa: A Systemic Review. Otol. Neurootol. 34:620, 2013
7. McLean FM et al: Perineural spread of rhinocerebralmucormycosis. Amer. J Neuroradiology 1996; 17: 114.
8. Skiada A et al: Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European on infections in leukemia. Haematologica 98:492, 2013
9. Anaissie EJ, Shikhani AH: Rhinocerebralmucormycosis with internal carotid occlusion: report of two cases and review of the literature. Laryngoscope 1985; 95:1107.
10. Dhiwakar M et al: Improving outcomes in rhinocerebralmucormycosis - early diagnostic pointers and prognostic factors. J Laryngol. Otol. 2003; 117:861.
11. Turunc T et al: Eleven cases of mucormycosis witha typical clinical manifestation in diabetic patients. Diabetes Res ClinPract 2008; 82:203.
12. Strasser MD et al: Rhinocerebralmucormycosis. Therapy with amphoteracin B lipid complex. Arch Intern-Med 1996; 156: 337.
13. Makishima K, Tenaka K: Pathological changes in the inner ear and central auditory pathways in diabetics. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1971; 80: 218.
14. Kurien M et al: Hearing threshold in patients with diabetes mellitus.JLarynOtol 1989; 103:164.
15. Dalton DS et al: Association of NIDDM and hearing loss. Diabetes Care 1998; 21: 1540.
16. 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.
17. 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.
18. Bainbridge KE et al: Risk factors for hearing impairment among US Adults with diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 1540.
19. Horikawa C et al: Diabetes and risk of hearing impairment in adults: A meta-analysis. J ClinEndocrinolMetab 98:51, 2013.
20. Akinpelu OV et al: Is type 2 diabetes mellitus associated with alternations in hearing? A systemic review and meta-analysis. The Laryngoscope 124:767, 2014.
21. Rance G et al: Auditory neuropathy in individuals with type I diabetes. J Neurol 261:1531, 2014.
22. Lin SW et al: Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: A population-based cohort study. OtololNeurootol33:1482, 2012.
23. Agrawal Y et al: Diabetes, vestibular dysfunction and falls: Analysis from the National Health and Nutrition Examination Survey. OtololNeurootol 31:1445, 2010

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 החמיץ מתן טיפול מוקדם.
2. יש צורך בהכרה ובחירה נכונה של אמצעי ההדמיה של רפואה גרעינית, CT ו–MRI.
3. הטיפול במחלה יכול להמשך חודשים רבים, ויש לזכור כי היא עלולה 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 סינוסיטים 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, תרבית 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 הוא נושא שנוי במחלוקת בספרות. חלק מהעבודות לא מצאו קשר כזה.
2. עבודות מהשנים האחרונות מראות שהירידה בשמיעה בחולי סוכרת גדולה יותר מאשר באותן קבוצות גיל ללא סוכרת, אך בכל מקרה, סוכרת לא פוגעת בצורה קשה באוזן הפנימית.
3. איבוד שמיעה פתאומי, כנראה, שכיח גם כן יותר בחולי סוכרת, וההחלמה אצלם היא פחות טובה.

סוכרת וחלל הפה

ד"ר אורית אטינגר ברק

חלל הפה מקיים יחסי גומלין עם הגוף כולו והטיפול בחלל הפה מהווה חלק בלתי נפרד מהטיפול בחולה הסוכרתי. מחלת הסוכרת מתבטאת גם בחלל הפה ובכך משפיעה על הטיפול ברקמות הפה השונות (חניכיים, שיניים וריריות חלל הפה), ומאידך מחלות חלל הפה עלולות לפגוע ביכולת לשמור על בקרה מטבולית נאותה. לכן, על הצוות הרפואי המטפל באיזון המטבולי להיות מודע לחשיבות השמירה על בריאות חלל הפה. הדבר כרוך בתכנון ובטיפול מקיפים המחייבים שיתוף פעולה בין הצוות הרפואי לצוות הדנטלי, במטרה לשפר את הטיפול במחלה ואת איכות חייו של המתרפא.

בחלל הפה, המחלות הבאות נקשרות עם סוכרת:

- מחלת חניכיים
- עששת
- מחלות ריריות הפה
- תסמונת הפה השורף (Burning Mouth Syndrome)
- זיהומים בזני הפטריה Candida
- פגיעה בהפרשת ותפקוד הרוק וקסרוסטומיה
- שינויים בטעם והפרעות נוירוסנסוריות אחרות
- פגיעה בבקיעת השיניים
- Benign parotid hypertrophy

מחלות זיהומיות ומחלות הקשורות למערכת החיסון

מחלת החניכיים

מחלת החניכיים (Periodontal disease, Periodontitis) הינה מחלה חיידקית דלקתית הפוגעת במנגנון התמיכה והאחיזה של השיניים וללא טיפול עלולה להוביל לאובדן שיניים. אחוז גבוה מהאוכלוסייה הבוגרת בישראל ובעולם סובל ממחלת חניכיים, ושכיחות המחלה גבוהה עוד יותר בחולי סוכרת. מחלת החניכיים והסוכרת קשורות זו בזו. מחלת החניכיים מוכרת כ"סיבוך השישי" של סוכרת, בנוסף לחמשת הסיבוכים הקלאסים (retinopathy, neuropathy, nephropathy, וסיבוכים לבביים). הקשר ההדדי בין מחלת החניכיים והסוכרת מתבטא לא רק בכך שהסוכרת עלולה להחמיר את מחלת החניכיים, אלא שגם מחלת החניכיים, הדלקת הסיסטמית והזיהום הנלווים לה, עלולים להשפיע יחדיו לרעה על האיזון הגליקמי, דבר המקשה על השליטה במחלה. שיפור במחלת החניכיים ושיפור באיזון הגליקמי מובילים שניהם לשיפור באיכות החיים של חולה הסוכרת. השיפור מתבטא לא רק באורח ובאורך החיים אלא גם בעלויות הכוללות למערכות הבריאות ולחברה כולה.

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 איזון הסוכרת, וידון בדרכי הטיפול והמניעה המתאימים.

הטיפול המקיף בחולה הסוכרת כולל שיתוף פעולה של צוות טיפולי נרחב ושל המטופל עצמו. הטמעת רופא השיניים המתאים בצוות הטיפולי עשויה לשפר את הטיפול במתרפא ולהביא לשיפור לא רק בבריאות חלל הפה אלא בבריאות הכללית של המטופל, כפי שיפורט בפרק זה.

במצב בריאות, השן עגונה בעצם האלבאולרית (המקיפה את השורש עד קרוב לצוואר השן) ומחוברת אליה באמצעות רקמה סיבית עדינה הנקראת הליגמנט הפריודונטלי. העצם האלבאולרית מכוסה ברקמת חניכיים דקה הבאה במגע עדין עם השן. בהצטברות רובד חיידקי (פלאק) סביב השן רקמת החניכים מגיבה בתהליך דלקתי המערב הפרשת מתווכים דלקתיים בניסיון להתגבר על האתגר החיידקי. הדלקת עשויה להתבטא בשלב זה באודם ונפיחות של החניכיים ורגישות מוגברת לדימום במגע קל (לדוגמה בעת צחצוח השיניים). ללא טיפול נאות, התהליך הדלקתי מתפשט, רקמת החניכיים נפרדת מהשן (כך שנוצר "כיס פריודונטלי"), 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 הזיהום ומפרישה עוד ועוד מתווכים דלקתיים, שמצידם ממשיכים את תהליך ההרס של רקמת החניכיים והעצם. עם התקדמות התהליך הדלקתי השן מאבדת מיציבותה, מתנדנדת, ובהמשך נושרת.

מחלת החניכיים על סוגיה הינה מחלה שכיחה ביותר. בארה"ב מוערך כי לפחות 50% מהאוכלוסייה בכל הגילאים סובלים ממחלת חניכיים בדרגה כלשהי[1]. מחלת חניכיים חמורה מוערכת בכ-10%-5% מהאוכלוסייה בארה"ב[2].

הקשר בין סוכרת למחלת חניכיים מבוסס היטב בספרות. מרבית הספרות מתייחסת לסוכרת מסוג 2 אולם ישנן גם עדויות לקשר בין סוכרת מסוג 1 ומחלת חניכיים ויש מחקרים שעוסקים בשני המצבים ללא הבחנה ביניהם. בחולי סוכרת נמצאה מחלת חניכיים בשכיחות, מידה, חומרה וקצב התקדמות גבוהים יותר[3]. הספרות מצביעה גם על יחס כמותי, כלומר ככל שהאיזון הגליקמי גרוע יותר, ההשפעה השלילית של הסוכרת על מחלת החניכיים גדולה יותר.

הספרות התומכת בקשר הביולוגי בין סוכרת למחלת החניכיים מבוססת על כך שהסוכרת וההיפרגליקמיה המתמשכת מובילים לתגובה מוגברת של מערכת החיסון הדלקתית בתגובה לחיידקים, כך שהרקמות הפריודונטיות 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 הפריודונטית הינם אנאירובים גראם שליליים.

במהלך המחלה הפריודונטית 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 הפריודונטלית, במקביל משפיעים על מטבוליזם השומן והגלוקוז ומהווים אנטגוניסטים לאינסולין[4].עדות ישירה יותר להשפעת המחלות הפריודונטליות 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 החניכיים[5]. הבדל מהותי בין המחקרים השונים הינו השימוש או חוסר השימוש באנטיביוטיקה סיסטמית במקביל לטיפול במחלת החניכיים. למרות שמרבית המחקרים בנושא תומכים בשימוש באנטיביוטיקה, גם מחקרים שלא עירבו אנטיביוטיקה סיסטמית הצביעו על הטבה באיזון הסוכרת[6], ועדיין אין מסקנות חד משמעויות בנושא. נושא הצורך באנטיביוטיקה יורחב בסעיף "הטיפול".

עדות נוספת התומכת בהשפעת מחלה פריודונטלית חמורה על סיכון מוגבר לאיזון גליקמי ירוד מגיעה ממחקרים אפידמיולוגים אורכיים העוקבים אחר אינדיאנים משבט Pima באריזונה, ארצות הברית[7]. מתרפאים המראים איזון גליקמי טוב עד בינוני ואובחנו כסובלים ממחלה פריודונטלית בעת הבדיקה הראשונית היו בסיכון פי 6 גדול יותר לאיזון גליקמי גרוע במעקב לאחר שנתיים לעומת אלה שבבדיקה הראשונית לא סבלו ממחלת חניכיים[8]. באופן ישיר יותר, שני מחקרים העוקבים אחר קהילת האינדיאנים מנהר ה-Gila הצביעו על קשר בחולי הסוכרת בין מחלה פריודונטלית מתקדמת לתחלואה לבבית-כלייתית[9], לנפרופתיה גלויה (overt) ול-end stage renal disease[10] גם לאחר התאמה לגורמי סיכון אחרים ומשותפים. ממחקרי סקירה שיטתית (systematic review) עולה, שטיפול לא כירורגי פריודונטלי עם\ללא תוספת אנטיביוטיקה הוביל להורדה ממוצעת של ערכי HbA1c של 0.4% לאחר 4-3 חודשים (יחסית ללא מטופלים)[11,12]. ירידה של 35% בסיבוכים מיקרווסקולרים של סוכרת מוערכת על כל ירידה של 1% ב-HbA1c. ירידה שכזו עשויה להוריד את הסיכון במוות הקשור בסוכרת ב-21%[13].

עששת

עששת הינה מחלה זיהומית כרונית שכיחה הגורמת לכאב ולחוסר תפקוד. ללא טיפול, עששת עלולה להוביל לכאב, זיהום ואובדן שיניים עד לחוסר שיניים מוחלט. העששת פוגעת באיכות החיים של המטופל, בתזונה, ואף עלולה להשפיע על ידי כך על האיזון הגליקמי. מחלת החניכיים ויובש הפה המתבטאים אצל חולי סוכרת חושפים את המטופלים להתפתחות עששת. שיעור עששת שורשית גבוה יותר אצל חולי סוכרת יחסית לבריאים.

נראה שעששת כותרתית נמצאת ביחס בר השוואה בין חולי סוכרת ובריאים[14], אולם הספרות בנושא חלוקה.

נגעים ומחלות ברירות חלל הפה

סוכרת קשורה להתפתחות נגעים ברקמות חלל הפה הרכות, למרות שקיים חוסר אחידות בדיווח נגעים אלו[15]. קיימים דיווחים לשכיחות גבוהה יותר של לשון מחורצת, פיברומה כתוצאה מגירוי, כיבים טראומטים, ליכן פלאנוס ואפטות נשנות[15,16,17].

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.

קנדידיאסיס בחלל הפה

זיהומים פטרייתיים בחלל הפה ובעיקר קנדידיאסיס (בזני Candida albican) מופיעים בשכיחות גבוהה יחסית בחולי סוכרת[18].

ישנה חשיבות לאבחון מוקדם, כיוון שזיהומי קנדידה שטחיים מטופלים במרבית המקרים בטיפול מקומי, ולכן חשוב להפנותם למומחה המתאים (מומחה לרפואת הפה) לטיפול הולם[19]. דיכוי מערכת החיסון ומיעוט רוק תורמים להתפתחות הקנדידיאסיס בחלל הפה אצל חולי הסוכרת.

התסמינים של קנדידיאסיס בחלל הפה הינם בד"כ "תחושת צמר גפן" בפה, אובדן חוש הטעם ופעמים רבות כאב באכילה ובבליעה. מתרפאים רבים הינם א-סימפטומטים, בעוד שמתרפאים המרכיבים תותבות במקרים רבים יסבלו מכאב בעת השימוש בתותבת. בהקשר לקנדידה יש לזכור, כי כיוון שלתותבות תפקיד מכריע בהתפתחות הקנדידה, יש לתת תשומת לב מיוחדת לחולי סוכרת המשתמשים בשיניים תותבות.

אבחון: קנדידיאסיס נחשדת במקרים רבים עקב הופעת פלאקים לבנים על ריריות הפה והחיך או בית הבליעה. תחת תותבות קנדידיאסיס תתבטא לרוב באריטמה (אודם) ללא פלאקים. האבחנה נתמכת לרוב בבדיקה מעבדתית לדגימה הנלקחת ע"י מגרד לשון.

טיפול: במקרים של קנדידיאסיס קלה, טיפול מקומי מומלץ. טיפול זה יכלול לכסניות clotrimazole (לכסנית של 10 מ"ג חמש פעמים ביום) או תרחיף nystatin (400,000-600,000 יחידות ארבע פעמים ביום)[20,21]. במקרים של קנדידיאזיס חמור או מחלה נשנית, מומלץ fluconazole הודות ליעילותו הגבוהה וקלות השימוש בו[22,23].

השפעות נוירופתיה בחלל הפה

Burning mouth syndrome

תלונה שכיחה אצל חולי סוכרת הינה צריבה בחלל הפה. Burning mouth syndrome הינו מצב המאופיין בתחושת צריבה בפה ובעיקר במוקוזה האוראלית, ללא כל גורם ממקור בריאותי או ממקור שיני הניתנים לאבחון. הטיפול בתסמונת הפה השורף כוללת שיתוף פעולה רב תחומי, לשיפור איכות חייו של המטופל.

הקריטריונים לאבחון כוללים: כאב יום-יומי בחלל הפה הנמשך במהלך רב שעות היום, ריריות הפה נראות תקינות וכל גורם סיסטמי או מקומי נשללו. שכיחות התופעה לא ידועה.

הטיפול ב-Burning mouth syndrome מבוסס ברובו על דיווחים אנקדוטלים ונירות עמדה, ובד"כ הינו תומך להקלה על התסמינים. Tricyclic antidepressants קלונאזפם או גבפנטין עשויים להיות מועילים, למרות שהספרות בנושא מועטת. סקירת ספרות סיסטמטית איתרה 9 מחקרים שהראו שיפור בתסמינים יחסית לפלסבו[24]. הטיפול במחקרים הללו כלל alphalipoic acid (שלושה מחקרים) clonazepam (מחקר בודד) וטיפול התנהגותי קוגניטיבי (מחקר בודד). ב-up-to-date ממליצים על amitriptyline כטיפול ראשוני, ו-clonazepam כחלופה[25]. הטיפול בקנבינואידים הוצע גם הוא להקלה על התסמינים בהיותו אנלגטי (לסקירה בנושא)[26].

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 הסוכרת[27].

בעיות הקשורות בפגיעה בתפקוד הרוק

תפקוד רוק תקין הכרחי לשמירת בריאות הפה והבריאות הכללית[28] הרוק חשוב ללעיסה, בליעה, עיכול, טעם, דיבור ולשלמות ותפקוד רקמות הפה.

תחושת יובש ו-xerostomia

Xerostomia הינה מצב של יובש קיצוני בחלל הפה. תחושת יובש הינה סובייקטיבית, ולכן גישה כללית הכרחית לאיתור מקור הבעיה, והאם מדובר בפגיעה בתפקוד בלוטות הרוק. תחושת היובש יכולה לנבוע מתחושת צמא (שהינה תופעה ידועה אצל חולי סוכרת), פגיעה תחושתית, התיבשות או חוסר בנוזלים, מיעוט רוק או פגיעה בהרכב הרוק.

Benign parotis hypertrophy שכיחה יותר בחולי סוכרת מבוגרים יחסית לבריאים, וקשורה במקרים רבים עם מיעוט רוק ויובש קיצוני. מגוון תרופות עלולות לפגוע 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 רירית חלל הפה ולשפר את תפקוד הרוק. אם התופעה קשורה בטיפול התרופתי יש לשקול שינויים בסוג הטיפול הניתן או באופן הנטילה. במקביל יש להנחות המטופלים להמנע ממזון יבש, חומצי, חריף וצריכת משקאות אלכוהולים ועישון. גומי לעיסה ללא סוכר ולכסניות מקבילות מעודדים הפרשת רוק ועשויים לסייע לתחושת היובש, ובמקביל קיימים נוזלי שטיפת יעודיים (ללא אלכוהול) להקלה על התסמינים הקשורים ביובש. ישנם דיווחים על תועלת של תחליפי רוק הפעילים חיסונית בהורדת תחלואה בחלל הפה אצל חולי סוכרת[29].

תחושת היובש, בין אם אובייקטיבית ונובע ממיעוט רוק או הרכבו ובין אם סובייקטיבית, פוגעת באיכות חיי המתרפא ובבריאות חלל הפה. לכן ישנה חשיבות רבה לשיתוף פעולה בין הצוות המטפל בסוכרת לבין רופא השיניים, ובהתאם לצורך, תחומי ההתמחויות הרלוונטיות ברפואת שיניים (פריודונט, מומחה לרפואת הפה וכדומה).

שתלים דנטלים בחולי סוכרת

כפי שתואר, סוכרת מחמירה את מחלות החניכיים ובכך למעשה מגבירה את אובדן השיניים בחולי סוכרת. ההשפעה המצטברת משמעותית יותר באוכלוסייה המבוגרת יותר. כתוצאה מכך, אחד הסיבוכים של סוכרת עלול להיות ירידה באיכות חייו של המתרפא עקב אובדן שיניים ומערכת לעיסה שאינה מתפקדת[30]. השלכה נוספת של אובדן שיניים הינה פגיעה באיכות התזונה, שעלולה להוביל בעצמה לפגיעה בבקרת הסוכרת ולפגיעה בבריאות הכללית[14]. לכן, קיימת חשיבות עליונה לשיקום מערכת הלעיסה בחולי סוכרת שאיבדו את שיניהם, באופן חלקי או מלא.

שתלים דנטלים הינם למעשה ברגים העשויים מחומר אינרטי (בדרך כלל טיטניום) המוחדרים לעצם הלסת בתהליך כירורגי ואחוזים בה. בשלב שני, 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 לביצוע שתלים דנטלים, כתלות באיזון הסוכרת. הספרות אינה חד משמעית בהוכחת הקשר בין כשלון שתלים דנטלים לחוסר לאיזון סוכרת בלתי מספק. חשוב, ששתלים דנטלים בחולה הסוכרת יבוצעו תוך שיתוף פעולה מלא בין הרופא המשתיל (רופא שיניים, מומחה לפריודונטיה או לכירורגית פה ולסת) לבין הרופא המטפל, האחראי לאיזון הסוכרת.

הצורך במתן כיסוי אנטיביוטי במקביל לביצוע שתלים דנטלים אצל חולי סוכרת אינו ברור, ונתון להחלטת הרופא המטפל בהתאם למצב האיזון של המטופל ורגישותו לזיהום. אנטיביוטיקה לא ניתנת כשיגרה במקביל לביצוע שתלים דנטלים, למעט מקרים מסויימים הכוללים בעיקר תוספות עצם וחומרים זרים.

טיפול

תכנון הטיפול בחלל הפה אצל החולה הסוכרתי דורש שיתוף פעולה מלא בין הרופא המטפל - רופא השיניים המטפל (או המומחה המתאים, כתלות בבעיה) - והמתרפא עצמו. בבסיס הטיפול במחלות חלל הפה ממקור זיהומי (עששת, מחלת חניכיים, פטריה) ישנה חשיבות גדולה לשיתוף הפעולה של המתרפא בשמירה על גהות פה ובקרת רובד נאותה. גהות הפה מאפשרת טיפול נאות במחלה ומקטינה את הסיכון לחזרתה. גהות פה נאותה חשובה גם למניעת מחלת חניכיים עוד בטרם התפתחה. מחלת החניכיים דורשת אבחון נאות וטיפול מקצועי על ידי מומחה למחלות חניכיים (פריודונט).

הטיפול הראשוני במחלת החניכיים זהה לטיפול הניתן למחלת חניכיים במתרפא שאינו סובל מסוכרת וכולל בתחילה סילוק מכני של הגורמים האחראים למחלה, דהיינו הרובד החיידקי, המשקעים והאבנית. הטיפול כולל סילוק אבנית והקצעת שורשים (סילוק המשקעים והאבנית מפני שטח השורש) והסרת גורמים מקומיים העלולים להקשות על בקרת הרובד. מרכיב בסיסי וחשוב בטיפול כאמור הינו שיתוף הפעולה של המתרפא, שהכרחי להצלחת הטיפול. לעתים קיים צורך לערב עקירות לשיניים אבודות. במקרים רבים קיים צורך בהתערבות נוספת לאחר הטיפול הראשוני המכני, לרוב כירורגית. בסיום הטיפול יש צורך במעקב ותחזוקה שוטפים, בד"כ מידי שלושה חודשים, לשמירה על עומס זיהומי מינימלי בחלל הפה.

נוזלי שטיפה אינם מומלצים כשיגרה בטיפול במחלה הפריודונטלית. שטיפה תינתן במקרה של צורך בהקטנת העומס הזיהומי, או לצורך חיטוי למניעת זיהומים במקרים ספציפים ביותר. חשוב לציין כי שטיפת פה אינה מהווה טיפול

במחלת החניכיים, גם אם מביאה להקלה בתסמיני המחלה.
בטיפול במתרפא בריא סיסטמית, אנטיביוטיקה לטיפול במחלת חניכיים ניתנת באופן נדיר, למחלות חניכיים בודדות ומסויימות מאוד. לגבי התועלת הנוספת לבקרת הסוכרת במתן אנטיביוטיקה סיסטמית במקביל לטיפול הפריודונטלי הספרות חלוקה, כאמור.
לגבי הצורך במתן אנטיביוטיקה מניעתית במקביל לטיפולים פולשניים בחלל הפה, ובעיקר טיפולי חניכיים המערבים רקמה מזוהמת בחיידקים מראש על מנת למנוע זיהום סיסטמי, אין ספרות מספקת, והדבר נתון להחלטת הרופא המטפל בסוכרת, בהתאם לבקרה הגליקמית ולמידת החשיפה הצפויה של המתרפא לזיהום.
במקרה של סוכרת מאוזנת, אין צורך במתן כיסוי אנטיביוטי במקביל לטיפול בחלל הפה, למעט מקרים יחודיים בהם האנטיביוטיקה מהווה חלק מהטיפול בפתולוגיה עצמה בחלל הפה.

לסיכום: סכימה טיפולית

בדיקת חלל הפה אצל החולה הסוכרתי מהווה בדיקה הכרחית ושגרתית כחלק מהאבחון והטיפול בסוכרת.
בכל מקרה של אבחנה ראשונית לחולה סוכרתי יש להפנותו 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, הרירויות 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 ושמירה על גהות הפה).
- מומחה לשיקום הפה – במקרים בהם ישנו צורך בשיקום נרחב.
- מומחה בכרורגית פה ולסתות – בהתאם לצורך.
- מומחה לאנדודונטיה (טיפולי שורש) – בהתאם לצורך.

במקרים בהם המטופל הינו ילד, הטיפול יתחיל אצל מומחה לפדודונטיה (רפואת שיניים לילדים), אשר יפנה בהתאם לצורך למומחים אחרים.
שיגרת הטיפולים, המעקבים והתחזוקות תיקבע על ידי המומחים הללו בהתאם למצבו הסיסטמי של המטופל ובהתאם לממצאים בחלל הפה, ובשיתוף פעולה עם הרופא המטפל.
לאחר הטיפול הראשוני, שגרת התחזוקות והמעקבים אצל הפריודונט לא תעלה על אחת לשלושה חודשים במקרה של חולה סוכרת שאינו מאוזן, ובמקרה של חולה מאוזן תכיפות המעקבים תיקבע בהתאם למצב החניכיים וחלל הפה, ולא תעלה על אחת לחצי שנה בכל מקרה.
בכל מקרה של תלונות או דיווח על כאב או חוסר נוחות מצד המתרפא יש להפנותו למומחה המתאים (מומחה לרפואת הפה ו/או פריודונט) ללא קשר לשגרת התחזוקות הנ"ל.

אורית אטינגר ברק, מרצה בכירה בפריודונטיה **Melbourne Dental School, 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. Burt B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases.JPeriodontol 2005; 76: 1406-1419.
3. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective.Ann Periodontol 2001; 6: 99-112.
4. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship.Ann Periodontol 1998; 3: 51-61.
5. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications.Oral Dis 2008; 14: 191-203.
6. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect ofimproved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus.J Clin Periodontol 2005; 32: 266-272.
7. 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.
8. Genuth S, Eastman R, Kahn R, et al. Implications of the United kingdom prospective diabetes study.Diabetes Care 2003; 26 Suppl 1: S28-32.

9. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontaldisease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 27-32.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. Pons, V., Greenspan, D., Lozada-Nur, F., McPhail, L., Gallant, J.E., Tunkel, A., Johnson, C.C., McCarty, J., Panzer, H., Levenstein, M., et al. 1997. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. Clin Infect Dis 24:1204-1207.
21. Pons, V., Greenspan, D., and Debruin, M. 1993. 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 6:1311-1316.
22. Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D., Benjamin, D.K., Jr., Calandra, T.F., Edwards, J.E., Jr., Filler, S.G., Fisher, J.F., Kullberg, B.J., Ostrosky-Zeichner, L., et al. 2009. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503-535.
23. Kaplan, J.E., Benson, C., Holmes, K.H., Brooks, J.T., Pau, A., and Masur, H. 2009. 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 58:1-207; quiz CE201-204.
24. Zakrzewska, J.M., Forssell, H., and Glenny, A.M. 2005. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev:CD002779.
25. Garza I. Central craniofacial pain, Up To Date Topic 3324 Version 3.0
26. 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]
27. Stolbová K1, Hahn A, Benes B, Andel M, Treslová L. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. Int Tinnitus J. 1999;5:135-140.
28. Furuta M, Yamashita Y. Oral Health and Swallowing Problems. Curr Phys Med Rehabil Rep. 2013;1:216-222
29. 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.
30. 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.

חשוב לזכור – סוכרת וחלל 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 מהווה את אחד הסיבוכים השכיחים של סוכרת.
3. סוכרת על סוגיה קשורה לעלייה בשכיחות ובהתקדמות מחלת חניכיים וקשורה בבקרה גליקמית ירודה בחולים אלה. מחלת החניכיים שכיחה מאוד באוכלוסייה הכללית, ויותר בחולי הסוכרת.
4. בנוסף, מחלת החניכיים קשורה לעלייה בסיכון לסיבוכי הסוכרת, בהיותה מוקד חיידקי דלקתי.
5. טיפול במחלת החניכיים עשוי לשפר את הבקרה הגליקמית ולשפר סיבוכי סוכרת, ומכאן חשיבות מוגברת לטיפול במחלת החניכיים, מעבר לחשיבות לשמירת המשנן ולאיכות חיי המתרפא.
6. לא ברור אם ישנו 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. במקרים בהם הסוכרת מאוזנת, מחלת החניכיים תטופל באופן זהה לחולה לא סוכרתי, דהיינו סילוק 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. הקפדה על בקרת רובד נאותה ותחזוקה מידי שלושה-שישה חודשים כתלות באיזון הסוכרת ובאיזון המחלה הפריודונטית הכרחית להצלחת הטיפול.
10. הצוות הטיפולי הראשוני כולל את הרופא המטפל בסוכרת (רופא משפחה/אנדוקרינולוג), הפריודונט, אם קיימת מחלה בחניכיים, ואת המומחה לרפואת הפה או רופא השיניים, כתלות בסיבת ההפניה ובאיזון הסוכרת, במקרה בו ישנה מחלת חלל פה אחרת. רופאים אלו יפנו למומחים אחרים בתחומי רפואת השיניים בהתאם לצורך. בכל מקרה יש להפנות 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 הסוכרתי

פרופ' מוריס מוסרי, ד"ר יואב ארנסון

לחולי סוכרת מאפיינים ייחודיים למחלות הלב וכלי הדם. בפרק זה נדון בטיפול במחלת לב כלילית, אי ספיקת לב וקרדיומיופתיה סוכרתית בחולי סוכרת.

מחלה כלילית בחולי סוכרת

התפתחויות באיזון גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים הובילו לירידה בתמותה הכוללת (כ-50%) ובתמותה מסיבות לבביות (כ-60%) בחולי סוכרת לעומת שיעורי התמותה לפני 30 שנה[1]. ועדיין לחולי סוכרת יש סיכון מוגבר פי 2-4 ללקות במחלת לב כלילית לעומת בני גילם הנושאים את אותם גורמי סיכון, והסיכון לאירוע קרדיווסקולרי בחולי סוכרת ללא מחלת לב כלילית דומה לזה של חולים עם מחלה כלילית ללא סוכרת.

סוכרת מסוג 2 מאופיינת בתקופה ממושכת של עמידות יחסית לאינסולין, היפראינסולינמיה קומפנסטורית ועלייה הדרגתית ברמות סוכר בפלסמה, המובילים במקרים רבים לפגיעה ווסקולרית עוד טרם אבחון הסוכרת. התפתחות מחלה טרשתית בחולי סוכרת היא תהליך פרוגרסיבי המאופיין ע"י פגיעה מוקדמת בתפקוד תאי האנדותל, תהליך דלקתי בדפנות כלי הדם המוביל לגיוס מונוציטים וליצירת תאי קצף ובהמשך להסננה שומנית. ההסננה השומנית הופכת במשך השנים לרבדים טרשתיים אשר, בנוכחות דלקת מקומית, יכולים להיקרע וליצור חסימה טרומבוטית בכלי הדם. רובד טרשתי בחולי סוכרת מאופיין בריכוז ליפידים גבוה יותר, הסננה דלקתית מרובה יותר, ויותר קרישים בהשוואה לרובד בחולים ללא סוכרת. כל התהליכים יכולים להתחיל שנים לפני גילוי הסוכרת.

בחולי סוכרת יש בנוסף לפגיעה הווסקולרית גם הפרעות קרישה ופגיעה בתפקוד טסיות. בחולי סוכרת יש לרמות אינסולין מוגברות והיפרגליקמיה השפעה פרו-טרומבוטית, רמות מוגברות של Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), פקטור VII, פקטור XII ופיברינוגן, ורמות מופחתות של tPA (tissue Plasminogen Activator)[2]. הפגיעה בתפקוד הטסיות נובעת ממספר גורמים ובהם פגיעה במעטפת הטסית בשל היפרגליקמיה ושינויים במטבוליזם של הסידן המובילים לעלייה בהפרשת פקטורים פרו-אגרגנטים, ומהיפרגליקמיה כרונית המובילה לעלייה בצפיפות גליקופרוטאינים IIb-IIIa, רמות מוגברות של P-selectin, ועלייה ברגישות הרצפטורים P2Y12[2].

לחלק מחולי הסוכרת גם פגיעה נוירולוגית 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 העורק והופעת אי ספיקת לב וכתוצאה מכך ירידה בתוחלת החיים, ובנשים אף יותר מאשר בגברים.

מטרת הטיפול במחלה כלילית בחולי סוכרת כבאחרים היא כפולה: לשפר תסמינים ותוחלת חיים.

הערכת סיכון לבבי בחולי סוכרת ללא מחלה כלילית ידועה

מאחר ואצל חולי סוכרת רבים תיתכן איסכמיה לבבית גם בהיעדר תסמינים קליניים, יש היגיון בביצוע בדיקות סקר לגילוי מחלת לב כלילית בחולי סוכרת אי-תסמיניים הנמצאים בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר (מוגדר כסיכון של יותר מ-20% למוות מסיבה קרדיאלית או לאירוע לבבי בתוך 10 שנים). סיכון קרדיווסקולרי מוגבר קשור לגיל, משך הסוכרת, סיבוכים מיקרו או מאקרווסקולריים ידועים והימצאות גורמי הסיכון האחרים (עישון, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה מטופלת או לא מטופלת והיסטוריה משפחתית). מאידך, התועלת בטיפול בחולי סוכרת אי-תסמיניים

מוטלת בספק בספרות הרפואית. יתכן שהסיבה היא שבחולי סוכרת המחלה כה סוערת וגם מפושטת (למרות היעדר תסמינים), ולכן מאזן הסיכון-תועלת אינו מצדד בהתערבות טיפולית. משום כך איגודי סוכרת ואיגודים קרדיולוגים ברחבי העולם מתלבטים בהגדרת המלצות לביצוע בדיקות סקר בחולי סוכרת אי-תסמיניים. ההמלצות של ה-U.S. Preventive Services Task Force מ-2012[3] הן להימנע אפילו מבדיקת אק"ג במנוחה כבדיקת סקר בחולים בסיכון נמוך (פחות מ-10% סיכון ל-10 שנים) עד בינוני (סיכון 10%-20% ל-10 שנים). באשר לחולים בסיכון גבוה, הם מציינים שאין מספיק מידע להמליץ או לשלול ביצוע הבדיקה. גם ה-ADA (American diabetes association) ממליץ להימנע מבדיקות סקר, מפני שלא הוכח כי לגילוי מחלה כלילית אי-תסמינית יתרון מבחינת שיפור תוחלת חיים לעומת טיפול אגרסיבי בכל גורמי הסיכון, כמקובל בכל מקרה.

יש לציין שההמלצות הנ"ל התחשבו בשיקולי עלות הבדיקה בארה"ב ובקנדה. מאחר שבארצנו עלות ביצוע בדיקת אק"ג נמוכה מאד ואין סיכון בבדיקה, ומאחר וכ-35%-20% מחולי הסוכרת יכולים לעבור אירוע כלילי אי-תסמיני, נראה לנו שתרשים אק"ג שנתי יכול להיות כדאי גם בחולי סוכרת בסיכון נמוך ובינוני מאחר שהוא יכול להביא לעיתים לגילוי מחלה כלילית חשובה המצריכה הערכה נוספת וטיפול. בהיעדר נתונים בספרות יש להחליט באופן פרטני בכל חולה תוך שקלול הנתונים הקליניים. ישנם מספר סיבוכי סוכרת המגדירים את החולים כבעלי סיכון גבוה במיוחד למחלת לב איסכמית, ובהם הופעת מחלת כלי דם פריפריים או פרוטאינוריה. לחולים בסיכון מוגבר ניתן לבצע CT קורונרי לבדיקת משקע סידן בעורקים (Coronary Artery Calcium (CAC) score).

כמו כן יש להוסיף את המצבים הבאים המצדיקים ביצוע מבחן פיסיולוגי:

- ביצוע מבחן מאמץ אם בתרשים אק"ג במנוחה חל שינוי ביחס לתרשימים קודמים.
- ביצוע מבחן מאמץ לכל חולה סוכרת המועמד להתחיל פעילות גופנית.
- במקרה של מבחן מאמץ חיובי יש לשקול ביצוע מיפוי לב או אקו דובוטמין בכדי להעריך את גודל וחומרת האיסכמיה.

אנו מציגים בטבלה 1 את המלצות האיגוד הקרדיולוגי האירופאי משנת 2013 לבירור מחלת לב איסכמית בחולי סוכרת אי-תסמיניים.

טבלה 1. הערכת סיכון למחלת לב כלילית בחולי סוכרת ללא מחלת לב ידועה

המלצה	רמת המלצה (Level of recommendation)	רמת הוכחה (Level of evidence)
מומלץ להגדיר חולי סוכרת כחולים בסיכון גבוה או בסיכון גבוה מאוד למחלת לב כלילית, בהתאם לנוכחות גורמי סיכון נוספים או פגיעה באיברי מטרה	IIa	C
לא מומלץ להעריך סיכון קרדיו-וסקולרי של חולי סוכרת לפי טבלאות סיכון אשר פותחו לאוכלוסייה הכללית	III	C
בעת בירור גורמי הסיכון בחולי סוכרת, מומלץ לבדוק הפרשת אלבומין בשתן	I	B
מומלץ לשקול ביצוע בדיקות סקר לגילוי מחלה כלילית בחולי סוכרת אי-תסמיניים בסיכון מוגבר	IIb	C

הפרקים הבאים עוסקים באינדיקציות לטיפולים שונים (תרופתיים ופולשניים) כולל טיפול בתסמינים במידה וקיימים, וטיפול לשיפור תוחלת החיים גם בהיעדר תסמינים.

מניעה ראשונית למחלת לב כלילית בחולי סוכרת

טיפול תרופתי להורדת הסיכון לטרשת בעורקים הכליליים

1. איזון הסוכרת

סיבוכים מיקרווסקולריים מופיעים בחולי סוכרת החל מרגע הופעת היפרגליקמיה, ולכן הקטנת היארעות סיבוכים מיקרווסקולריים מצריכה בדיקות סקר לגילוי סוכרת וטיפול במצב המטבולי. סיבוכים מאקרווסקולריים, לעומת זאת, מתחילים עוד לפני הופעת הסוכרת ולכן הקטנת היארעות סיבוכים מאקרווסקולריים מצריכה שיפור רמות הסוכר בדם, מניעת סוכרת מסוג 2 וטיפול אגרסיבי בגורמי סיכון אחרים למחלת לב וכלי דם בחולי סוכרת ובחולים במצב קדם-

סוכרת. כמו כן מושקע מאמץ באיתור תכשירים לסוכרת שיש ביכולתם להקטין את הסיכון הקרדיווסקולרי. מחקרים רבים הראו קשר בין מדדי איזון הסוכרת כגון רמות סוכר בצום, רמות לאחר העמסת סוכר והמוגלובין מסוכרר לבין סיכון קרדיווסקולרי. בשנים האחרונות פורסמו מחקרים חשובים שבדקו את הקשר בין איזון סוכרת מסוג 2 לסיבוכים הקרדיאליים. איזון הדוק של רמות הסוכר בחולי סוכרת מסוג 1 במחקר ה-DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ב-2005 הוריד את הסיכון למחלות לב ב-42% ולאירוע של התקף לב או שבץ ב-58%[4]. מחקר ה-UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) אשר פורסם ב-1998 הדגים ירידה של 41% באירועים מוחיים (ללא משמעות סטטיסטית) וירידה מרשימה של 39% בהיארעות אוטם בשריר הלב (P=0.01) בקבוצת חולי סוכרת מסוג 2 כבדי משקל שטופלו במטפורמין[5]. במחקרי ה-ACCORD, ה-ADVANCE וה-VADT נבדקו חולי סוכרת מסוג 2 שלא היו מאוזנים תחת טיפול פומי או תת עורי והושוו זרועות של טיפול אינטנסיבי אשר תוכנן להוריד את רמת ה-HbA1c אל מתחת ל-6% לעומת יעד HbA1c בין 7.9%-7%. בשלושת המחקרים נצפתה ירידה קלה (13%-6%) בהיארעות אירועים קרדיווסקולריים בחולים שטופלו אינטנסיבית, ללא מובהקות סטטיסטית[6-8]. מחקר ה-ACCORD הופסק בטרם עת לאחר 3.5 שנים בשל עלייה של 22% בתמותה הכללית ושל 35% בתמותה הקרדיווסקולרית בזרוע הטיפול ההדוק. לעומתו במחקר ה-ADVANCE נצפתה ירידה בשיעורי התמותה של 7% ו-12% בהתאמה, ללא משמעות סטטיסטית. ייתכן שהסיבות לתמותה המוגברת בזרועות האינטנסיביות היו שיעורים גבוהים של אירועי היפוגליקמיה, עלייה במשקל החולים או אינטראקציה בין תרופות. באנליזה לתת-קבוצות במחקרים אלה נמצא שהטיפול האינטנסיבי יעיל יותר בחולים צעירים, עם סוכרת שהתגלתה תקופה קצרה יחסית לפני הכניסה למחקר וללא תחלואת לוואי[8].
רמות סוכר גבוהות בזמן אירוע לבבי קשורות לעלייה בתהליך הדלקתי ולהתפתחות אי ספיקת לב, ועל כן ההמלצות העדכניות הן להקפיד על רמות סוכר מתחת ל-180 מ"ג/ד"ל בעת אירוע לבבי חריף, תוך הימנעות מאירועי היפוגליקמיה[9]. לסיכום: מקובל היום להניח כי יעד של HbA1c < 7% יעיל למניעת סיבוכים מיקרווסקולריים. הקשר בין רמת HbA1c לסיבוכים מאקרווסקולריים פחות הדוק, בעיקר בשל ההתקדמות האיטית והכרונית של המחלה הטרשתית. מקובל לשאוף לאיזון קפדני יותר בחולים צעירים ללא תחלואה נלווית.

2. טיפול בגורמי הסיכון האחרים בחולי סוכרת

תוצאותיהם המשוקללות של המחקרים מדגישות כי הטיפול האופטימאלי למניעת תחלואה לבבית בחולי סוכרת הוא טיפול בכלל גורמי הסיכון. מחקר ה-STENO-2 הדגים כי לטיפול משולב באספירין ובתכשירים להורדת סוכר, לחץ דם וליפידים השפעה של הורדת אירועים קרדיווסקולריים בשיעור של 59%, תמותה קרדיווסקולרית ב-57% ותמותה כוללת ב-46%[10].

טבלה 2. המלצות האיגוד הקרדיולוגי האירופאי לאיזון גורמי הסיכון הטרשתיים בחולי סוכרת

לחץ דם (ממ"כ) בחולים עם נפרופתיה	< 140/85 סיסטולי < 130
איזון גליקמי (HbA1c%)	יעד מטרה < 7.0% בחולים ספציפיים (צעירים, משך מחלה קצר, ללא פגיעה באיברי מטרה) 6.5%-6.0%
רמות כולסטרול LDL	חולים בסיכון גבוה < 100 מ"ג\ד"ל חולים בסיכון גבוה מאוד < 70 מ"ג/ד"ל
נוגדי טסיות	אספירין 100-75 מ"ג ליום בחולים עם CVD מוכח
הפסקת עישון	חובה
משקל	איזון משקל ע"י דיאטה בחולי סוכרת, הורדת משקל בחולים עם IGT על מנת למנוע הופעת סוכרת
דיאטה	חלבונים - 20%-10% מהצרוכת האנרגיה היומית, פחמימות 60%-45% מהצרוכת היומית, שומן כללי < 35% מהצרוכת היומית, מתוכו: Saturated and transunsaturated fatty acids < 10%, Polyunsaturated fatty acids <10%, ו-Oils rich in monounsaturated fatty acids 10%-20%.

ההנחיות העדכניות של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי משנת 2013[11] (טבלה 2) קוראות לשמירה על לחץ דם מתחת ל-140/85 בחולי סוכרת. בחולים עם נפרופתיה ופרוטאינוריה מומלץ יעד יותר קפדני של < 130 ממ"כ, במידה והטיפול נסבל ע"י החולה. אין עדיפות לקבוצת תרופות מסוימת, אך מומלץ לשקול מתן טיפול עם תרופה ממשפחת מעכבי ה-RAAS (ACE-I ו-ARB) בכל חולה עם פרוטאינוריה (כל ההמלצות הן ברמה 1A). בחולי סוכרת בסיכון גבוה לטרשת עורקים (מחלה קרדיווסקולרית ידועה, או מעל גיל 40 עם לפחות גורם סיכון אחד נוסף) יש לתת סטטינים ביחד עם שינוי אורח חיים (תזונה ופעילות גופנית) ללא תלות בערכי הכולסטרול הבסיסיים. בחולי סוכרת בגיל צעיר מ-40, יש לשקול הוספת סטטינים אם ערך ה-LDL נותר מעל 100 מ"ג% לאחר שינוי אורח חיים, ובאלה עם יותר מגורם סיכון אחד. ערך היעד ל-LDL לחולה ללא מחלה קרדיווסקולרית ידועה הוא פחות מ-100 מ"ג%, ולחולה עם מחלה ידועה או פגיעה באיברי מטרה הוא פחות מ-70 מ"ג% (או ירידה של לפחות 50% מערך LDL בסיסי).

תרופות שנועדו להעלאת ערכי HDL לא נמצאו כיעילות במניעת תחלואה לבבית, ולכן ההמלצות העדכניות להעלאת רמות HDL הן הקפדה על פעילות גופנית, הורדת משקל והיקף מותניים, הפסקת עישון והורדת כמות פחמימות פשוטות. רצוי להגיע לערך TG קטן מ-150, ולערך HDL גבוה מ-40 בגברים ומ-50 מ"ג% בנשים. הוספת פיבראטים מומלצת בחולים עם TG מעל 500 על מנת למנוע פנקריאטיטס.

אספירין למניעה ראשונית – כמו בבריאים, כך גם בחולי סוכרת קיימים ממצאים סותרים באשר ליעילות האספירין למניעה ראשונית של אירועים וסקולריים. מטא-אנליזה שבוצעה לאחרונה והשוותה טיפול באספירין מול פלצבו[12] הובילה למסקנות לא חד משמעיות. נרשמה ירידה בסיכון לאירועים לבביים בגברים (RR=0.57) אך לא בנשים (RR=1.04). בקבוצות החולים בסיכון נמוך (פחות מ-20% סיכון ל-10 שנים) ובקרב החולים מעל גיל 70 שיעור הירידה באירועים קרדיו-וסקולריים (הרווח מהטיפול) נמצא דומה לשיעור סיבוכים דימומיים גדולים. מחקרים המתנהלים כעת, ביניהם ה-ASCEND ו-ACCEPT-D, אמורים לשפוך אור על הנושא עם תוצאות מתוכננות לקראת 2017.

ה-ACC, ADA ו-AHA המליצו ב-2010 לשקול מתן אספירין בחולי סוכרת בסיכון מוגבר לאירוע קרדיווסקולרי (סיכון יותר מ-10% ל-10 שנים). בקבוצה זו נכללים רוב הגברים בגיל מעל 50 והנשים בגיל מעל 60 עם גורם סיכון אחד נוסף. בחולים צעירים מהנ"ל עם גורמי סיכון מרובים יש להפעיל שיקול קליני. לא מומלץ לטפל באספירין בחולים צעירים מהנ"ל וללא גורמי סיכון בנוסף לסוכרת. מינון האספירין המומלץ הוא בתחום הנמוך (100 מ"ג או פחות) למרות שחלק מחולי הסוכרת עמידים לטיפול באספירין, מפני שלא הוכחה יעילותו של מינון גבוה יותר והסיכון לדמם עולה עם המינון. בחולים עם רגישות לאספירין ניתן לשקול מתן קלופידוגרל למניעה ראשונית[13].

הטיפול במחלת לב כלילית בחולי סוכרת

נוגדי צימות טסיות בחולי סוכרת

קלופידוגרל: במחקר ה-CURE שבוצע בחולים עם תסמונת כלילית חריפה שטופלו באספירין[14] נמצאה הפחתה של כ-21% בשיעור אירועים קרדיאליים בחולים שטופלו בנוסף עם קלופידוגרל לעומת פלצבו. בתת הקבוצות של חולים בסיכון גבוה ושל חולי סוכרת נמצאה נטייה להטבה בעזרת קלופידוגרל אך ללא משמעות סטטיסטית. למרות שאין ספק בחשיבות הקלופידוגרל, ראוי לזכור כי בחולי סוכרת נפוצה עמידות לתרופה זו בעת האירוע החריף. משום כך, בתסמונת כלילית חריפה קלופידוגרל מפנה את מקומו בימים אלה לתרופות יעילות יותר כמו פרסוגרל וטיקגרלור, והוא משמש עתה כתחליף למקרים בהם לא ניתן להשתמש בשתי התרופות האחרות. כמו כן, הקלופידוגרל ממשיך לשמש בחולים עם תעוקה יציבה העוברים צנתור טיפולי עם תומכן שאינו מפריש תרופה.

פרסוגרל: חוסם את הרצפטור ל-P2Y12 ביתר יעילות ואחידות מאשר קלופידוגרל. מחקר ה-TRITON TIMI-38 אשר נערך בקרב חולים עם אירוע לבבי חריף זיהה ירידה של 18% באירועים לבביים בכלל מטופלי פרסוגרל בהשוואה לקלופידוגרל. בקרב האוכלוסייה הכללית נצפתה עלייה בשיעור הדימומים המאג'וריים, למעט אצל תת קבוצת חולי הסוכרת. בקרב חולי סוכרת נצפתה ירידה של 40% באירועים לבביים חוזרים[15].

טיקגרלור: טיקגרלור הוא תרופה נוספת מקבוצת חוסמי הרצפטור ל-P2Y12. התרופה נבחנה במחקר ה-PLATO ונמצא כי שילובה כתוספת לאספירין לאחר אירועים לבביים יעיל יותר מתוספת קלופידוגרל בהפחתת אירועים לבביים, אירועים מוחיים ותמותה, וללא עודף דימומים. בתת אנליזה של המחקר[16] בודדו 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 הדימומים.

התרופות פרסוגרל וטיקגרלור נכללות היום בסל הבריאות לטיפול במשך 12 חודשים בהתוויות של: א. מניעת אירועים

אתרו-תרומבוטיים בחולים עם תסמונת כלילית חריפה לאחר צנתור לב טיפולי אשר פיתחו Stent thrombosis תחת טיפול בקלופידוגרל בתוך שנה מהצנתור. ב. מניעת אירועים אתרו-תרומבוטיים בחולים עם אוטם לבבי ועליות ST לאחר צנתור לב. ג. מניעת אירועים אתרו-תרומבוטיים עבור חולי ACS ללא עליית מקטע ST עם טרופונין חיובי העוברים PCI עם השתלת תומך. בחולים עם סיכון מוגבר לדמם (גיל > 75, משקל מתחת ל60 ק"ג או אירוע מוחי בעבר) מומלץ טיפול בטיקגרלור או במינון מופחת של פרסוגרל (5 מ"ג ליום). התרופות החדשות אינם נכללות בסל לחולים עם תעוקת חזה יציבה או לחולים אשר לא עברו צנתור.

רה-וסקולריזציה

כרבע מהצנתורים בעולם מבוצעים בחולי סוכרת. לחולי סוכרת בד"כ מהלך צנתורי מסובך יותר בשל טרשת יותר מפושטת, נטייה לפתח היצרויות חדשות גם בעורקים שטופלו מילעורית וגם במעקפים ורידיים, ונטייה מואצת ליצור היצרויות חדשות בכלי הדם הלבביים[17].

1. בחולי סוכרת עם אוטם חריף מסוג STEMI-ST elevation MI אנגיופלסטיה ראשונית במהלך אוטם חריף מסייעת בשימור שריר הלב בכל החולים. אנגיופלסטיה ראשונית בחולי סוכרת הפחיתה תמותה כמעט פי שתיים ביחס לטיפול תרומבוליטי ולכן הומלץ להתייחס לחולי סוכרת כאל אוכלוסייה מיוחדת בה האנגיופלסטיה הראשונית מומלצת כטיפול באוטם חריף אף יותר מאשר באוכלוסייה הכללית[18].

2. בחולי סוכרת עם תסמונת כלילית חריפה ללא הרמת ST (NSTE-ACS): במחקר ה-TACTICS חולים עם תסמונת כלילית חריפה (תעוקת חזה בלתי יציבה או אוטם מסוג NSTEMI) עברו רנדומיזציה ל-PCI או לטיפול שמרני. בקרב חולי הסוכרת רה-וסקולריזציה הפחיתה 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 אירועים, PCI בחולים אלה מפחית תמותה באותה מידה ואפילו יותר מאשר חולים ללא סוכרת[19,20].

3. בחולי סוכרת עם תעוקה יציבה. מחקרים וביניהם מחקר ה-BARI הובילו למסקנה כי בחולי סוכרת עם מחלה יציבה, צנתור מתוכנן אינו משפר תוחלת חיים לעומת טיפול תרופתי[21]. במעקב של 10 שנים אחר קבוצת החולים ממחקר ה-BARI שיעור ההישרדות בחולי סוכרת שעברו CABG היה 57.8% לעומת 45.5% באלה שעברו אנגיופלסטיה. מחקר ה-BARI-2D[22] 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). 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%) אשר טופלו שמרנית עברו בסופו של דבר רה-וסקולריזציה מאוחרת. החולים הקשים יותר עברו רנדומיזציה בין ניתוח מעקפים לטיפול שמרני, ובזרוע זו הודגמו תוצאות עדיפות בקרב המנותחים (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 הבדל משמעותי בתוצאות לטווח ארוך[23]. במחקר ה-COURAGE כשליש מהחולים היו חולי סוכרת. מחקר ה-FREEDOM השווה 1,900 חולים עם סוכרת ומחלת לב כלילית יציבה לניתוח 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 ירידה בשיעור המשולב של תמותה, אוטם או שבץ מוחי מ-26.6% ל-18.7%[24].

השוואת סוגי תומכנים בחולי סוכרת

תומכנים ללא תרופה מקטינים את שיעור ההצרות החוזרת בהשוואה להרחבת בלון, ותומכנים מפרישי תרופה מקטינים את שיעור ההצרות החוזרת בהשוואה לתומכנים ללא תרופה, והדברים תקפים גם בחולי סוכרת. יחד עם זאת, התוצאות בחולי סוכרת פחות טובות בהשוואה לחולים ללא סוכרת כולל שיעור ההצרות החוזרת בכל סוגי התומכנים. לא מכבר פורסמה מטא-אנליזה אשר השוותה יעילות ובטיחות בין סוגי התומכנים השונים בחולי סוכרת[25]. לפי הממצאים, שימוש בתומכן מפריש תרופה הוריד את שיעור ההיצרות החוזרת בשיעור של 69%-37% במחקרים השונים, בתנאי שנעשה שימוש בטיפול נוגד טסיות כפול לתקופה של 6 חודשים לפחות. שימוש בתומכן מפריש everolimus ("מהדור השלישי") שנמצא יעיל ביותר מבחינה קלינית הוריד את שיעור ההיצרות החוזרת מ-109.4 לכל 1000 שנות חולה ל-34.55 לכל 1,000 שנות חולה. לא נמצאו הבדלים משמעותיים סטטיסטית בחולי סוכרת בשיעור in-stent thrombosis מוקדמת או מאוחרת בין סוגי התומכנים.

מחלת לב איסכמית כרונית בחולי סוכרת

חוסמי ביתא יעילים בטיפול בתעוקת חזה יציבה ע"י הורדת תצרוכת החמצן בשריר הלב דרך הורדת קצב הלב, הורדת לחץ הדם הסיסטמי והורדת יכולת ההתכווצות של שריר הלב. חוסמי ביתא יעילים בהורדת שיעורי אירועים לבביים ומוות כתוצאה מהפרעות קצב חדריות בחולי סוכרת עם מחלת לב איסכמית.

חוסמי ACE או ARB מומלצים לכל חולה סוכרת עם פגיעה בתפקוד הלבבי (EF<40%), יתר לחץ דם או מחלת כליות כרונית. ולכל חולה סוכרת לאחר אוטם לבבי או תעוקת חזה יציבה. מחקר ה-HOPE[26] הראה ירידה של 25% בשיעור אירועים לבביים, שבץ או מוות עם 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.

ניטרטים משפרים תעוקה ע"י הרחבת עורקים כליליים והקטנת העומס על הלב ע"י הרחבת עורקים פריפריים. אין לניטרטים השפעה על תוחלת החיים. חוסמי סידן יעילים גם הם בהקלה על תסמינים תעוקתיים. תרופות אלו יכולות להחליף חוסמי ביתא בחולים ללא אי ספיקת לב, במקרים בהם חוסמי ביתא אינם מומלצים (כמו מחלת ריאות חסימתית קשה). מומלץ להימנע משילוב חוסמי סידן המשפיעים על הקולטנים בלב (כמו ורפמיל או דילתיאזם) עם חוסמי ביתא.

Ivabradine – תרופה זו משפיעה באופן ישיר על קצב הלב דרך השפעה על ה-SA Node דרך תעלות If. תרופה זו יעילה בהקלה על תעוקת חזה יציבה בחולים עם קצב סינוס ודופק מנוחה מעל 70 לדקה, בעיקר אם יש לחולים אלו גם אי ספיקת לב.

אי 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 הבריאות[27]. שיעור התפתחות אי ספיקת לב חדשה בחולי סוכרת הוא כ-3.3% לשנה והסיכון היחסי להתפתחות אי ספיקת לב גדול פי 1.3[28]. בקווים המנחים של איגוד הקרדיולוגים האמריקאי, עצם קיום סוכרת בחולה אי-תסמיני וללא מחלת לב סטרוקטורלית מגדיר אותו כשרוי בסיכון גבוה להתפתחות אי ספיקת לב[29]. 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 כ-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 סוכרת (P=0.017)[30].

הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול המומלץ לחולים ללא סוכרת והתגובה הקלינית לטיפול דומה אף היא[31,32]. חוסם ה-ACE (Angiotensin Converting Enzyme) רמיפריל הפחית במחקר ה-micro-HOPE סיכון לאוטם בשריר הלב, מוות, אירועים מוחיים והיארעות אי ספיקת לב חדשה[33]. חוסמי קולטנים לאנגיוטנסין Angiotensin ARB – (Receptor Blocker) 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[34] ובה בעת מדכאים פרוטאינוריה והתפתחות מחלת כליות כרונית ואירועים קרדיווסקולריים. הטיפול באנטגוניסטים לאלדקטון (ספירונולקטון או אפלרנון) מומלץ בכל חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית, ללא קשר לסוכרת על מנת להוריד שיעורי אשפוז ותמותה.

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 ללא הסתמנות קלינית[35]. אי ספיקה סיסטולית מופיעה בשלב מתקדם יותר; באקו קרדיוגרפיה נמצאה אי ספיקה סיסטולית 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 הפוגמים בתפקוד הלב כמו פגיעה מיקרו-אנגיופתית, מחלת כלי דם כליליים, יתר לחץ דם ונוירופתיה אוטונומית התורמים לפגיעה נוספת בתפקוד הלבבי ולהופעת מרכיב נוסף של אי ספיקת לב סיסטולית.

איזון סוכרת הדוק עם הורדת רמת ה-HbA1c יכול להקטין את מסת שריר הלב בקרדיומיופתיה סוכרתית ללא קשר

לערכי לחץ הדם[36]. כיום לא קיימים טיפולים ספציפיים לקרדיומיופתיה סוכרתית. למרות היעדר טיפולים ספציפיים הוכח כי דיכוי הציר רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון יעיל בדיכוי התקדמות המחלה. ניסיונות טיפוליים ראשוניים מכוונים לעיכוב או מניעה ספציפיים של התפתחות קרדיומיופתיה סוכרתית ע"י תרופות לדיכוי חלבונים מסוכררים (glycation end product inhibitors), תרופות המכוונות לשבירת הקשר המסוכרר (glycation end product cross-link breakers), מודולטורים של חומצות שומן חופשיות ומעכבי GLP-1.

הפרעות קצב ומוות לבבי פתאומי בחולי סוכרת

לחולים עם פרפור פרוזדורים יש סיכון מוגבר פי 5 לשבץ מוחי וסיכון כפול למוות ממחלה קרדיווסקולרית לעומת חולים בני גילם בקצב סינוס. שיעור החולים עם פרפור פרוזדורים בקרב חולי הסוכרת גבוה משיעורם היחסי באוכלוסייה. לסוכרת ופרפור פרוזדורים גורמי סיכון רבים משותפים כמו יתר לחץ דם, טרשת עורקים והשמנה, אם כי לא ידוע אם יש קשר ישיר בין סוכרת לפרפור. ההמלצות המקובלות לטיפול אנטיקואגולנטי בחולי סוכרת, כפי שפורסמו ע"י האיגוד הקרדיולוגי האירופאי ב2010 ועודכנו ב-2012 הם שימוש בסכימת CHA_2DS_2-VASc, בה החולה מקבל נקודה על כל גורם סיכון (אי ספיקת לב, יתר לחץ דם, גיל בין 75-65 וגיל מעל 75, סוכרת, טרשת עורקים ומין נשי ושתי נקודות לאוטם מוחי בעבר). לפי ההמלצות החולים עם נקודה אחת הם בסיכון בינוני לאוטם מוחי, וחולים עם שתי נקודות ומעלה הם בסיכון גבוה. ההמלצות המעודכנות הן כי לכל חולה עם סיכון בינוני ומעלה יש צורך לשקול את הסיכון לדימום מאג'ורי, ובמידת האפשר להתחיל טיפול נוגד קרישה[37]. אספירין לבדו אינו מומלץ למניעת אוטם מוחי בחולים עם סוכרת ופרפור פרוזדורים, אך אצל חולים שלא יכולים או שלא רוצים לקבל נוגדי קרישה ניתן לשקול מתן אספירין וקלופידוגרל, מתוך ידיעה כי יעילות הטיפול המשולב פחותה מיעילותם של קומדין או נוגדי הקרישה החדשים (דביגטרן, אפיקסבאן או ריברוקסבאן).

מוות לבבי פתאומי מתרחש בכ-50% מאירועי המוות מסיבות קרדיווסקולריות. מוות פתאומי יכול לחול גם אצל חולים עם קרדיומיופתיה ידועה ומחלה כלילית קיימת וגם בהיעדר מחלת לב כלילית ידועה. במחקר האפידמיולוגי פרמינגהם דווח כי חולי סוכרת מצויים בסיכון של פי 4 למוות פתאומי לעומת בני גילם, ויותר בנשים[38]. השכיחות המוגברת של הפרעות קצב חדריות בחולי סוכרת מוסברת בחלקה ע"י שכיחות גבוהה יותר של מחלת לב איסכמית, ובחלקה ע"י מחלה מיקרו-וסקולרית בכלי הדם הקטנים של הלב, נוירופתיה אוטונומית, פיברוזיס לבבי מוגבר ואירועי היפר-והיפוגליקמיה המשפיעים גם הם על התכונות החשמליות של תאי שריר הלב. אין כעת המלצות לטיפול או מעקב ספציפיים לחולי סוכרת וההמלצה המקובלת היא טיפול משולב בכל גורמי הסיכון.

מסקנות

שיפור תוחלת החיים אצל חולי סוכרת עם מחלת לב איסכמית מושג ע"י טיפול תרופתי למניעת טרשת, איזון קפדני של גורמי הסיכון ושינוי באורח החיים עם דגש על פעילות גופנית סדירה וירידה במשקל. פרט לטיפול במטפורמין בחולים כבדי משקל לא הוכח כי איזון קפדני של הסוכר בחולי סוכרת מאט את טרשת העורקים וסיבוכיה. שיפור תסמיני תעוקה בחולי סוכרת מושג ע"י טיפול תרופתי אנטי-אנגינוטי וטיפול ברה-וסקולריזציה מילעורית או ניתוחית. הטיפול נוגד הטסיות הפומי כלל עד לאחרונה אספירין וקלופידוגרל. הקלופידוגרל פינה את מקומו לשתי תרופות יעילות יותר: פרסוגרל וטיקגרלור, והוא משמש עתה רק בחולים עם תעוקה יציבה העוברים השתלת תומכן ללא תרופה, וכתחליף בחלק מהחולים עם תסמונת כלילית חריפה. ההוריה לרה-וסקולריזציה בחולי סוכרת שונה במצבים הקליניים השונים: בחולים עם אוטם מסוג STEMI הטיפול הנכון הוא הרחבה מילעורית של העורק החסום. גם בחולים עם תסמונת כלילית חריפה מסוג NSTEMI תורמת רה-וסקולריזציה מילעורית לשימור שריר הלב ותפקודו ושיפור תוחלת החיים. בחולים 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 המומלץ בחולים ללא סוכרת. 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.

פרופ' מוריס מוסרי, ד"ר יואב ארנסון, מערך הלב, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. 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 April 7;119(13):1728-35.
2. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med 2007 August;262(2):157-72.
3. Moyer VA. Screening for Coronary Heart Disease With Electrocardiography: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012 July 31.
4. 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 2005 December 22;353(25):2643-53.
5. 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 September 12;352(9131):837-53.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 June 12;358(24):2545-59.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 June 12;358(24):2560-72.
8. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De BG, Nicolucci A, Kaplan SH. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. Ann Intern Med 2009 December 15;151(12):854-60.
9. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009 June;32(6):1119-31.
10. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008 January 12;371(9607):117-25.
11. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H 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 October;34(39):3035-87.
12. De BG, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b4531.
13. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002 September 15;90(6):625-8.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001 August 16;345(7):494-502.
15. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. 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 October 14;118(16):1626-36.
16. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. 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 August 29.
17. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. 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 August 18;44(4):766-74.
18. Bonnefoy E, Steg PG, Chabaud S, Dubien PY, Lapostolle F, Boudet F, Lacroute JM, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Touboul P. Is primary angioplasty more effective than prehospital fibrinolysis in diabetics with acute myocardial infarction? Data from the CAPTIM randomized clinical trial. Eur Heart J 2005 September;26(17):1712-8.
19. Roffi M, Eberli FR. Diabetes and acute coronary syndromes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 June;23(3):305-16.
20. Cannon CP. Small molecule glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors as upstream therapy in acute coronary syndromes: insights from the TACTICS TIMI-18 trial. J Am Coll Cardiol 2003 February 19;41(4 Suppl S):43S-8S.
21. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. N Engl J Med 1996 July 25;335(4):217-25.
22. 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 June 8;121(22):2447-9.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007 April 12;356(15):1503-16.
24. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012 December 20;367(25):2375-84.
25. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. 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.
26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril,

on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000 January 20;342(3):145-53.
27. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. Diabetes 1974 February;23(2):105-11.
28. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. Chest 1999 March;115(3):867-8.
29. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 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 April 14;119(14):e391-e479.
30. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. Am J Med 2006 July;119(7):591-9.
31. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol 2003 September 3;42(5):914-22.
32. Parker AB, Yusuf S, Naylor CD. The relevance of subgroup-specific treatment effects: the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) revisited. Am Heart J 2002 December;144(6):941-7.
33. 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 January 22;355(9200):253-9.
34. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B. Ramipril and the development of diabetes. JAMA 2001 October 17;286(15):1882-5.
35. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, Twigg SM. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008 September;10(9):739-46.
36. 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 March;94(1):47-51.
37. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 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 November;33(21):2719-47.
38. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. Am Heart J 1998 August;136(2):205-12.

חשוב לזכור – הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרתי

1. שיפור תוחלת החיים אצל חולי סוכרת עם מחלת לב איסכמית מושג ע"י טיפול תרופתי למניעת טרשת איזון קפדני של גורמי הסיכון ושינוי באורח החיים עם דגש על פעילות גופנית סדירה וירידה במשקל.
2. שיפור תוחלת החיים מושג ע"י טיפול תרופתי למניעת טרשת, טיפול נוגד טסיות וע"י רה–וסקולריזציה.
   - טיפול יעיל בגורמי הסיכון האחרים חשוב במיוחד, ובפרט בחולים עם תסמונת מטבולית ובמצבים קדם–סוכרתיים, בכדי לבלום את תהליך הטרשת באיבו.
   - הטיפול נוגד הטסיות בקלופידוגרל מפנה את מקומו לשתי תרופות יעילות יותר פרסוגרל וטיקגרלור.
   - רה–וסקולריזציה בחולי סוכרת שונה ע"פ המצב הקליני: בחולים עם STEMI מטפלים ע"י הרחבה מילעורית של העורק החסום. בחולים עם NSTEMI ACS רה–וסקולריזציה מילעורית תורמת לשימור שריר הלב ותפקודו ושיפור תוחלת החיים. בחולים יציבים עם מחלה כלילית רב–כלית, ניתוח מעקפים יעיל יותר מטיפול מילעורי לשיפור תוחלת החיים ולהקטנת הצורך בפעולות חוזרות.
3. הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול המומלץ לחולים ללא סוכרת.

ההשפעות הקרדיווסקולריות של טיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2

פרופ' הילה קנובלר

מחלות קרדיווסקולריות (Cardiovascular disease – CVD) הן עדיין הסיבה העיקרית לתמותה בחולים עם סוכרת מסוג 2 (type 2 diabetes – T2DM) ובניגוד למצב באוכלוסייה הכללית, שיעור CVD בקרב חולי T2DM איננו יורד[1]. בעיה זו מצביעה 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 שנמצאות 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 נוירולוגיים. היפוגליקמיה חמורה מוגדרת כאירוע שמצריך עזרה של הזולת על מנת לצאת ממצב זה. היפוגליקמיה שכיחה בחולי T2DM עם משך ארוך של סוכרת ובחולים מבוגרים במיוחד, אלה הנוטלים תרופות רבות או עם ירידה בתפקוד קוגניטיבי וכלייתי. בקבוצה זו שכיח גם מצב של חוסר מודעות להיפוגליקמיה ומכאן התדרדרות להיפוגליקמיה חמורה[2]. מחקרים אחרונים שבוצעו באנשים מבוגרים, בחלקם עם CVD ידוע, הראו שאירועים של היפוגליקמיה קשורים בתחלואה ובתמותה מוגברת[3], לכן יש כיום מודעות גבוהה יותר לבחירה בטיפול תרופתי הכרוך בסיכון קטן ככל האפשר להיפוגליקמיה[4].

מטרת סקירה זו היא לסכם את ההשפעות הקרדיווסקולריות של תרופות לסוכרת המצויות כיום בשימוש קליני רחב.

מטפורמין (Metformin)

מטפורמין היא התרופה השכיחה ביותר בשימוש בחולי T2DM והמנגנון המרכזי של הפעולה הוא הורדת ייצור גלוקוז בכבד. לתרופה שני יתרונות חשובים: היא איננה גורמת להיפוגליקמיה ולא לעלייה במשקל. במחקר ה-UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) נמצא שטיפול במטפורמין בתת-קבוצה של חולי T2DM עם עודף משקל 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 בסולפונילאוריאה, למרות שמבחינת הורדת ערכי הגלוקוז אין למטפורמין יתרון[5]. תוצאה זו מראה שלא תמיד קיימת הקבלה בין השפעת תרופה על האיזון הגליקמי והשפעתה על CVD. עקב כך, שני ארגוני הבריאות ADA (American Diabetes Association) ו-EASD (European Association for the Study of Diabetes) ממליצים על מטפורמין כתרופת קו ראשון ב-T2DM[4].

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 היעילות המוכחת של קבוצה זו מבחינת איזון גליקמי, בשנים האחרונות יש חשש הולך וגובר מההשפעות השליליות של תרופות אלו על CVD הקשורות לשני מנגנונים: 1. שיעור משמעותי של אירועי היפוגליקמיה 2. השפעה שלילית פוטנציאלית על מנגנון הגנה של הלב מפני איסכמיות חוזרות (Ischemic preconditioning) הקשור לסגירת לא סלקטיבית של ATP-sensitive potassium channels. כל התרופות שמשתייכות לקבוצה זו עלולות לגרום להיפוגליקמיה אם כי השימוש בתרופה glyburide (gluben, glibetic) כרוך בשיעור גבוה יותר (בערך פי 2) של אירועים בהשוואה לתרופות glipizide (glucorite) ו-glimepiride (amaryl)[6]. קיימים גם הבדלים בהשפעה על preconditioning: תרופה פועלת על ATP-sensitive potassium channels רק בלבלב וגם glimeperide לא נמצא כמשפיע על תהליך מגן זה בעוד ש-glyburide הוא תכשיר לא סלקטיבי שפוגע ב-ischemic preconditioning. מספר עבודות תצפית שפורסמו לאחרונה שבהן הישוו בין שכיחות אירועי CVD

בשימוש במטפורמין לעומת סולפונילאוריאה מצביעות על יתרון בולט של מטפורמין. לדוגמה: בעבודה רטרוספקטיבית שבה נאספו נתונים על 23,915 חולים שקיבלו טיפול בתרופה אחת מסוג מטפורמין, גליבוריד, גליפזיד, או גלימפריד, נמצא שבהשוואה למטפורמין כל שלושת סוגי הסולפונילאוריאה היו קשורים לתמותה כללית מוגברת. יחד עם זאת, בקבוצה עם מחלה כלילית ידועה רק שימוש בגליבוריד וגליפיזיד ולא בגלימפריד היו קשורים לתמותה מוגברת לעומת מטפורמין[6]. תרופות מקבוצת הסולפונילאוריאה גם גורמות לעלייה במשקל. למרות שבמחקר ההמשך של UKPDS שבו עקבו אחרי המשתתפים כעשר שנים נוספות לאחר תום המחקר, שימוש בסולפונילאוריאה ואינסולין גרם לירידה של 15% בהיארעות אוטם[7], מספר מומחים בתחום סבורים שלאור ההשפעות הלא רצויות של תרופות אלו יש להגביל ואולי אף להפסיק את השימוש בהן ובמיוחד יש להימנע משימוש בגליבוריד.

גלינידים (Glinides)

גם הגלינידים גורמים לשיחרור אינסולין אך משך השפעתם קצר יותר והם גורמים לפחות היפוגליקמיה מאשר סולפונילאוריאה. בנוסף הם אינם משפיעים על Ischemic preconditioning. בארץ נמצא בשימוש repaglinide (novonorm). למרות שאין מחקרי out-come שמראים השפעה חיובית שלהם על CVD, יתכן יתרון יחסי שלהם לעומת סולפונילאוריאה בגלל ההבדלים שצוינו[4].

אקרבוז (Acarbose)

אקרבוז גורמת לירידה ברמות הגלוקוז לאחר ארוחות באמצעות עיכוב של האנזים glucosidase שמצוי בדופן המעי ואחראי לפירוק דו-סוכרים. לתרופה זו מס' יתרונות מבחינת CVD: היא איננה גורמת להיפוגליקמיה ולהשמנה והשפעתה על מניעת עלית הגלוקוז לאחר ארוחות עשויה להיות בעלת חשיבות לאור עבודות הקושרות עליות אלו לשכיחות מוגברת של אירועי CVD. מחקר STOP-NIDDM באנשים עם פרה-סוכרת ומספר מחקרים קטנים בחולי T2DM אכן הראו ירידה באירועי CVD בשימוש בתרופה[8], אך מדובר בשלב זה במחקרים עם שיעור אירועים נמוך ולכן מחכים לתוצאות מחקרים גדולים יותר. גם תופעות הלוואי הגסטרואינטסטינליות מגבילות את השימוש.

תיאזולידינדיונים (Thiazolidinediones)

קבוצת תרופות זו פועלת לשיפור הרגישות לאינסולין ברקמת השריר באמצעות הפעלה של קולטנים גרעיניים מסוג peroxisome proliferator-activating γ. 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: השמנה שיכולה להיות ניכרת בחלק מהחולים, צבירת נוזלים, אי-ספיקת לב, אוסטיאופורוזיס ושברים. שתי התרופות העיקריות שהוכנסו לשימוש היו rosiglitazone ו-pioglitazone. קיימים הבדלים בין שתי התרופות בהשפעתן על פרופיל השומנים: שתיהן מעלות HDL אבל רק pioglitazone מוריד את רמות הטריגליצרידים ו-rosiglitazone גם מעלה את רמת ה-LDL. הבדלים אלה יכולים להסביר חלק מההבדלים בהשפעות על אירועי CVD שנצפו במחקרים[9]. במחקר ה-PROactive מחקר שכלל מעל 5,000 חולי T2DM עם עדות ל-CVD ובו הישוו טיפול ב-pioglitazone לעומת פלסבו נצפתה ירידה של 16% ב-secondary composite endpoint שכלל תמותה כללית, אוטם לבבי ומוחי בזרוע של pioglitazone. לעומת זאת במטא-אנליזה גדולה שפורסמה ב-2007 נמצא ששימוש ב-rosiglitazone היה כרוך בעלייה משמעותית בשכיחות אוטמים לבביים ועלייה לא משמעותית מבחינה סטטיסטית בתמותה מ-CVD[10]. למרות שהיו חוקרים שביקרו את השיטות הסטטיסטיות שבהן השתמשו במטא-אנליזה בסיכומו של דבר הגופים הרגולטורים הגבילו מאד את השימוש ב-rosiglitazone.

אינקרטינים

אינקרטינים הם הורמונים שמופרשים במעי בתגובה לגירוי מזון וכוללים בעיקר GLP-1 (Glucagon-like peptide) ו-GIP (Glucose dependent insulinotropic polypeptide). ל-GLP-1 תפקיד חשוב בוויסות ערכי הגלוקוז באמצעות השפעתו על איי הלבלב: שחרור אינסולין מתאי β ועיכוב הפרשת גלוקגון מתאי α. אפקטים אלה באים לידי ביטוי רק בנוכחות ערכי גלוקוז מעל לטווח התקין ומכאן אחד מהיתרונות העיקריים של טיפול באינקרטינים - שיעור נמוך ביותר של היפוגליקמיה והיעדר אירועים של היפוגליקמיה חמורה[11]. מאחר וידוע כיום שהיפוגליקמיה בעיקר באנשים מבוגרים עם מחלת לב איסכמית קודמת היא גורם סיכון לאירועי CVD ולתמותה[12], יש לקבוצת תרופות זו יתרון ברור על-פני תרופות שעלולות לגרום להיפוגליקמיה כגון סולפונילאוריאה ואינסולין.

GLP-1 עובר פירוק מהיר מאד ע"י האנזים DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) ולכן פותחו שתי שיטות להשגת עלייה מתמשכת: 1. אגוניסטים ארוכי פעולה עמידים לפירוק ע"י DPP-4 וניתנים בזריקה. בארץ קיימים בשימוש Liraglutide, Exenetide (Byetta) (Victoza) ולאחרונה הוכנס לשימוש Exenetide הניתן פעם בשבוע (Bydureon)[2]. מעכבי האנזים DPP-4 הניתנים כתכשיר פומי. בארץ קיימים כיום: Vildagliptin (Galvus), Sitagliptin (Januvia), Saxagliptin (Onglyza), Linagliptine (Trajenta). קיימים גם תכשירים המשלבים מעכבי DPP-4 עם מטפורמין שבעצמו מגביר הפרשת GLP-1 מהמעי. שילוב זה הינו יעיל במיוחד מבחינת איזון גליקמיה. תרופות שמשתייכות לקבוצה הראשונה גורמות לעלייה ניכרת ברמת GLP-1 בתחום הפרמקולוגי ואילו התרופות שמשתייכות לקבוצה השנייה גורמות לעלייה מתונה יותר ע"י מניעת פירוק GLP-1 אנדוגני. ההבדל ברמת GLP-1 המושגת מסביר את ההבדלים באפקט התרפויטי, לדוגמה רק תרופות מהקבוצה הראשונה גורמות לירידה במשקל הקשורה ברובה להשפעה מרכזית וירידה בתיאבון. במחקר שנמשך שלוש שנים, טיפול ב-exenatide גרם לירידה במשקל ב-80% מהמשתתפים ומחציתם ירדו כ-5% ממשקלם[13]. השפעה זו היא בעלת חשיבות מאחר וידוע שירידה במשקל משפרת את הפרופיל המטבולי של חולי סוכרת מסוג 2 ומורידה תחלואה קרדיווסקולרית. מעכבי DPP-4 אינם גורמים לירידה או לעלייה במשקל.

בשנים האחרונות התברר שבנוסף להשפעתו על רמות הגלוקוז, יש ל-GLP-1 השפעות נוספות בעלות חשיבות פוטנציאלית, במיוחד על המערכת הקרדיווסקולרית לאור המצאות קולטנים ל-GLP-1 בתאי המיוקרד והאנדותל. מספר עבודות שבוצעו בבעלי-חיים שונים הראו של-GLP-1 יש אפקט מגן במצבים של איסכמיה ורה-פרפוזיה ומתן שלו הקטין את גודל האוטם בערך ב-50%[11]. במודלים של איסכמיה ורה-פרפוזיה בחיות הראו הקטנה בגודל האוטם ע"י שימוש גם ב-GLP-1 agonists וגם במעכבי DPP-4[14].

ההשפעה של GLP-1 על לחץ הדם וקצב הלב במודלים של חיות ובבני אדם היא מורכבת ושונה. הזרקה של GLP-1 במכרסמים גרמה לעלייה בלחץ-דם ובדופק שקשורה להפעלה של מרכזים אוטונומיים במערכת העצבים המרכזית. לעומת זאת בכל המחקרים שנערכו בבני אדם טיפול ב-GLP-1 agonists או במעכבי DPP-4 גרמו לירידה מתונה ממוצעת של 2-3 מ"מ כספית בלחץ-דם סיסטולי. ירידה זו מוסברת בחלקה ע"י ירידה במשקל אך קיימים מנגנונים נוספים התורמים לכך - וזודילטציה והפרשה מוגברת של נתרן בשתן[14]. עלייה בקצב הלב נצפתה גם בבני אדם בעיקר בשימוש ב-GLP-1 agonistsעם פעילות ממושכת ויתכן והיא קשורה לירידה בפעילות הפרה-סימפטטית בלב. המשמעות הקלינית של העלייה בקצב הלב עדיין ברורה.

לאינקרטינים השפעה חיובית על פרופיל השומנים, בעיקר על הורדה של רמות טריגליצרידים בצום ולאחר ארוחות. מספר מצומצם של מחקרים הראה גם השפעה חיובית של טיפול באינקרטינים על סמנים של מחלה קרדיווסקולרית כמו CRP[11].

השפעת אינקרטינים על אירועים קרדיווסקולריים: כיום נערכים בעולם וגם בישראל מספר מחקרי ענק שתכליתם לקבוע את השפעה של GLP-1 agonists ומעכבי DPP-4 על אירועי CVD. שני מחקרי outcome שהסתיימו ופורסמו הם מחקרי SAVOR-53 TIMI ומחקר EXAMINE שבדקו את השפעת saxagliptin ו-alogliptin על אירועי CVD ולא הראו יתרון לתרופות אלו לעומת טיפול בתרופות אחרות להיפרגליקמיה[15,16]. במחקר הראשון אף נמצאה עלייה בשכיחות אשפוזים עקב אי-ספיקת לב בקבוצה שטופלה ב-saxagliptin. יחד עם זאת יש לציין שמשך המעקב במחקרים אלו היה קצר יחסית כשנתיים.

עדיין לא הסתיימו המחקרים הבודקים את השפעת אגוניסטים של GLP-1 על אירועים קרדיווסקולריים.

מעכבי SGLT2

קבוצת תרופות חדשה שנכנסת כעת לשימוש היא מעכבים של SGLT2 (Sodium glucose transporter-2). תרופות אלו מורידות את רמת הגלוקוז בדם במנגנון ייחודי של הגברת הפרשת גלוקוז דרך הכליה. גורמים נוספים שעשויים להיות בעלי משמעות מבחינת הורדת אירועי CVD הם ירידה במשקל (כ-2-5 ק"ג) וירידה בערכי לחץ-דם. גם תרופות אלו אינן גורמות להיפוגליקמיה[17]. שתי תרופות ממשפחה זו אושרו לשימוש ע"י ה-FDA: Canagliflozin ו-Dapagliflozin. כחלק מהדרישות הרגולטוריות לגבי כל התרופות החדשות בסוכרת נערכים כיום מספר מחקרים שמטרתם לבדוק את ההשפעות של תרופות אלו על אירועי CVD.

אינסולין

לאור ההתדרדרות בתפקוד תאי β המאפיינת את T2DM, חלק גדול מהחולים נזקקים לאחר מספר שנים לטיפול באינסולין. למרות השימוש הנרחב באינסולין, במחקרים המבוקרים שבהם השתמשו בטיפול זה הוא ניתן בשילוב עם

תרופות פומיות (מחקרי UKPDS, ACCORD, ADVANCE ו-VADT) כך שלא ניתן להעריך את השפעת האינסולין כטיפול יחיד על אירועי CVD.

במחקר ה-BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) שבו השוו טיפול באינסולין או תרופות שגורמות לשחרור אינסולין לעומת תרופות שפועלות על הרגישות לאינסולין בקבוצה של 2,503 חולי T2DM עם מחלת לב ידועה לא נמצאו הבדלים בתוצאים (outcomes) של CVD בין שתי הקבוצות[18].

פיתוח אנלוגים של אינסולין בעיקר ארוכי-טווח פעילות הוכח כמוריד שיעורי היפוגליקמיה בעיקר בשעות הלילה לעומת אינסולינים הומניים ארוכי-טווח ולכן יש להעדיף את השימוש באנלוגים[4].

מחקר ה-ORIGIN שבו נבדקה השפעת טיפול באנלוג אינסולין ארוך-פעולה Glargine לעומת טיפול פומי לא הראה ירידה באירועים קרדיווסקולריים למרות השגת איזון גליקמי טוב ומיעוט יחסי של אירועי היפוגליקמיה[19].

לסיכום: למרות מגוון התרופות הקיימות כיום לטיפול בהיפרגליקמיה, רק תרופות בודדות הוכחו במחקרים פרוספקטיביים מבוקרים כמורידות CVD. הסברים אפשריים לכך הם: השגת איזון גליקמי בשלב מאוחר יחסית של המחלה כאשר יש כבר עדות לסיבוכי סוכרת, תופעות לוואי של התרופות הכוללות אירועי היפוגליקמיה ותופעות אחרות, או האפשרות שלהשגת איזון גליקמי יש השפעה פחותה על CVD בהשוואה ליעילות המוכחת של טיפול בסטטינים וביתר לחץ-דם. יחד עם זאת, לאור העובדה שכיום יש השקעה אדירה במחקרים שבהן נבחנת השפעת תרופות חדשות בעלות מנגנוני פעילות ייחודיים על CVD, יש מקום לתקווה שתושג פריצת דרך נוספת בשנים הקרובות.

פרופ' הילה קנובלר, מנהלת היחידה לסוכרת ומטבוליזם, מרכז רפואי קפלן, רחובות

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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, 229
2. Alagiakrishnan K, Mereu L. Approach to managing hypoglycemia in elderly patients with diabetes. Postgrad Med, 2010, 122, 129
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
4. Inzucchi S E, Bergenstal RM, Buse JM, et al. 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
5. 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
6. Pantalone K M, 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, epub 2012
7. 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
8. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J, 2004, 25, 10
9. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes
mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. Circulation, 2008, 117, 440
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
11. Deacon CF, Marx N. Potential cardiovascular effects of incretin-based therapies. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012, 10, 337
12. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. Circulation. 2011, 123, 342
13. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL,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, 275
14. Ussher JR, Drucker DJ, Cardiovascular biology of the incretin system. Endocr Rev, 2012, 33, 187
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes is patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013, 369, 1317
16. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2. N Engl J Med 2013, 369, 1327
17. Kaushal S, Singh H, Thangaraju P, et al. Canagliflozin: A novel SGLT2 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. N Am J Med Sci 2014, 6, 107
18. Frye RL, August P, Brooks M M, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med, 2009. 360, 2503
19. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012, 367, 319

חשוב לזכור – ההשפעות הקרדיווסקולריות של טיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2

1. לאור השכיחות הגבוהה של מחלה קרדיווסקולרית בחולי סוכרת מסוג 2 קיים צורך בתרופות לאיזון הגלוקוז שהן בעלות יכולת מוכחת לא רק בהורדת ערכי גלוקוז אלא גם בהורדת שיעורי המחלה והתמותה הקרדיווסקולרית.
2. ישנה חשיבות מיוחדת לבחור בטיפולים הכרוכים בסיכון נמוך ככל האפשר להיפוגליקמיה.
3. מטפורמין היא כיום תרופת קו ראשון בטיפול בסוכרת מסוג 2 לאור העדר היפוגליקמיה ועלייה במשקל ותוצאות מחקרי התערבות ומחקרי תצפית.
4. לסולפונילאוריאה יש השפעה טובה על רמות הגלוקוז אבל השכיחות הגבוהה של היפוגליקמיה ותוצאות מחקרי תצפית שבדקו את השפעת הטיפול על תוצאים קרדיווסקולריים מעלות חששות ומצביעים על הצורך להגביל את השימוש בתרופות אלו.
5. קיים ויכוח על מקומם של תיאזולידינדיונים בטיפול אבל בניגוד ל–Rosiglitazone, השימוש ב–Pioglitazone הוכח כבעל השפעה חיובית על הורדת אירועי CVD ולכן יש לו מקום באלגוריתם הטיפולי. יש לזכור שתיאזולידינדיונים מעלים סיכון לצבירת נוזלים ולאי–ספיקת לב.
6. אינקרטינים משפרים איזון גלוקוז עם סיכון נמוך לאירועים קלים בלבד של היפוגליקמיה. אגוניסטים של GLP-1 גורמים לירידה במשקל ולירידה בלחץ–דם. עד כה שני מחקרים שבהם נבדקה השפעת מעכבי האנזים DPP4 לא הראו ירידה באירועים קרדיווסקולריים אך מתנהלים מחקרים נוספים שטרם הסתיימו.
7. משפחה חדשה של תרופות מעכבי SGLT2 מורידה ערכי גלוקוז באמצעות השפעה על הכליה. תרופות אלו גם גורמות לירידה במשקל וירידה בלחץ–דם ואינן גורמות להיפוגליקמיה. עדיין אין תוצאות של מחקרים שבהם נבדקת השפעת תרופות אלו על אירועים קרדיווסקולריים.
8. למרות שאין ספק שאינסולין הוא אמצעי טיפולי יעיל ביותר לאיזון הגלוקוז, אין עדיין הוכחה חד–משמעית שטיפול באינסולין מוריד אירועי CVD.

מחלת כלי דם פריפריים

ד"ר דלית מנהיים

מחלת כלי דם פריפריים PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) הינה מחלה הנגרמת כתוצאה מהיצרות או חסימה של כלי דם המובילים דם לרגליים ומשפיעה על 20% מהאוכלוסייה מעל גיל 70[1]. PAOD הינה סמן למחלת טרשת סיסטמית וקשורה לעלייה בשיעור האירועים הקרדיווסקולריים ותמותה[2]. 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. קורלציה זו אינה קשורה לגורמי סיכון נוספים אך חולי סוכרת מעשנים עוברים כריתות בגיל צעיר יותר[3] תמותה בחולי PAOD אף היא גבוהה: 50% ב-5 שנים ונוטה להיות גרוע יותר בחולים סוכרתיים. רוב מקרי התמותה הינם עקב מחלת לב איסכמית[4].

הערכה

היסטוריה

לעיתים קשה להבדיל בין צליעה לסירוגין עקב PAOD לבין כאב ממקור עיצבי, כגון לחץ על שורש עצב בעמוד שידרה גבי, אך ישנן תלונות שיכולות להצביע על מקור איסכמי לכאבים. תלונות קלאסיות כוללות: עייפות עד כאבים בשרירי הסובך לאחר הליכה של מרחק מסוים, המוקלים לרוב ע"י מנוחה. הכאבים לרוב אינם מופיעים מיד עם תחילת ההליכה וממוקמים בשרירים של הסובך 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. להבדיל בין כאבים במנוחה עקב איסכמיה קריטית לבין נוירופתיה סוכרתית. בכאבים איסכמיים לרוב ישנה היסטוריה של מחלה ההולכת ומחמירה אשר החלה ככאבים בהליכה בעוד כאבים נוירופתיים הם בעלי אופי שורף ומתמקדים בכפות הרגליים ואצבעות, ללא היסטוריה של כאבים שרירים בסובך במאמץ. בגברים יש לברר האם קיימת הפרעה בזקיפה שיכולה לנבוע מחסימת כלי דם באאורטה או עורקי הכסל.

בדיקה פיזיקאלית

מאחר והטרשת הגורמת לצליעה לסירוגין הינה מחלה סיסטמית המשפיעה על איברי מטרה נוספים, יש לברר אפשרות לפגיעה לבבית, עינית, וכליתית.

סימנים אותם יש לחפש בעת בדיקת הרגליים כוללים:

ירידה בשיעור, עור יבש ודק, וכן עיבוי ציפורניים אשר יכולים להצביע על איסכמיה כרונית. Dependent roubor: 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 המשיכה.

יש לבדוק האם קיימים פצעים, את חומרתם ואת מיקומם: כיבים באזור המלאולוס המידיאלי הם לרוב כיבים ממקור ורידי לאומת כיבים באצבעות הרגליים וכף הרגל עצמה שיכולים להצביע על איסכמיה קשה.

בדיקת הדפקים חייבת לכלול דפקים פמוראלים, פופליטאלים, 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 וטיפול בהתאם. לדוגמה 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 נוירופתי לכאבים או לחילופין לגרום להעדר התחושה העלול להעמידם בסכנה לפצעים גם ללא כאב, מומלץ לבדוק פגיעה בתחושה שטחית.

בירור קרדיווסקולרי

האופי הסיסטמי של הטרשת מחייב בירור קרדיווסקולרי בחולי PAOD מאחר ול-47% מהחולי PAOD יש IHD הבאה לביטוי 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, מחלות הרקע ובמיקומן וחומרתן של החסימות. פיזורה האנטומי של המחלה יכול להכתיב את אופן הטיפול (אנדווסקולרי ע"י צנתור או ניתוח פתוח) ולכן יש צורך בבירור הדמייתי של המחלה לפני ההחלטה האם וכיצד לטפל.

ABI (Ankle Brachial Index) – הינה בדיקה לא פולשנית בה מחושב היחס בין לחץ הדם בזרוע לרגל. יש לציין כי באופן פרדוקסאלי 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. ולכן בחולים סוכרתיים עדיף להסתמך על מדידת TBI (Toe brachial index) שהוא היחס בין לחץ הדם בבוהן ובזרוע. ניתן להיעזר בתוצאות ה-ABI/TBI כדי להבדיל בין כאבים ממקור וסקולרי לכאבים ממקור אחר ולשקול המשך בירור ע"י הדמיה עם חומר ניגוד (CTA, MRA). בדיקת ה-CTA החליפה כיום את הצינתור כבדיקת הבחירה בחולי PAOD מאחר והיא נותנת תמונה אנטומית טובה של עורקי הרגליים והבטן בצורה לא פולשנית. לחולי סוכרת רבים יש א"ס כליתית ולכן בחולים עם תפקוד כליתי גבולי יש לבצע את הבדיקה עם הכנה כליתית 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)[7] וגורם לירידה של 43% במקרי הכריתה או התמותה עקב PAOD[8].
2. טיפול בסטטינים בחולים עם PAOD והיפרליפידמיה משפר את מרחקי ההליכה[9].
3. טיפול אנטיאגרגנטי – מחקר ה-CAPRIE הראה ירידה בשיעור ה-MI, אירוע מוחי, ומוות וסקולרי בחולים המטופלים ע"י clopidogrel יחסית לאספירין במיוחד בחולי PAOD[10].
4. שיקום ע"י הליכה – הליכה תחת השגחה של 60 דק' לפחות 3 פעמים בשבוע מביאה לשיפור במרחקי ההליכה ואיכות החיים בחולי PAOD אך ללא שיפור במדדי זרימת הדם[11].

תמונה 1. CTA



טיפול פולשני

הטיפול הפולשני ב-PAOD נחלק לשניים: טיפול אנדווסקולרי וטיפול ע"י ניתוח. בטיפול אנדווסקולרי הגישה הינה לרוב מילעורית ע"י דיקור העורק הפמוראלי והדגמת ההיצרות או חסימה והרחבתם ע"י בלון. ניתן להוסיף סטנט במקרים בהם נשארת היצרות או דיסקציה משמעותית של דופן העורק לאחר ההרחבה.

ניתן לבצע צנתור במקרים של היצרות ואפילו חסימה מלאה של כלי הדם מהאורטה ועד עורקי כף הרגל. תוצאות הצנתור תלויות במיקום וגודל העורק, אחוז

היצרות, אורך ההיצרות, ומספר ההצרויות הדורשות טיפול. 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 פרוקסימאליים וגדולים, לדוגמה, למעקף של חסימת עורקי הכסל ע"י ניתוח Aorto-bifemoral bypass יש סיכוי להיות פתוח ב-85%-90% לאחר 5 שנים[13].

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 באיסכמיה קריטית עם כאבים במנוחה ו/או פצעים איסכמיים 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, רופאה בכירה, מחלקת כלי-דם, ב"ח כרמל 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. Hertzer, 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 (UKPDS 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 – סוכרת ומחלת כלי דם פריפריים: ניהול החולה

1. פרטים על המחלה.
   א. מאפיינים קליניים (כאבים, פצעים).
   ב. משך התלונות.
   ג. דרגה קלינית (אתסמיניים, צליעה לסרוגין, כאבים במנוחה).
2. בדיקה גופנית.
3. גורמי סיכון נוספים.
4. פגיעה באיברי מטרה.
5. בדיקות מעבדה.
   א. תפקודי כליה.
   ב. פרופיל שומנים.
   ג. המוגלובין מסוכרר (HbA1c).
6. בדיקות עזר.
   א. דופלר עורקי רגליים כולל ABI ו–TBI.
   ב. בדיקת כירורג כלי דם.
   ג. בירור למחלת לב איסכמית (אק"ג ובדיקת קרדיולוג).
7. המלצה על טיפול ע"י אנטיאגרגנטיים וסטטינים.

הגישה הטיפולית למחלת כליות סוכרתית

פרופ' יורם יגיל, ד"ר רוזה שניידר, ד"ר אלכסנדר וקסלר, ד"ר מרינה ספוג'ניקוב,
ד"ר לריסה לבדב, ד"ר לואיס גריפל

סקירה זו מתייחסת בראש וראשונה לסוכרת מסוג 2 (Type 2 diabetes). הגישה לסוכרת מסוג 1 (Type 1 diabetes) דומה, אך אינה בהכרח זהה.

כל מטופל עם סוכרת מסוג 2 מועד לפתח מחלת כליות סוכרתית (Diabetic Kidney Disease או DKD), המכונה גם נפרופתיה סוכרתית (Diabetic Nephropathy). עד 40% מהסוכרתיים מפתחים במהלך חייהם ביטוי קליני למחלת הכליות[1] אך אין פרוש הדבר שחולה סוכרתי ללא ביטוי קליני ל-DKD אינו סובל ממחלת כליות סוכרתית, היות שזיהוי המחלה הכלייתית תלוי באמצעי האבחון ורגישותו.

מהו, אם כך, הביטוי הקליני המאפשר אבחון DKD? האבחון המוקדם ביותר של המחלה הכלייתית בחולה סוכרת מתבסס, נכון להיום, על המצאות חלבון בשתן (עם דגש על אלבומין), מעבר לריכוז סף נתון[2]. ברוב המקרים נמדד החלבון בדגימת שתן כיחס בין ריכוז האלבומין והקריאטינין (Albumin Creatinine Ratio או ACR), כשסף ACR הנדרש לצורך אבחון של מיקרואלבומינוריה נע בין 20 ל-30 מיקרוגרם אלבומין/גרם קריאטינין[2,3]. יחד עם זאת, תתכן מחלה כלייתית על רקע סוכרת שהיא תת-קלינית וללא ממצא של חלבון בשתן (הפרשת חלבון מתחת לסף). התפקוד הגלומרולרי, כפי שנמדד באמצעות ריכוז קריאטינין בפלסמה או פינוי קריאטינין מחושב, אינו מהווה בדיקה אבחנתית ל-DKD.

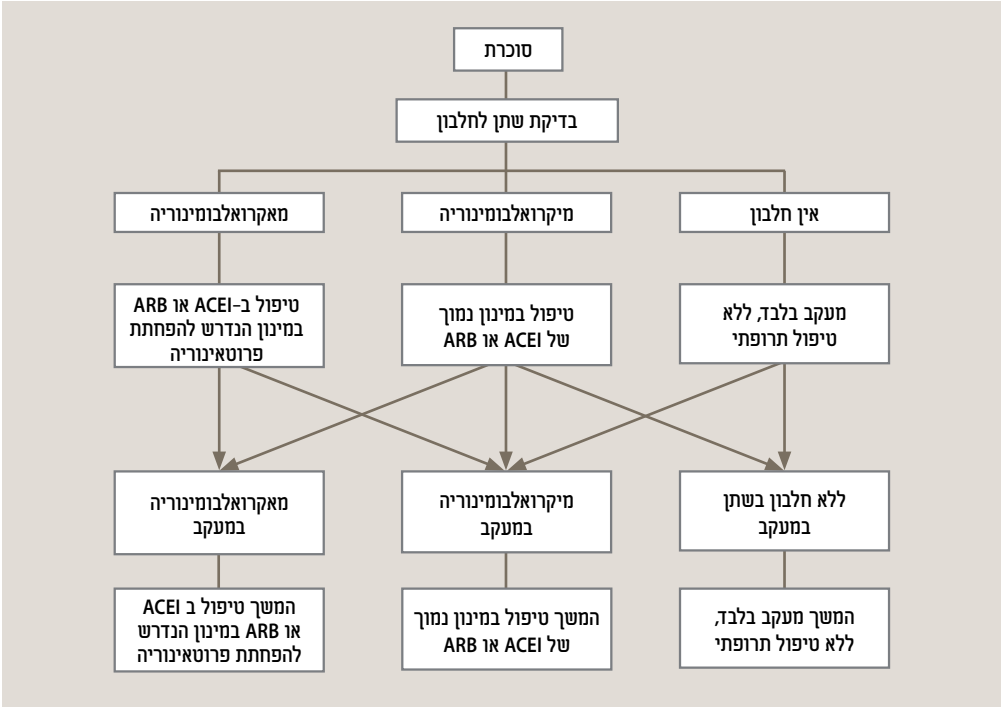
הגישה הטיפולית ב-DKD נגזרת מיכולת אבחון המחלה ומחומרתה, כפי שמשתקף בכמות החלבון המופרש בשתן (ציור מס' 1). עפ"י כמות החלבון המופרשת בשתן, ניתן לחלק את חולי הסוכרת למס' קבוצות:

1) מטופל סוכרתי ללא מיקרואלבומינוריה. מטופל זה אינו נדרש לכל טיפול הקשור במחלת כליות, בהנחה שזו אינה קיימת. עם זאת, יש להדגיש כי העדרות מיקרואלבומינוריה אינה שוללת התחלה של מחלת כליות סוכרתית אשר מתפתחת מבלי לתת תסמינים אשר מאפשרים את גילויה באמצעי הסקר המקובלים היום. נכון להיום, לא ניתן לזהות את המחלה בשלביה המוקדמים ביותר, טרם הופעת מיקרואלבומינוריה. לא ניתן גם להבדיל בין האוכלוסייה הסוכרתית המועדת לפתח את מחלת הכליות הסוכרתית בעתיד לבין אוכלוסייה אשר לא תפתח את המחלה. מומלץ, על כן, שמטופל סוכרתי יתמיד במעקב רפואי תקופתי (שנתי), ובמהלכו תיבדק הפרשת החלבון בשתן. מטרת המעקב היא לזהות אם ומתי יחול מעבר מ"נורמו-אלבומינוריה" לשלב ה"מיקרואלבומינוריה", אז מאובחנת מחלת הכליות הסוכרתית לראשונה.

2) מטופל עם מיקרואלבומינוריה. כאשר מחלת הכליות נותנת את אותותיה הראשונים והמטופל הסוכרתי מפתח מיקרואלבומינוריה עם או בלי יל"ד, מומלץ להתחיל ללא דיחוי טיפול תרופתי בתכשיר המעכב או חוסם את פעילות ציר רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS), אם באמצעות מעכב אנזים המהפך (ACEI) או חוסם קלטני אנגיוטנסין II (ARB)[2]. מטרת הטיפול בשלב התחלתי זה של המחלה הכלייתית הינה לעכב את מחלת הכליות ולמנוע את המעבר לשלב הבא של DKD, הוא מאקרו-אלבומינוריה. התגובה לטיפול, במקרה הטוב, תהיה התייצבות או הפחתה של הפרשת החלבון בשתן. המינון המומלץ לצורך עיכוב או חסימת ציר RAAS הוא ככלל נמוך, אלא אם כן מתלווה יל"ד, ואז לצורך השגת היעד של איזון לחץ הדם ייתכן ויידרש מינון גבוה של התרופה. יש להדגיש שעם התחלת הטיפול ב-ACEI או ARB, יש לעקוב מקרוב, לעתים תכופות ובזהירות רבה, אחר ערכי אשלגן וקריאטינין בפלסמה, מחשש להיפרקלמיה או החמרה בתפקוד כלייתי הקשורים בטיפול התרופתי.

האם המצאות מיקרואלבומינוריה במטופל סוכרתי בהכרח מצביעה על מחלת כליות סוכרתית? תיתכנה סיבות אחרות למיקרואלבומינוריה בחולה הסוכרתי. לראייה, באחוז לא מבוטל של חולי סוכרת המפתחים תסמינים כלייתיים, מחלת הכליות אינה קשורה כלל בסוכרת אלא נובעת מגלומרולופתיה אחרת, או יתר לחץ דם. ייתכן גם מצב שבו מחלת כליות לא סוכרתית מתפתחת על רקע של DKD, ושתי המחלות קיימות בו-זמנית. אם כך, האם חשוב בשלב מוקדם של מחלה כלייתית להבדיל בין מיקרואלבומינוריה על רקע DKD, יתר לחץ דם או כל מחלת כליות אחרת? קרוב לוודאי

תרשים 1.

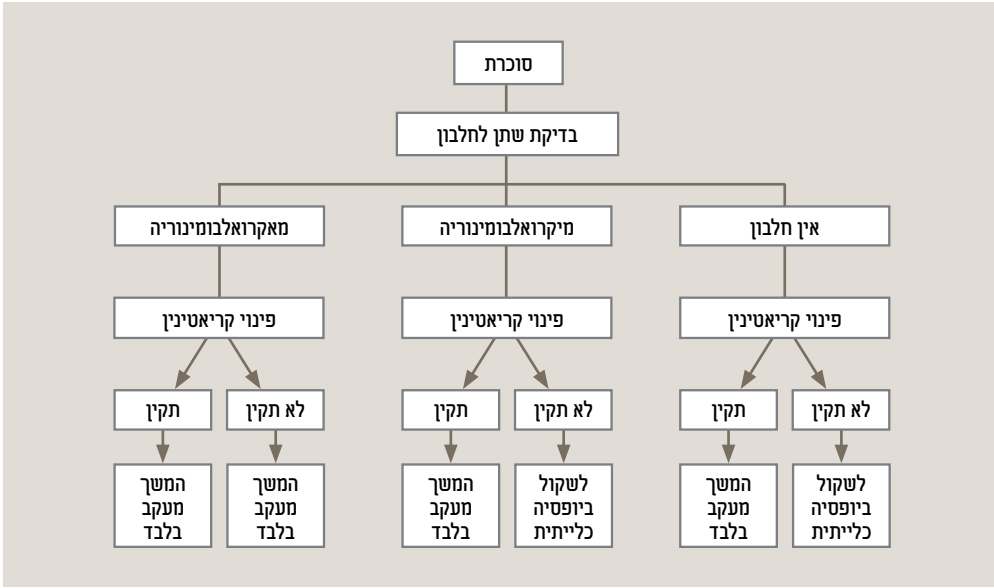


שלא, היות שהגישה הטיפולית בשלב המוקדם של מחלת כליות זהה ברוב המקרים, ואין הצדקה, להתקדם בתהליך האבחנתי, כלומר לא מוצע לבצע ביופסיה כלייתית אבחנתית. הימצאות רטינופתיה סוכרתית, שהיא פגיעה נוספת בכלי הדם הקטנים על רקע סוכרת, תומכת בהיות הגלומרולופתיה משנית לסוכרת. מאידך, אי המצאות רטינופתיה סוכרתית אינה שוללת כלל וכלל DKD.

3) מטופל הסובל ממאקרואלבומינוריה. כאשר DKD מתקדמת לשלב הבא, למרות הטיפול, מתפתחת מאקרואלבומינוריה, עם הפרשת חלבון המתחיל ב-300 מ"ג ביממה וכלה בתחום הנפרוטי. במטופל סוכרתי עם מאקרואלבומינוריה, מומלץ להמשיך טיפול בתכשיר המעכב את פעילות מערכת RAAS, אם באמצעות ACEI או ARB[2]. מטרת הטיפול בשלב מתקדם יותר זה של המחלה היא להפחית את מידת הפרוטאינוריה מחד, ולעכב את המשך התפתחות והתקדמות המחלה הכלייתית מאידך, תוך שאיפה לשמירה על תפקוד גלומרולרי יציב. במקרה הטוב, הפרשת החלבון תתייצב או שתחול נסיגה בכמות החלבון בשתן והמטופל יחזור לשלב המיקרואלבומינוריה. מומלץ שמינון התכשיר המעכב את פעילות מערכת RAAS יקבע בהתאם לדרגת הפרוטאינוריה, תוך שאיפה להפחתת כמות החלבון בשתן ל-<1.0 גרם ביממה.

כיצד ניתן לקבוע את חומרתה של מחלת הכליות הסוכרתית אצל חולה נתון, והאם דרגת החומרה תשפיע על הגישה הטיפולית? נכון להיום, הגורם המכריע הקובע את חומרת המחלה הינו כמות החלבון המופרשת בשתן, כשהגישה הטיפולית נגזרת מהשלב בו נמצאת המחלה, נורמו-, מיקרו- ומאקרואלבומינוריה. מהי ההתייחסות לגבי תפקוד גלומרולרי כמדד לגישה הטיפולית ב-DKD? ככלל, פינוי קריאטינין, כפי שנקבע מאיסוף שתן או מחישוב בעזרת נוסחת MDRD או CKD-EPI, אינו משפיע על ההחלטה הטיפולית. ללא קשר לדרגת התפקוד הגלומרולרי, מומלץ על הטיפול בפרוטאינוריה כסמן לפעילות המחלה וחומרתה ע"י עיכוב פעילות מערכת RAAS (ציור מס' 2). אך לכלל זה יש מספר סייגים. הסתייגות אחת היא שמטופל מפתח אי ספיקת כליות מתקדמת (CKD 4-5) וקיים חשש שהטיפול תורם לירידה בפילטרציה הגלומרולרית ויכול להכריע בהקדמת הצורך בטיפול כלייתי חלופי (דיאליזה). במקרה זה, מומלץ להפחית במינון ה-ACEI או ARB, או להפסיק כליל את הטפול בתכשיר, על פי שיקול דעת הרופא המטפל. הסתייגות שניה היא שהמטופל מפתח היפרקלמיה שיתכן וקשורה בטיפול ב-ACEI או ב-ARB. במקרה זה, מומלץ

תרשים 2.



להוסיף לטיפול משתן, אם מקבוצת התיאזידים או משתני לולאה כגון פוסיד, במטרה להגביר את הפרשת האשלגן, ואם ללא הצלחה, להפחית במינון או להפסיק הטיפול בתכשיר. הסתייגות שלישית היא התדרדרות מהירה ובלתי צפויה בפילטרציה גלומרולרית, כמתבטא בירידה חדה בפינוי קריאטנין. במקרה זה חלה החובה לברר לעומק את הסיבה להתדרדרות בפילטרציה הגלומרולרית ולשקול דימות של עורקי הכליה או ביצוע ביופסיה כלייתית אבחנתית, במטרה לוודא שאין מדובר במחלת כליות אחרת מ-DKD ו/או הצרות קריטית של עורקי הכליה.

מהו מיקומה של ביופסיה כלייתית ב-DKD? כאשר אין עדות קלינית למחלת כליות (ללא מיקרואלבומינוריה) ותפקוד הכליות תקין, למרות האפשרות של המצאות שלב מוקדם ביותר (פרה-קליני) של DKD, אין מומלץ להמשיך בברור כלייתי ואין מוצדק לבצע ביופסית כליה. לעומת זאת, כאשר בחולה הסוכרתי אין חלבון בשתן אך פינוי קריאטינין נמוך, מומלץ לבצע ברור כלייתי מעמיק, כולל ביופסית כליה, כאשר המטרה לברר אם מדובר בפגיעה סוכרתית ללא חלבון בשתן (non-proteinuric diabetic nephropathy)[4] או במחלת כליות אחרת שאינה קשורה בסוכרת. בנוכחות מיקרואלבומינוריה ותפקוד כלייתי תקין, אין מקום לברור נוסף, אך כאשר פינוי קריאטינין נמוך, מומלץ לשקול ביופסיה כלייתית במטרה לוודא שאין מחלת כליות אחרת ברקע המצריכה טיפול מכוון (בד"כ, אם כי לא תמיד, יש התאמה ב-DKD בין חומרת הפרוטאינוריה והתפתחות אי ספיקת כליות). כשיש מאקרואלבומינוריה, הצפי הוא להתדרדרות הדרגתית לאורך השנים בפילטרציה הגלומרולרית. לכן, כאשר פינוי קריאטינין תקין או מתדרדר איטית והדרגתית לאורך שנים, אין צורך בביופסיה כלייתית. מאידך, כאשר בנוכחות מאקרואלבומינוריה חלה ירידה מהירה ובלתי צפויה בפינוי קריאטינין, ללא סיבה אחרת הנראית לעין (כגון חסימה בדרכי השתן, מחלה זיהומית, אי ספיקת לב, טיפול נפרוטוקסי ועוד), מומלץ לשקול ביצוע ביופסיה כלייתית אבחנתית ולכוון את הטיפול בהתאם לתוצאות הברור.

הטיפול התרופתי במחלת כליות סוכרתית

הטיפול התרופתי ב-DKD מבוסס בעיקרו, נכון להיום, על עיכוב או חסימת מערכת RAAS. יעילות ACEI ו-ARB בהפחתת פרוטאינוריה ובעיכוב התדרדרות בתפקוד הכלייתי הוכחה לאורך השנים, ואין העדפה ברורה בין תכשיר מקבוצת ACEI או ARB[5-9]. ככלל, יש לטפל בכל חולה סוכרתי עם חלבון בשתן בין ב-ACEI או ב-ARB, אלא אם כן קיימת הוראת נגד ברורה. האם ניתן לשלב ACEI עם ARB בתכנית הטיפול? שילוב של ACEI ו-ARB יכול להפחית כמותית את הפרוטאינוריה טוב יותר מאשר כל תכשיר לחוד[10], אך התועלת הקלינית בשילוב התכשירים מוטלת בספק, לאור שכיחות גבוהה של תופעות לוואי בלתי רצויות, כגון ירידת יתר בלחץ הדם, עילפון והחמרה בתפקוד כלייתי,

וקיימת היום הוראת נגד ברורה לשילוב זה[11,12]. ניתן גם לחסום את ציר RAAS בראשיתו, באמצעות מעכב רנין כגון אליסקירן, אך יעילותו כתכשיר בודד בטיפול ב-DKD בבני אדם אינה ידועה, היות ותמיד שולב עם ACEI או ARB. שילוב אליסקירן עם ARB בטיפול בחולים עם DKD אכן יעיל בהפחתת כמות החלבון בשתן[12,13], אך לאחרונה התברר ששילוב אליסקירן עם ACEI או ARB בחולים עם סוכרת מביא לשכיחות יתר של אירוע מוחי, החמרה בתפקוד כליות, היפרקלמיה וירידת יתר בלחץ דם, תופעות לוואי שדרגת חומרתן הביאה לאיסור רבתי של טיפול משולב זה בסוכרת[12]. ניתן גם לחסום את ציר RAAS באמצעות תכשירים הסותרים את אלדוסטרון, כגון ספירונולקטון ואפלרונון. שילוב של ספירונולקטון עם ACEI או ARB[14,15], ושל אפלרונון עם ACEI[16] מפחית כמות החלבון בשתן ב-DKD, אך אין עדיין עבודות ארוכות טווח בבני אדם המוכיחות את יעילות ובטיחות השילובים ב-DKD.

בשנים האחרונות הושקע מאמץ ניכר בחיפוש אחר אמצעים תרופתיים נוספים, מעבר למעכבי RAAS, המכוונים פרטנית ל-DKD ומטרתם להפחית את הפרוטאינוריה ולעכב את התפתחות מחלת הכליות הסוכרתית. בולט מבין התכשירים היה ברדוקסולון שבמחקר ראשוני בבני אדם נראה מבטיח ביותר[17], אך במחקר נוסף עם מטופלים עם DKD בשלב מתקדם לא הצליח למנוע את המשך ההתדרדרות בתפקוד הכלייתי[18]. תרופות נוספות, הכוללות אנטגוניסטים לאנדותלין, נוגדנים ל-TGF-ß, נגזרות של ויטמין D, ואחרות, נמצאות אף הן בשלבי מחקר ופיתוח ואינן מהוות עדיין אמצעי טיפולי מקובל ומוסכם ב-DKD.

חשוב לציין שמעבר לטיפול התרופתי, ישנם אמצעים נוספים בלתי ישירים היכולים לעכב התקדמות DKD. נכון להיום, מומלץ לטפל בקפדנות במצבים רפואיים נלווים, עם דגש על איזון טוב של יתר לחץ דם, היפרליפידמיה וסוכרת[19,20]. מומלץ שהטיפול ביתר לחץ דם יכלול ACEI או ARB, כאשר היעד הוא להוריד את לחץ הדם <140/90 מ"מ כספית[21], שהטיפול בהיפרליפידמיה יכלול סטטינים[22]. יש להקפיד על איזון סוכרת, ומומלץ לכלול בטיפול מטפורמין (כל עוד ה-GFR מאפשר) אשר הדגים עליונות על תרופות מקבוצת הסולפונילאוריאה במניעת התדרדרות בתפקוד הכלייתי[23]. יש לציין שבתקופה האחרונה הועלו ספקות לגבי מידת התועלת מול הנזק המושגת בשאיפה לאיזון הדוק של לחץ דם וסוכרת וההמלצה נכון להיום היא שיש להתאים את ערכי היעד למטופל פרטנית בהתאם לגילו, מצבו הרפואי הכללי ומחלות נלוות[24].

פרופ' יורם יגיל, ד"ר רוזה שניידר, ד"ר אלכסנדר וקסלר, ד"ר מרינה ספוג'ניקוב, ד"ר לריסה לבדב וד"ר לואיס גריפל, המערך לנפרולוגיה ויל"ד, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי, אשקלון והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005; 28(1):164-176.
2. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007; 49(2 Suppl 2):S12-154.
3. Comper WD, Osicka TM, Clark M, MacIsaac RJ, Jerums G. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. Kidney Int 2004; 65(5):1850-1855.
4. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(1):195-200.
5. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351(19):1952-1961.
6. Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. Curr MedRes Opin 2008; 24(5):1285-1293.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329(20):1456-1462.
8. Brenner BM, CooperME, de ZD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345(12):861-869.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12):851-860.
10. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. Diabet Med 2007; 24(5):486-493.
11. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15):1547-1559.
12. St Peter WL, Odum LE, Whaley-Connell AT. To RAS or not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease.Pharmacotherapy 2013; 33(5):496-514.
13. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358(23):2433-2446.
14. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009; 20(12):2641-2650.

15. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. Diabetes Care 2005; 28(9):2106-2112.
16. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(5):940-951.
17. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD withtype 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 365(4):327-336.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24):2560-2572.
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360(2):129-139.
(20) De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Chris-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth K, Heerspink HJL, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving H, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, and Chertow GM, for the BEACON Trial Investigators. Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2013; 369:2492-2503.
21. JamesPA,OparilS, CarterBL, CushmanWC, Dennison-HimmelfarbC, HandlerJ, LacklandDT, LeFevreML, MacKenzieTD OgedegbeO, SmithSC Jr, SvetkeyLP, TalerSJ, TownsendRR WrightJT Jr, NarvaAS, OrtizE. 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. 2014;311(5):507-520.
22. Neil J. StoneNJ, Robinson JG, LichtensteinAH, Merz CNB,EckelRH, GoldbergAC,GordonD, Levy D, Lloyd-JonesDM,McBrideP, SchwartzJS,SheroST,Smith JrSC,WatsonK, WilsonPWF.2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in AdultsCirculation. 2014129: S1-S45
23. Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, Liu X, Grijalva CG, Murff HJ, Ikizler TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. Kidney Int 2012; 81(7):698-706.
24. Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ, Karl D, Calles-Escandon J, Hramiak I, Genuth S, Cushman WC, Gerstein HC, Probstfield JL, Katz L, Schubart U. Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. Kidney Int 2012; 81(6):586-594.

חשוב לזכור – הגישה הטיפולית למחלת כליות סוכרתית

1. נפרופתיה סוכרתית הינה מחלה הגובה מחיר כבד מאוכלוסיית הסוכרתיים ומהחברה כולה, ומהווה גורם מרכזי המביא לאי ספיקת כליות סופנית וצורך בטיפול חלופי לכליה, אם דיאליזה או השתלת כליה.
2. לא כל חולי הסוכרת מפתחים מחלת כליות סוכרתית, אך אין עדיין בדיקת סקר המאפשרת לזהות את המועדים לפתח את המחלה וגם אין כיום טיפול מוכח אשר יכול למנוע את התפתחות המחלה באילו המועדים לכך, לו ידענו לזהותם.
3. פעם שהמחלה התפתחה ונתנה את ביטויה הקליני הראשוני, פרוטאינוריה ברמת מיקרואלבומינוריה, המחלה מתקדמת בד"כ בקצב איטי והדרגתי, תחילה עם התגברות הפרוטאינוריה עד לתחום הנפרוטי, ולאחר מכן עם ירידה בתפקוד הכלייתי כפי שמתבטא בירידה בפינוי קריאטינין.
4. ניתן לשנות את מהלך המחלה ולעכב או להאט את התפתחותה לאורך שנים ע"י טיפול בתכשירים המפחיתים את פעילות מערכת RAAS, בעיקר ACEI או ARB, וע"י איזון טוב של הסוכרת ושל מצבים נלווים כמו יל"ד והיפרליפידמיה.
5. התקווה היא שבשנים הקרובות יתווספו אמצעים תרופתיים ואחרים שישפיעו על מהלך המחלה. נכון להיום, למרות כל המאמצים, אחוז לא מבוטל מהחולים עם DKD מגיע לאי ספיקת כליות סופנית.

נוירופתיה סוכרתית: נוירופתיה סנסורית, אוטונומית ומוטורית והטיפול בה

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

נוירופתיה סוכרתית מוגדרת כנוכחות של תסמינים ו/או סימנים של תפקוד לקוי של העצבים ההיקפיים במטופלים הלוקים בסוכרת, לאחר שלילתן של סיבות אחרות העלולות לגרום לנוירופתיה[1].

נוירופתיה סוכרתית היא הנוירופתיה השכיחה ביותר בעולם המערבי והיא מהווה בנוסף את הסיבוך השכיח ביותר של מחלה זו. נוירופתיה קלינית ותת-קלינית מוערכת בכ-100%-10% בקרב חולי הסוכרת, בתלות בקריטריוני האבחנה ובאוכלוסייה הנבדקת. שכיחות המחלה תלויה במשך הסוכרת. כ-50% מכלל חולי הסוכרת יפתחו נוירופתיה סוכרתית ובמועד אבחון מחלת הסוכרת קיימת ב-18%-10% מהמטופלים עדות לנזק עצבי, ועל כן ההנחיה היא שיש לאתר נוירופתיה סוכרתית בכל חולה עם אבחנה חדשה של סוכרת מסוג 2 ובכל חולה עם סוכרת מסוג 1 כעבור 5 שנות מחלה[2-4]. נוירופתיה סוכרתית חושפת לתחלואה ניכרת הכוללת זיהומים חוזרים בגפים התחתונות, התכייבויות וכריתת גפיים. הסיכון המצטבר לכריתת גף תחתון נאמד במחקר אחד בכ-11% כעבור 25 שנים ממועד אבחון הסוכרת[14].

פתופיזיולוגיה

היפרגליקמיה וחסר אינסולין הם גורמים התורמים להתפתחותה של נוירופתיה סוכרתית. גם גורמים דוגמת יתר לחץ דם, היפרליפידמיה ומשקל עודף נמצאו כקשורים להתפתחותה של נוירופתיה סוכרתית. נתונים ממחקרים מעבדתיים תומכים בכך שגורמים מטבוליים ווסקולריים מעורבים בפתוגנזה, כאשר קיומה של היפרגליקמיה גורם לתהליכים אנזימטיים אוקסידטיביים מחד, וכן להתקשרותו של עודף הגלוקוזה בתהליכים שאינם אנזימטיים לחלבוני העצב. תהליכים אלה גורמים לאובדן מתמשך של סיבי העצב ולתסמינים השונים המופיעים בנוירופתיה סוכרתית.

קליניקה

נוירופתיה סוכרתית נחלקת למספר תסמונות קליניות (טבלה 1), כאשר השכיחות מביניהן כוללות:

1. פולינוירופתיה סימטרית סנסורית-מוטורית דיסטלית.
2. נוירופתיה אוטונומית.
3. מחלת שורש העצב הטורקלי והלומברי הגורמים לפולירדיקולופתיה.
4. מעורבות קרניאלית או היקפית הגורמת למונונוירופתיה, והשכיחות מביניהן הן מונונוירופתיה המערבת את העצב הקרניאלי האוקולומוטור (III) ואת העצב ההיקפי העצב המדיאני (Median nerve).
5. מעורבות אסימטרית של עצבים היקפיים רבים המכונה גם מונונוירופתיה מולטיפלקס.

פולינוירופתיה סימטרית סנסורית-מוטורית דיסטלית

הנוירופתיה הסוכרתית השכיחה ביותר (מעל 80% מכלל מקרי הנוירופתיה הסוכרתית) ופעמים רבות כאשר מדברים על נוירופתיה סוכרתית מתכוונים למעשה לנוירופתיה זו. היא מאופיינת על ידי אובדן מתקדם סימטרי של התחושה הדיסטלית המשקפת את הפגיעה בעצבים התחושתיים, כאשר בשלבים המוקדמים היא מערבת את הגפיים התחתונות בחלקם 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, נימול או העדר תחושה או תחושה מופחתת בכפות הרגליים. פעמים רבות הסימפטומים בולטים יותר בלילה. בבדיקה הגופנית ניתן למצוא אובדן של תחושת ויברציה, התחושה הפרופיוצפטיבית, 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.

נוירופתיה זו עלולה לגרום להיווצרותם של כיבים בכפות הרגלים וכן לשינויים מבניים בכפות הרגליים (claw-toe deformity) אשר גם הם בפני עצמם חושפים להיווצרות כיבים.

יש לחשוד בקיומה של נוירופתיה סוכרתית בכל חולה עם סוכרת מסוג 1 אחרי 5 שנות מחלה ובכל חולה עם סוכרת מסוג 2. לאור סיבוכיה הקשים הכוללים כיבים עד כדי כריתה יש לנקוט במדיניות של איתור אקטיבי הכוללת בדיקת כפות רגליים עם אבחנת מחלת הסוכרת ובדיקת כפות הרגליים פעם בשנה לפחות וחינוך המטופל לבדיקת כפות רגליים יומיות ולאופן השמירה הרצוי על בריאות כפות הרגליים.

אבחנת נוירופתיה זו מתבססת על אנמנזה ובדיקה גופנית. ניתן להדגימה גם באמצעות בדיקה אלקטרופיזיולוגית, אולם היא אינה הכרחית לאבחנה. במידה ואכן נעשית, ניתן להדגים בה ירידה במהירות ההולכה וכן ירידה באמפליטודת התגובה של העצבים המעורבים. בדיקה זו מאששת את האבחנה ושוללת מצבים נוספים הניתנים לטיפול. אולם יש לזכור מחד, כי פעמים רבות יש עדות לנוירופתיה בבדיקה זו 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 עצם גדולים יותר תהיה עדות אלקטרופיזיולוגית לקיומה של נוירופתיה.

אבחנה מבדלת: האבחנה המבדלת כוללת נוירופתיה כרונית דלקתית דמיליניטיבית (Chronic inflammatory demyelinative neuropathy), מחלות אוטואימוניות הפוגעות במערכת העצבים דוגמת לופוס, חסרים תזונתיים, חשיפה לאלכוהול, גידולים ופאראפרוטאינמיה.

נוירופתיה אוטונומית

שכיחה בחולים סוכרתיים. הסתמנותה הקלינית היא רב גונית בתלות במערכות המעורבות במחלה, אשר יכולות לכלול, בין היתר, את המערכת הקרדיווסקולרית, הגסטרואינטסטינלית והגניטואורינרית.

נוירופתיה אוטונומית קרדיווסקולרית יכולה להסתמן בקיומה של טכיקרדיה במנוחה, אובדן השונות של קצב הלב (beat to beat variability) בתגובה לשינויים פיזיולוגים, תת לחץ דם תנוחתי ועלייה בסיכון לאוטם לבבי א-תסמיני.

נוירופתיה 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 שתיוחס למחלת הסוכרת. נוירופתיה אוטונומית גניטואורינרית יכולה לגרום לזיהומים חוזרים ולשארית שתן עקב שלפוחית שתן נוירוגנית. אין אונות היא סיבוך שכיח בגברים. גם התגובה לאירועי היפוגליקמיה עלולה להיפגע בסוג זה של נוירופתיה לאור הפרשה מופחתת של גלוקגון ועיכוב בהפרשת אדרנלין.

אבחנתה נעשית על דרך השלילה, ולאחר שלילתן של סיבות אחרות הגורמות להסתמנות הקלינית.

פולירדיקולופתיה

נוירופתיה 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.

נוירופתיה סוכרתית המערבת את שורשי העצב הלומברי ואת העצבים ההיקפיים מכונה גם אמיוטרופיה סוכרתית והיא מהווה את ההסתמנות הקלינית השכיחה ביותר בתת קבוצה זו. ביטויה הקליני 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 הנגדי ימים ואף שנים לאחר ההתקף הראשון. התאוששות חלקית תופיע במרבית החולים במהלך החודשים שלאחר תחילת ההתקף. אין טיפול מוכח יעיל להסתמנות זו.

פולירדיקולופתיה טורקלית שכיחה פחות מזו הלומברית. ההסתמנות האופיינית היא כאב בטן חד. פעמים רבות עוברים

המטופלים בירור גסטרואינטסטינלי נרחב לחיפוש אחר האטיולוגיה.
נוירופתיה קכקטית סוכרתית – Diabetic neuropathic cachexia - הינה הסתמנות נוספת הכוללת פולירדיקולופתיה דיפוזית המשולבת עם נוירופתיה 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.

מונונוירופתיה סוכרתית

קיימים 2 סוגים האופייניים לנוירופתיה זו: הקרניאלית וההיקפית.
המונונוירופתיה הקרניאלית השכיחה ביותר היא זו המערבת את שריר העיניים ובעיקר את העצבים האוקולומוטור (III), האבדוסנס (VI) והטרוכלאר (IV). מטופלים להם אופטלמופתיה סוכרתית מתאפיינים בכאב חד עיני, צניחת עפעף, ראייה כפולה והעדר תגובה אופיינית של האישון. שיתוק על שם בל של העצב השביעי מופיע בשכיחות גבוהה יותר בחולי סוכרת (fascialis).
המונונוירופתיה ההיקפית השכיחה ביותר היא זו המערבת את העצב המדיאני במפרק שורש כף היד. שכיחותה בקרב חולי הסוכרת בהסתמנותה הקלינית והתת קלינית מגעת עד כרבע ועד כשליש מכלל החולים. מונונוירופתיה של העצב הפרונאלי יכולה לגרום לצניחת כף הרגל (drop foot).

מונונוירופתיה מולטיפלקס

מונונוירופתיה המערבת עצבים שונים. מכונה גם פולינוירופתיה אסימטרית.

טיפול

איזון ערכי הסוכר – הדבר המשמעותי ביותר במניעה של נוירופתיה סוכרתית הוא איזון מיטבי של רמת הסוכר[5–7]. יתרה מכך, נמצא קשר ישיר בין היפרגליקמיה ומידת התקדמות המחלה, כאשר כל עלייה של 1% ברמת ההמוגלובין המסוכר קשורה להאטה במהירות ההולכה העצבית ב-1.3 מטר/שניה[8]. חשיבותו של האיזון הגליקמי בטיפול ושיפור בתסמינים של נוירופתיה סוכרתית אינה ברורה דיה. מספר קטן של מחקרים, מרביתם אינם מבוקרים, מראים כי תסמיני הנוירופתיה עשויים להשתפר תחת איזון גליקמי קפדני[9–12], לכן גם בנוירופתיה סימפטומטית ההמלצה של האגודה האמריקאית לסוכרת היא איזון גליקמי אופטימלי[1].
טיפול בכף הרגל – על המטופל לבדוק את כף רגלו מידי יום לשלילת יובש, חתכים, עור מעובה וזיהום. בדיקת כפות הרגליים הכרחית גם כן על ידי הצוות המטפל. בדיקה זו היא מהותית עוד יותר כאשר למטופל יש כבר נוירופתיה, על מנת למנוע התכייבויות, זיהומים וכריתה.
נוירופתיה כואבת – רק לחלק קטן מהחולים להם נוירופתיה סוכרתית יש הסתמנות של כאב. בחולים אלה יש לטפל באופן מובנה ושלבי[14]. הטיפול בכאב כולל את התכשירים הבאים: תכשירים ממשפחת נוגדי הדיכאון כדוגמת אמיטריפטילין (אלטרול), דולוקסטין (סימבלטה), ונלאפאקסין (אפקסור); תכשירים ממשפחת נוגדי פרכוסים: פרגאבאלין (לירִיקה), ולפרואט (דפאלפט) וגאבאפנטין (נוירונטין); ותכשירים נוספים ממשפחות שונות כדוגמת: משחת קפסאיצין, מדבקות המכילות לידוקאין, חומצה אלפא-ליפואית (נוירובטיק), תרסיס מקומי של איזוסורביד דיניטראט וסימולציה חשמלית של העצב (TENS - Transcutaneous electrical nerve stimulation).
יעילות הטיפולים השונים בנוירופתיה סוכרתית דומה. בשל היעילות הדומה של הטיפולים השונים ההנחיות הקליניות לטיפול בכאב נוירופתי של ה-EFNS (European Federation of the Neurological Societies) מציעות כקו ראשון את כל הטיפולים התרופתיים ממשפחת נוגדי הדיכאון ונוגדי הפרכוסים, למעט טיפול בטרמדולוב אופיאטים, המומלצים כטיפול קו שני בשל תופעות הלוואי. הבחירה בין הטיפולים מתבצעת בין היתר בהתאם לפרופיל המטופל, מחלות הרקע בהן הוא לוקה ונוכחות דיכאון נלווה[15].
גם האקדמיה האמריקאית לנוירולוגיה, בשיתוף עם האיגוד האמריקאי לרפואה נוירומוסקולרית ואלקטרו דיאגנוסטית והאקדמיה לרפואת השיקום, פרסמו בשנת 2011 הנחיות לטיפול בנוירופתיה סוכרתית כואבת[1]. הנחיות אלו, המבוססות על סקירת ספרות נרחבת, מגדירות את הטיפולים השונים באופן הבא: פרגאבאלין במינון של 600–300 מ"ג ליום יעיל כטיפול, באשר ליתר התכשירים הבאים ההגדרה שנתנה על ידם היא שהם ככל הנראה יעילים כטיפול: גאבאפנטין 3,600–900 מ"ג ליום, ולפרואט 1,200–500 מ"ג ליום, אמיטריפטילין 100–20 מ"ג ליום, דולוקסטין 120–60 מ"ג ליום, ונלאפאקסין 225–75 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% 4 פעמים ביום, תרסיס איזוסורביד דיניטראט וסימולציה חשמלית של העצב למשך 4-3 שבועות. תכשיר נוסף שהוגדר כייתכן ויעיל הוא מדבקת לידוקאין.

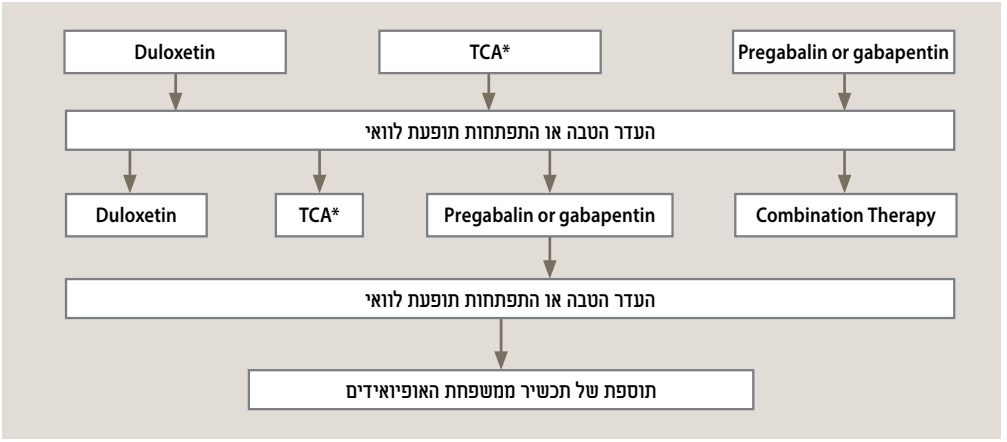
בחירה בין הטיפולים השונים – לאור העובדה כי מחקרים שונים מצאו יעילות דומה לטיפולים הבאים ניתן להתחיל עם כל אחד מהם לצורך הקלת הכאב:

ממשפחת נוגדי הדיכאון: אמיטריפטילין, דולוקסטין, ונלאפאקסין או תכשיר ממשפחת נוגדי הפרכוס: פרגאבאלין. 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 אופיואידים הוא הפחות מומלץ לאור העדר מחקרים התומכים ביעילותו, 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 ממשיך לחתור במרץ אחר חיפוש ומציאת טיפול יעיל יותר עבור סיבוך קשה זה של הסוכרת, הן מסוג 1 והן מסוג 2.

לסיכום: למרות המגוון הרחב של תכשירים לטיפול בנוירופתיה 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.

גרף 1. אלגוריתם הטיפול בנוירופתיה סוכרתית כואבת**



* TCA – Tricyclic antidepressants
** מבוסס על המלצות ה-NICE

טבלה 1. חלוקה ומדרג של נוירופתיה סוכרתית

קבוצה 1 – נוירופתיה תת קלינית

- תבחינים אלקטרופיזיולוגים פתולוגיים, אולם לא מתלווים אליהם תסמינים עליהם מתלונן החולה.
- בדיקה גופנית סנסורית לא תקינה (אובדן תחושת מגע/ויברציה/טמפרטורה וכד'), אשר לא מתלווים אליה תסמינים עליהם מתלונן החולה.
- תפקודים אוטונומיים לא תקינים, אולם לא מתלווים אליהם תסמינים עליהם מתלונן החולה.

קבוצה 2 –נוירופתיה קלינית

נוירופתיה דיפוזית:

- פולינוירופתיה סנסורי-מוטורית סימטרית דיפוזית
- נוירופתיה אוטונומית

נוירופתיה מקומית (פוקלית):

- מונונוירופתיה (גף עליון או תחתון)
- מונונוירופתיה מולטיפלקס
- פלקסופתיה
- פולירדיקולופתיה
- מונונוירופתיה קרניאלית

טבלה 2. ההמלצות לטיפול בנוירופתיה 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 לנוירולוגיה, בשיתוף עם האיגוד האמריקאי לרפואה נוירומוסקולרית ואלקטרודיאגנוסטית והאקדמיה לרפואת השיקום[1].
** 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 חוליו וינשטיין, פרופ' דניאלה יעקובוביץ', ד"ר יוספה בר דיין, היחידה לטיפול בסוכרת, מרכז רפואי 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 various types 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. PharmacolTher 2008; 120:1.
5. 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.
6. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol 1995; 38:869.
7. 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.
8. 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.
9. Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. Diabetes Care 1982; 5:386.
10. Greene DA, Brown MJ, Braunstein SN, et al. Comparison of clinical couse and sequential electrophysiological tests in diabetics with symptomatic polyneuropathy and its implications for clinical trials. Diabetes 1981; 30:139.
11. Tolaymat A, Roque JL, Russo LS Jr. Improvement of diabetic peripheral neuropathy with the portable insulin infusion pump. South Med J 1982; 75:185.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. www.nice.uk/guidance/CG96.

חשוב לזכור – נוירופתיה סוכרתית

1. פולינוירופתיה סוכרתית היא הנוירופתיה השכיחה ביותר בעולם המערבי.
2. יש לאתר נוירופתיה סוכרתית בכל חולה עם אבחנה חדשה של סוכרת מסוג 2 ובכל חולה עם סוכרת מסוג 1 כעבור 5 שנות מחלה.
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 נוירופתיה סוכרתית מגדירה את סוג הנוירופתיה. הנוירופתיות השכיחות ביותר בסוכרת הן פולינוירופתיה סימטרית דיסטלית ונוירופתיה אוטונומית. נוירופתיות נוספות הן פולירדיקולופתיה של האיזור הטורקלי והלומברי, מונונוירופתיה קרניאלית (עצב האוקולומוטור) והיקפית (העצב המדיאני) ומעורבות אסימטרית של מספר עצבים היקפים (מונונוירופתיה מולטיפלקס).
6. פולינוירופתיה סימטרית דיסטלית מתבטאת בתסמינים תחושתיים. פגיעה מוטורית אינה אופיינית ואם בולטת יש לחפש אטיולוגיה נוספת. תסמיני נוירופתיה זו מערבים בעיקר את כפות הרגליים ובהמשך חלקים פרוקסימליים של הגפיים התחתונות. נוירופתיה זו אינה נוטה להשתפר והיא מתקדמת בהדרגה או שנותרת יציבה.
7. תסמיניה של פולינוירופתיה 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 נוירופתיה סוכרתית ויתכן שאף משפר את תסמיניה, ולכן איזון גליקמי מומלץ כטיפול בה.
9. קיימות אפשרויות טיפוליות שונות הכוללות תכשירים ממשפחת נוגדי הדיכאון ונוגדי הפרכוסים 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 רם דיקמן

בקביל לעלייה בשכיחות מחלת הסוכרת קיימת עליה בשכיחות הסיבוכים הקשורים בה והמערבים את מערכת העיכול. סיבוכי מחלת הסוכרת במערכת העיכול קשורים לפגיעה עצבית (Diabetic Autonomic Neuropathy) במערכת זו. בעבודה על קבוצה גדולה של חולי סוכרת, לא היה משך המחלה הגורם המכריע בהתפתחות הפגיעה העצבית אלא דווקא נוכחות איזון גרוע של רמת הסוכר בדם[1-2]. הפגיעות במערכת העיכול כוללות גסטרופרזיס, אנטרופתיה (שלשול, עצירות ואי שליטה על סוגרים) וכבד שומני מטיפוס NAFLD. בסקירה שלפניכם נתאר את סוגי הפגיעה של מחלת הסוכרת באיברי מערכת העיכול. כמו כן נסקור את המנגנון האחראי לפגיעה ואת דרכי הטיפול.

הפגיעה בתפקוד הוושט

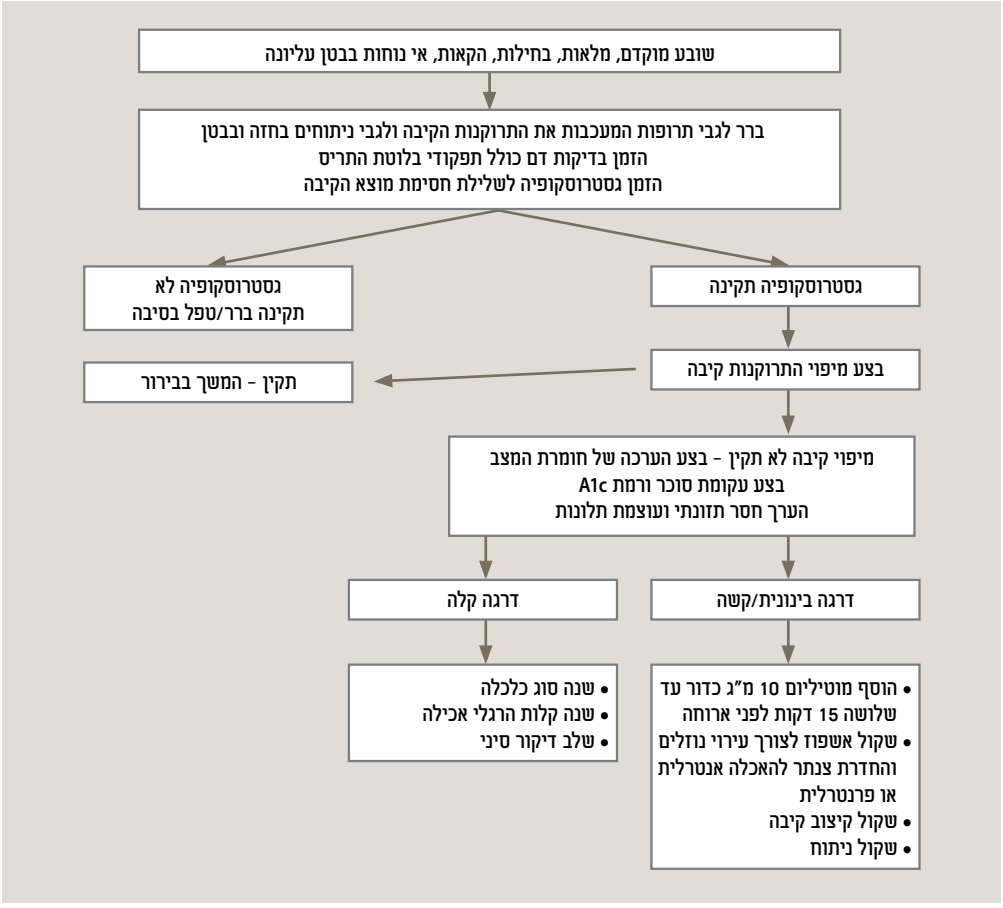
הפגיעה בתפקוד הוושט בשל מחלת הסוכרת מתבטאת בהפרעה מוטורית המתבטאת בגלי ניע לא אפקטיביים, התכווציות ספונטאניות וטונוס ירוד של סוגר ושטי תחתון. התוצאה של מכלול זה היא הופעת החזר קיבתי ושטי המתבטא בצרבת, עם או בלי רגורגיטאציה ובהופעת דיספגיה[3]. למרות האמור, המתאם בין עדות אובייקטיבית לפגיעה בתפקוד הוושט ולדיווח על תסמינים (צרבת, דיספגיה ורגורגיטאציה) איננו מושלם. כך שלמעשה, רק מיעוט מהחולים הסוכרתיים עם פגיעה מוטורית בוושט יתלוננו על צרבת, דיספגיה או רגורגיטאציה[4]. גורמים רלוונטיים נוספים בהקשר זה כוללים: השמנה, היפרגליצמיה והפחתה בהפרשת ביקרבונט ברוק. הטיפול כולל תכשירים מסוג PPI (Proton Pump Inhibitor) ואיזון אופטימאלי של רמת הסוכר בדם.

גסטרופרזיס

בין 5%–12% מהחולים עם סוכרת ידווחו על תסמינים המרמזים על גסטרופרזיס[5]. תופעה זו שכיחה יותר בנשים ויכולה להתבטא בשובע מוקדם, בחילות, הקאות, תפיחות, תחושת מלאות לאחר ארוחה או כאב ברום הבטן. חשוב לציין שגסטרופרזיס יכולה לגרום לאיזון גרוע של רמת הסוכר בדם וזה, כשלעצמו יכול להיות הביטוי הראשוני של גסטרופרזיס או לרמוז לנו שהולכת ומתפתחת גסטרופרזיס[3].

המנגנונים האחראיים להתפתחות גסטרופרזיס כוללים: פגיעה בעצבוב הוואגאלי, פגיעה בעצבים האחראיים לייצור והפרשת (Nitric Oxide, NO) ופגיעה בתאי עצב שמקצבים את הקיבה (Interstitial cells of Cajal) ובתפקוד השריר החלק שמעוצבב על ידי עצבים אלה[6]. בירור תלונות המרמזות על גסטרופרזיס כולל אנמנזה מפורטת (לשלילת גורמים אחרים הגורמים להאטה בהתרוקנות הקיבה כגון תרופות, ניתוח בו נקטם עצב הוואגוס), בדיקה פיזיקאלית, בדיקות דם (כולל תפקודי בלוטת התריס, רמת עמילאז ובדיקת הריון) ובדיקת סונר בטן[7]. המשך הבירור יכלול גסטרוסקופיה לשלילת חסימת מוצא הקיבה ואישור סופי לאבחנה יינתן על ידי מיפוי התרוקנות קיבה (שארית מזון מסומן של מעל 10% בתום 4 שעות)[8]. מטרות הטיפול בגסטרופרזיס הן לאתר ולטפל בגורמים הפוגעים בהתרוקנות הקיבה (לדוגמה: נרקוטיקה, חוסמי תעלות סידן או חוסמי ביתא, Levodopa, טריציקלים נוגדי דיכאון), לתקן חסרים תזונתיים ולהפחית את עוצמת התסמינים[7]. במקרים הקלים יותר ננסה לשאוף לאיזון אופטימאלי של רמת הסוכר בדם ונמליץ על שינוי בהרגלי האכילה. הדרכה ע"י דיאטנית האמונה על הטיפול בגסטרופרזיס עוזרת רבות (ארוחות קטנות ותכופות, העדפת כלכלה נוזלית מופחתת סיבים ושומן והימנעות מעישון ומאלכוהול). יש בנמצא תכשירים פרוקינטיים אפקטיביים הכוללים: פרמין (תופעות לוואי נוירולוגיות), מוטיליום וארית'רומיצין. טיפול בדיקור סיני הוכח גם כן כיעיל להפגת התסמינים של גסטרופרזיס. פנרגן וזופרן (אונדסטרון) יינתנו במקרים של בחילות קשות. במקרים עקשים המלווים בקיפוח תזונתי יש לדאוג להזנה עם ג'גונוסטום ולשקול קיצוב חיצוני של הקיבה[7,8].

גרף 1. אלגוריתם טיפולי לאבחון וטיפול בתסמינים המרמזים על גסטרופרזיס סוכרתית



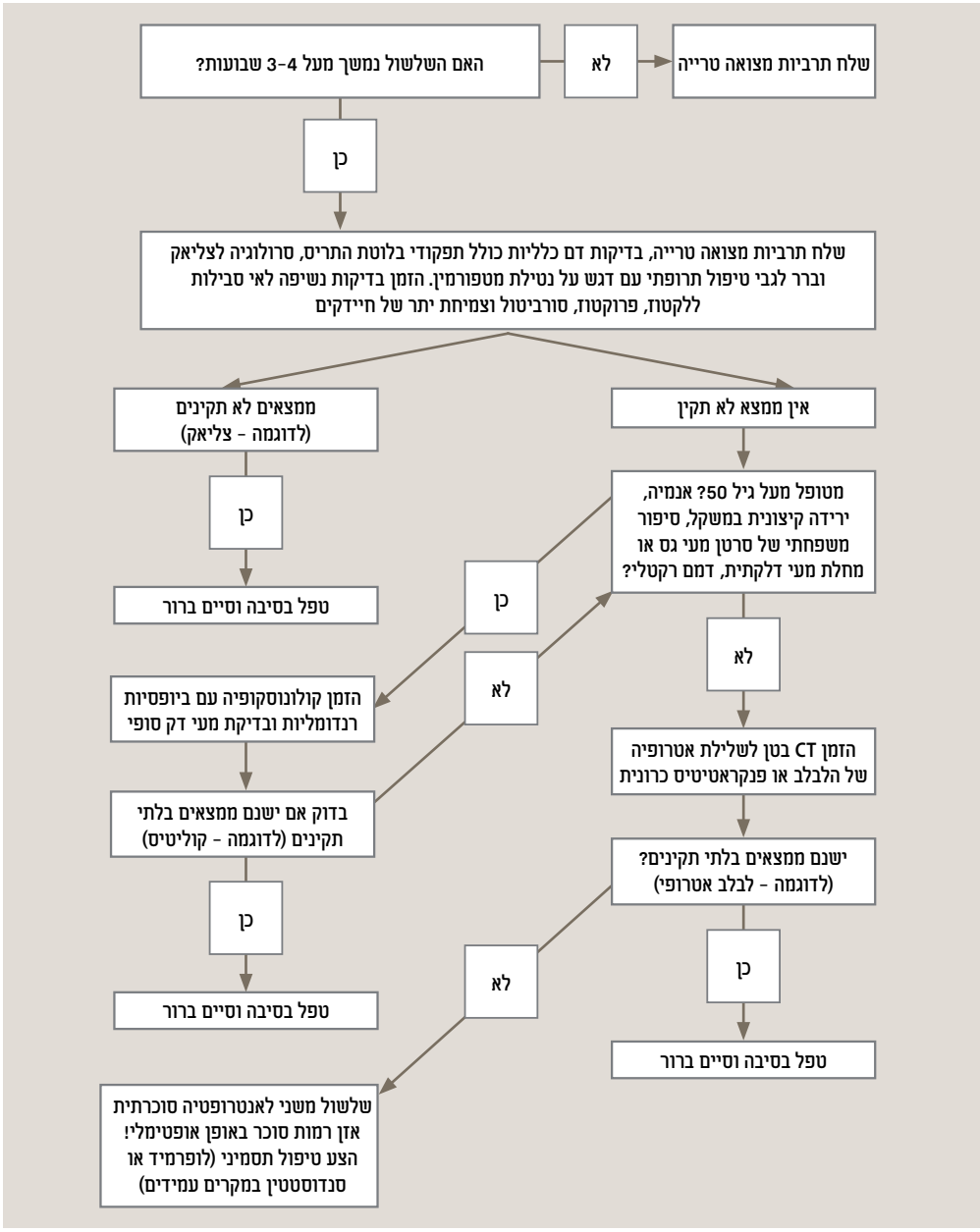
טבלה 1. דרגות חומרה של גסטרופרזיס

דרגה קלה
- סימפטומים קלים לטיפול
- יכולת לשמור על משקל גוף ותזונה מאוזנת ע"י כלכלה רגילה או לאחר שינויים קלים

דרגה בינונית
- 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
- סימפטומים קשים למרות טיפול תרופתי מקסימלי במוטיליום
- אי יכולת לשמור על משקל גוף ותזונה מאוזנת בדרך הפה
- אשפוזים תכופים לצורך הזנה תוך ורידית, תוספת אינסולין ומתן תוך ורידי של תכשירים פרוקינטיים (אריתרומיצין, פרמין), טיפולים אינטנסיביים
- טיפול כרוני עם הזנה דרך צנתר אנטרלי (ג'גונוסטום) או פרנטרלי (TPN), צורך בניתוח

גרף 2. אלגוריתם טיפולי לאבחון וטיפול בשלשול בחולה עם סוכרת



אנטרופתיה של המעי

אנטרופתיה של המעי (Intestinal enteropathy) מהווה סיבוך מוכר של מחלת הסוכרת (השכיחות נעה בין 4%–22%) ויכולה להתבטא בשלשול, עצירות ואיבוד צואה בלתי נשלט[9].

הגורמים לשלשול כוללים הפרעות מוטוריות מסוג תת-תנועתיות הגורמת לעמדון (סטזיס) וצמיחת-יתר של חיידקים או עקב תנועתיות-יתר משנית לירידה בפעילות הסימפתטית במעי. גורמים נוספים לשלשול כוללים: אי ספיקת לבלב,

סטאטוריאה (הפרשת שומן רבה בצואה) ותת ספיגה של מלחי מרה. פגיעה עצבית בשריר הסוגר האנורקטלי הפנימי והחיצוני יכולה להביא לאיבוד בלתי רצוני של צואה וגו.

בירור הסיבות לשלשול כולל שליחת תרביות מצואה טרייה, בדיקות דם כלליות כולל תפקודי בלוטת התריס, סרולוגיה לצליאק ובנוסף כדאי לברר לגבי טיפול תרופתי עם דגש על נטילת מטפורמין.

מטרות הטיפול בשלשול כוללות: איזון משק המלחים והנוזלים, שיפור המאזן הקלורי ואיזון קפדני של רמת הסוכר בדם. ניתן להמליץ על הפסקה בשימוש במטפורמין לתקופה קצובה ועל שימוש בתכשירים נוגדי שלשול כגון לופרמיד (אימודיום או סטופיט). טיפול אמפירי באנטיביוטיקה אינו מומלץ אלא אם כן ישנה עדות (בבדיקת נשיפה) לצמיחת יתר של חיידקים[10].

עצירות עם או בלי שלשול היא אחד הסיבוכים היותר מדווחים במחלת הסוכרת ושכיחותה נעה בין 44%–20%[11]. 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) ובבדיקה פיזיקאלית הכוללת גם בדיקה רקטלית. בשלב הראשון של הטיפול נמליץ על שתייה מרובה, פעילות גופנית והגברת צריכת סיבים. בהמשך ניתן להשתמש במרככי צואה על בסיס פוליאתילן גליקול (נורמלקס או פגלקס) ובמשלשלים במקרים היותר עמידים.

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 NASH (Nonalcoholic 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 Steatohepatitis[12]. קלינית, NAFLD לרוב תאובחן לאחר שבמטופל תמצא עלייה מתמשכת ברמת אנזימי הכבד ולאחר שנשללו גורמים אחרים כגון הפטיטיס נגיפית או חיסונית והמוכרומטוזיס. תמונה אופיינית של כבד שומני בסונר בטן או ב-CT בטן במטופל סוכרתי שכמעט ולא צורך אלכוהול תומכת גם כן באבחנה זו[13].

רוב החולים עם סוכרת ו-NAFLD לא מדווחים על תסמינים ורק בחלק קטן מהמקרים יש מי שמתלונן על תחושת מלאות ואי נוחות בבטן ימנית 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 המעקב[14]. 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. 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), איזון מיטבי של רמת הסוכר בדם (A1c פחות מ-7%). במחקרים[15] נבחנו מספר טיפולים תרופתיים (מטפורמין לדוגמה) אולם נכון לעתה לא הוכחו תכשירים אילו כיעילים וההמלצות לגביהם שונו.

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 וסיפור משפחתי של סוכרת, היוו 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 ונזקקים למינוני אינסולין גבוהים מהסוכרתיים שללא שחמת[19].

שכיחות המוכרומטוזיס ראשונית שכיחה פי שתיים יותר בקרב חולים עם סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית (9 מול 4 מקרים ל-1,000 תושבים). חולים עם סוכרת, ארטריטיס, עלייה באנזימי כבד וסיפור משפחתי של Iron overload צריכים לעבור בדיקת רמת סאטורציה של טרנספרין[20].

ד"ר רם דיקמן, מנהל השירות לתנועתיות מערכת העיכול, המרחב לגסטרואנטרולוגיה, מרכז רפואי רבין, ביה"ח בילינסון, פתח תקוה

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 הקיבה (גסטרופרזיס), לכבד שומני מטיפוס NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) ולאנטרופתיה של המעי (Intestinal enteropathy) המתבטאת בשלשול או בעצירות ובאי שליטה 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 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 (AST ו–ALT) חשוב להקפיד לשלול גורמים אחרים כגון הפטיטיס נגיפית והמוכרומטוזיס. 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 האוכלוסייה[1].

הפרעות בתפקוד המיני בקרב גברים חולי סוכרת

ההפרעות בתפקוד המיני בגברים כוללות הפרעות זקפה, שפיכה, אורגזמה והפרעה היפו-אקטיבית 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 הזקפה[2].

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 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 תיתכן למרות קיומה התקין של השפיכה.

- **הפרעה היפו-אקטיבית 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 לחייהם[3]. מלבד הגיל, גורמי סיכון נוספים המצויים בקשר הדוק עם הפרעה בזקפה הינם נוירופתיה פריפרית אוטונומית, רטינופתיה, סוכרת ממושכת ואיזון גליקמי גרוע.

גברים הסובלים מסוכרת המפתחים הפרעה בזקפה חווים ירידה דרמטית באיכות חייהם ועלייה משמעותית בהופעת תסמיני דיכאון[4]. רבים מגברים אלה לא יאובחנו כסובלים מהפרעה בתפקודם המיני מכיוון שלעולם לא יישאלו לגביה על ידי הרופא המטפל. תת-האבחון יוביל לתת-טיפול[5].

אטיולוגיה

קיום זקפה דורש שילוב של עלייה בפעילות הפארא-סמפתטית 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 הוורידי[6].

הגירוי העצבי המתואר הינו תוצר של גרויי ראייה, ריח, שמיעה, דמיון, מגע ישיר או שילוב שלהם. הפרעה בקיומה של הזקפה עלולה לנבוע מפגיעה עצבית מקומית (נוירופתיה), 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 המטופל[7]. קבוצות התרופות העיקריות הקשורות בהפרעות השונות בתפקוד המיני מפורטות בהמשך.

באמצעות האנמנזה הסקסואלית ננסה ללמוד על עיתוי ההפרעה ומתי החלה? האם קבועה או תלוייה בגורם או גורמים 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 Function[8]. שאלון לדוגמה מצורף.

על הבדיקה 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 הסוכרת 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 הבדיקה רצוי להעריך את קיומם של רטינופתיה, נוירופתיה (פריפרית ואוטונומית), יתר לחץ דם, מחלת כלי דם פריפרית, 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 בלבד[4].

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 טסטוסטרון (קשור וחופשי) והפרולקטין. האחרונים הינם חלק מתהליך האבחון של כל הפרעת זקפה ללא קשר לסוכרת.

טבלה 1. גורמים הקשורים להתפתחות הפרעת זקפה בחולי סוכרת

• גיל • משך הסוכרת • איזון מטבולי • עישון • יתר לחץ דם • היפרליפידמיה • השמנה • חוסר פעילות גופנית	• סיבוכי סוכרת אחרים • תרופות: נוגדי דיכאון, נוגדי לחץ דם • היפוגונדיזם • דיכאון

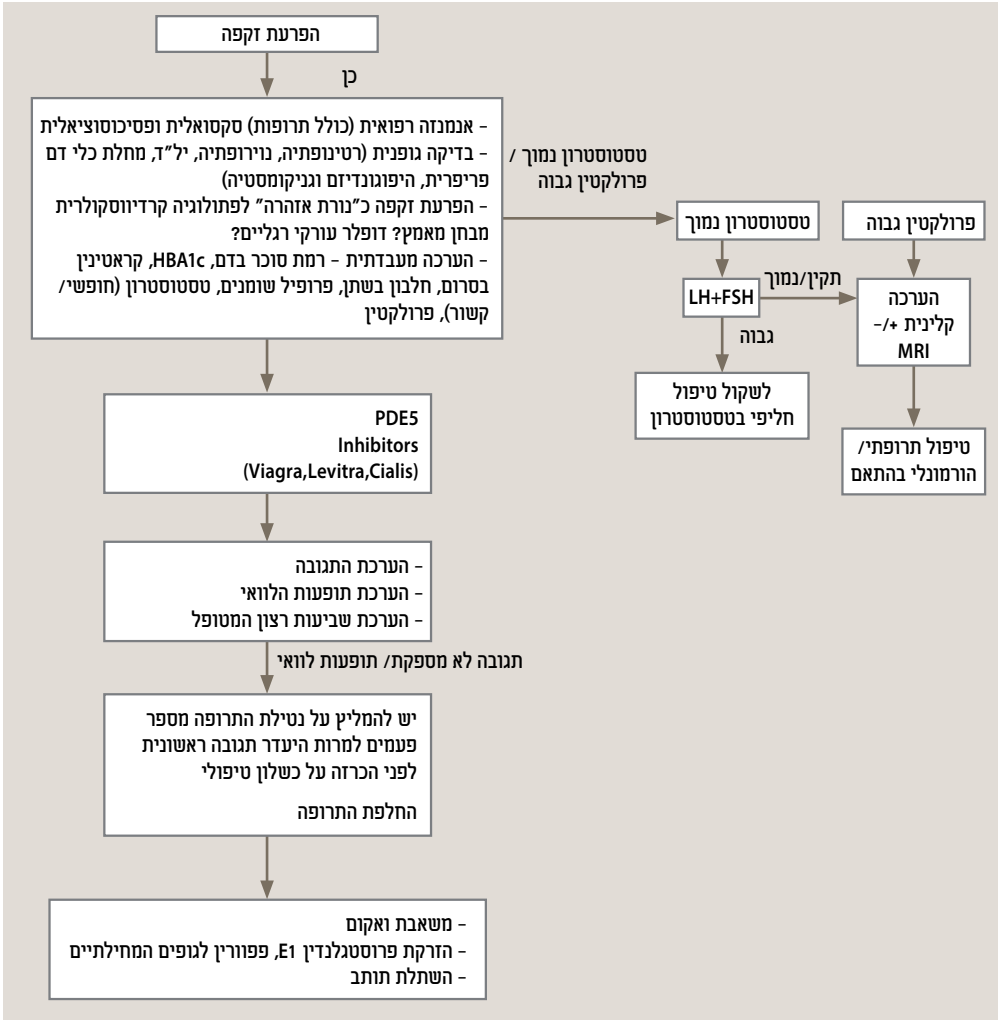
טיפול

קיימות מספר גישות טיפוליות להפרעה בזקפה. אסקור גישות אלו עם דגש על השימוש בהן בחולי סוכרת.

איזון רמות הסוכר בדם

לא הוכח מחקרית שאיזון רמות הסוכר בדם תורם לשיפור מנגנון הזקפה בקרב גברים הסובלים מסוכרת. אולם,לאיזון זה חשיבות רבה בהיבטים רבים אחרים ולכן מומלץ להקפיד עליו באופן מיטבי.

גרף 1. הפרעת זקפה



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 קרדיווסקולריים

להפרעת זקפה ומחלות קרדיווסקולריות אותם גורמי הסיכון והפתופיזיולוגיה שלהם דומה ונעוצה בתפקוד לקוי של האנדותל. מחלות קרדיווסקולריות מעלות את הסיכון להפרעת זקפה בהמשך החיים ומהצד השני, הפרעת זקפה הינה "נורת אזהרה" לקיומן של מחלות קרדיווסקולריות. יש לבצע הערכה של המערכת הקרדיווסקולרית 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")[9] וצמצום הצריכה הקלורית הוכחו כתורמים לשיפור התפקוד הזקפתי באוכלוסייה הכללית.
דרוש עוד מחקר על מנת להוכיח השפעה דומה בקרב גברים חולי סוכרת[10].

טבלה 2. Oral treatment for male sexual dysfunction

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

Adapted from www.uptodate.com"Treatment of male sexual dysfunction"

טיפולים תרופתיים

מעכבי פוספודיאסטרז 5 (PDE5 inhibitors) (sildenafil, vardenafil, tadalafil) נחשבים לשורה הראשונה של הטיפול התרופתי בגברים הסובלים מהפרעת זקפה אורגנית ללא התווית נגד לשימוש בתרופות אלו. כולן הוכחו כיעילות בגברים חולי סוכרת[11], אולם, הן נבדלות זו מזו במהירות משך השפעתן ותופעות הלוואי שלהן (ראו טבלה).

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 קשור לפירוק ה-cyclic GMP על ידי פוספודיאסטרז 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-100מ"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 (בד"כ אסימפטומטי).

יש להמנע ממתן ויאגרה במתרפאים הנוטלים במקביל תרופות המאריכות את זמן מחצית החיים שלה (על ידי 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 NAION (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy) כתוצאה מנטילת התרופה.

אובדן שמיעה – קיימים דיווחים נדירים על אובדן שמיעה זמני בכשליש מהמתרפאים וקבוע בשני שליש אחרים (סך הכל דווחו 29 מקרים).

תופעות לוואי אחרות – נגזרות מעצם היות התרופה מרחיבת כלי דם וכוללות בין השאר כאב ראש, סחרחורת, סומק, טשטוש ראייה ובארועים נדירים - עילפון.

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.

סיאליס גם מיוצרת במינונים נמוכים יותר ללקיחה על בסיס יומי (2.5 ו-5 מ"ג). נטילת התרופה על בסיס יומי מאפשרת לנוטלים 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 סיאליס.

לסיכום: כל שלוש 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. סיאליס, לעומתן, יעילה כבר כ-16 דק' מהנטילה למשך 36 שעות.

יש ליטול ויאגרה ולויטרה על קיבה ריקה (ארוחות עתירות שומן מאיטות את ספיגתן) בעוד שסיאליס אינה מושפעת מארוחות.

פרופיל תופעות הלוואי דומה לשלושתן.

התחלת נטילת התרופה צריכה להיות מלווה בהוראות מדויקות ובתמיכת הרופא המטפל.

חשיבות רבה קיימת לנטילת התרופה מספר פעמים לפני שנקבע "כשלון טיפולי".

בחלק מן המטופלים נראה שהתרופה אינה משפיעה בפעמים הראשונות, אך עם המשך הנטילה (בד"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 פוספודיאסטרז 5 במטופלים הנוטלים תרופות ממשפחת הניטרטים.
אפשרויות טיפוליות נוספות כאשר טיפול פומי במעכבי פוספודיאסטרז 5 נכשל או בלתי אפשרי הינן שימוש במשאבת ואקום והזרקת חומרים מרחיבי כלי-דם לתוך הגופים המחילתיים כגון פפהוורין ופרוסטגלנדין E1. גישה זו הוכחה כיעילה בחולי סוכרת[12].
משאבות ואקום יעילות ביותר מ-60% מהמשתמשים אולם תיתכן ירידה בכמות השפיכה בשל הלחץ על האורתרה.
תופעת הלוואי העיקרית להזרקה אל תוך הגופים המחילתיים הינה כאבים בפין (בכ-50% מהמקרים). פריאפיזם (זקפה ממושכת הנמשכת מעל 6-4 שעות) הינה תופעת לוואי נדירה יותר (6% מהמזריקים פרוסטגלנדין ו-11% מאלה העושים שימוש בפפורין).
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 מוקדמת[13], שפיכה מעוכבת והיעדר שפיכה[14].
כחלק מתהליך האבחון של הפרעות שפיכה מומלץ לבצע תמיד בדיקת שתן שלאחר שפיכה (כללית ותרבית) 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.

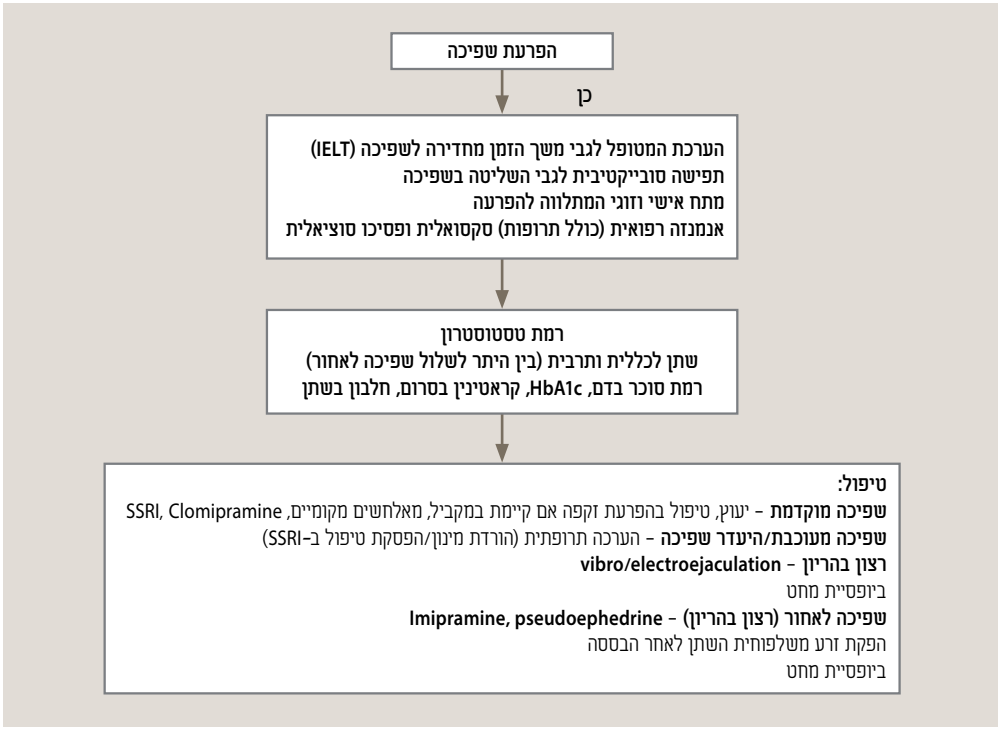
טיפול

ההמלצות הטיפוליות להפרעות שפיכה בחולי סוכרת אינן שונות מההמלצות לאוכלוסייה הכללית.
שפיכה מוקדמת – לאחרונה פורסמו קווים מנחים ואלגוריתם טיפולי[14].
ההתערבות הטיפולית כוללת בעיקר את הגישה הפסיכולוגית-התנהגותית והגישה התרופתית (מאלחשים מקומיים להורדת סף הרגישות של הפין ותרופות ממשפחת ה-SSRI ו-clomipramine 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 (לדוגמה תכשירים מקבוצת ה-SSRI).
שפיכה מעוכבת והיעדר שפיכה שמקורן בבעיה וסקולרית או נוירופתיה, בד"כ,הינן בלתי הפיכות.
יש מקום לשימוש בגישה הפסיכולוגית התנהגותית עם שלילתן של בעיות אורגניות ותרופתיות.
במקרים של היעדר שפיכה ושאיפה להריון, vibro-ejaculation, electro-ejaculation וביופסיית אשכים הינן גישות יעילות להפקת זרע (הזרעה/הפרייה חוץ גופית).
שפיכה לאחור – קיימים מספר דיווחים בספרות לשיפור בשפיכה לאחור באמצעות טיפול בתכשירים סימפטומימטיים 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 בני זוג מסוימים. היא יכולה להיות נרכשת (מתחילה לאחר תקופה מסוימת בה לא הייתה הפרעה כלשהי בתשוקה המינית) או

גרף 2. הפרעת שפיכה



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 וחרדה, תופעות לוואי של תרופות שונות (פסיכוטרופיות 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. קיימים מספר דיווחים על היפוגונדיזם בחולי סוכרת בהם טיפול טסטוסטרון הוכח כיעיל[15,16], כאשר הפרעה זו כרוכה בדיכאון/חרדה, 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 לנוכחות ממושכת שלהם בזרם הדם.
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 בזרם הדם הגורמת לרמות אנרגיה וליבידו יציבות ומצב רוח שמור.
פלטה תת עורית - מומלץ מתן כל 3-6 חודשים. הפלטה מוחדרת לשכבת השומן התת עורית בעכוז, בטן תחתונה או ירך באמצעות מחדר ייעודי תחת הרדמה מקומית.

טבלה 3. תרופות הקשורות בהפרעות בתפקוד המיני

קבוצה	דוגמאות	הפרעה
משתנים	Thiazides, spironolactone	הפרעת זקפה
נוגדי לחץ דם	Calcium-channel blockers, beta-blockers, methyldopa, clonidine,reserpine,guanthidine	הפרעת זקפה הפרעה היפו-אקטיבית בתשוקה המינית
לבביות/הורדת כולסטרול	Digoxin, gemfibrozil, clofibrate	הפרעת זקפה
נוגדי 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:					
1. How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	Very low 1	Low 2	Moderate 3	High 4	Very high 5
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 difficultwas 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

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 3-2 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 התווית נגד לטיפול בטסטוסטרון בחולים המטופלים ומגיבים היטב ל-CPAP.

אריתרוציטוזיס – יש לנטר את רמת ההמטוקריט לפני התחלת הטיפול 6-3 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, Reproductive Services,Royal Womens Hospital, Melbourne, Melbourne IVF Department of Obstetrics & Gynecology, University of Melbourne

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Burke, A.P., F.D. Kolodgie, and R. Virmani, Fetuin-A, valvecalcification, anddiabetes: whatdoweunderstand? Circulation, 2007.115(19): p.2464-7.
2. Malavige, L.S., etal., Erectile dysfunction among men with diabetes isstrongly associated with premature ejaculation and reduced libido. J Sex Med, 2008.5(9): p.2125-34.
3. McCulloch, D.K., etal., The prevalence of diabetic impotence. Diabetologia, 1980.18(4): p.279-83.
4. DeBerardis, G.,etal., Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-report ederectile dysfunction. Diabetes Care, 2005.28(11): p.2637-43.
5. Giuliano, F.A., etal., Prevalence of erectile dysfunction among 7,689 patients with diabetes or hypertension, or both. Urology, 2004.64(6): p.1196-201.
6. Andersson, K.E. and G. Wagner, Physiology of penile erection. Physiol Rev, 1995.75(1): p.191-236.
McVary, K.T., Clinical practice. Erectile dysfunction. N Engl J Med, 2007. 357(24): p.2,472-81.
Rosen, R.C., etal., The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 1997.49(6): p.822-30.
7. Esposito, K., etal., Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. J Sex Med, 2010.7(7): p.2,338-45.
8. Wing, R.R., etal., Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. J Sex Med, 2010.7(1Pt1): p.156-65.
9. Vardi, M. and A. Nini, Phospho diesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Cochrane Data base Syst Rev, 2007(1): p.CD002187.
10. Padma-Nathan, H., etal., Treatment of men withe rectile dysfunction with transure thralalprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med, 1997.336(1): p.1-7.
11. Althof, S. E., etal., International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J Sex Med, 2010.7(9): p.2,947-69.

12. Montorsi, F., etal., Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2010.7(11): p.3572-88.
13. Jones, T.H., etal., Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES 2 study). Diabetes Care, 2011. 34(4): p.828-37.
14. Kalinchenko, S.Y., etal., Oral testosterone undecanoater everseserectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafilcitrate therapy alone. Aging Male, 2003.6(2): p.94-9.
15. Enzlin, P., etal., Diabetes mellitusand female sexuality :are view of 25 years' research. Diabet Med, 1998.15(10):p. 809-15.
16. Schram, M.T., C.A. Baan, and F. Pouwer, Depression and quality of life in patients with diabetes: a system aticre view from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. Curr Diabetes Rev, 2009.5(2): p.112-9.
17. Jones, L.R., The use of validated questionnaires to assess female sexual dysfunction. World J Urol, 2002.20(2): p.89-92.

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 היפו-אקטיבית בתשוקה המינית.
3. גיל, נוירופתיה פריפרית או אוטונומית, 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, נוירופתיה (פריפרית ואוטונומית), יתר לחץ דם, מחלת כלי דם פריפרית, תת פעילות בלוטות המין (היפוגונדיזם) וגניקומסטיה.
8. האבחון המעבדתי של הפרעת הזקפה יכלול הערכת רמות סוכר בדם כולל המוגלובין A1c, רמות קראטינין בסרום, הפרשת חלבון בשתן, פרופיל השומנים, רמות טסטוסטרון (קשור וחופשי) ורמת פרולקטין.
9. תרשימי זרימה מפורטים מצורפים לגבי הטיפול.

סוכרת ופוריות בנשים

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

רק זה סוקר בקצרה את השפעות סוכרת מסוג 1 ו-2 על פוריות נשים.

הספרות הרפואית עשירה במידע אודות השמנה בכלל, התסמונת המטבולית בפרט ותסמונת השחלות הפוליציסטיות (PCOS). לפיכך מפתיע, כי למרות העלייה החדה בהיארעות העולמית של מחלת הסוכרת, העלייה בשיעור הפרעות הפריון (עד אחד לשישה זוגות נזקקים כיום לסיוע רפואי על מנת להרות) והצמיחה האקספוננציאלית של המידע הרפואי בעשורים האחרונים, נושא הפוריות בחולי וחולות הסוכרת לא זכה לתקציבי מחקר משמעותיים וכפועל יוצא, הידע המדעי בנושא זה דל באופן יחסי.

אחת הסיבות לכך היא כי רק בשנת 1993 הגדיר ה-American Society for Reproductive Medicine את אי-הפריון כמחלה ואילו איגוד הבריאות העולמי, ה-WHO, הגדיר את אי-הפריון כמחלה רק ב-2009[1].

בנוסף, קיים קושי אובייקטיבי ניכר במחקר ארוך טווח של השפעות סוכרת על פוריות האישה. מרבית המחקרים הקיימים מבוססים על קבוצות קטנות של מטופלות. המדדים שנבדקו במחקרים היו בד"כ עקיפים, כגון הפרעות בווסת או בביוץ[2], ללא מעקב ארוך טווח אחר תוצאות ההריונות ומעקב התפתחותי ארוך טווח אחר הילודים, ביחס למעקב אורכי של רמות הגלוקוז ורמות המוגלובין A1c טרם הכניסה להריון.

בבואנו לנסות ולהבין את השפעת מחלת הסוכרת על הפוריות חשוב להבין כי מספר ההריונות המושגים נמוך באופן משמעותי ממספר הילודים הבריאים (הפלות טבעיות מוקדמות ומאוחרות, בעיות כרומוזומליות, מומים מולדים, הריון אקטופי, Stillbirth ועוד). תצפית זו נכונה גם באוכלוסייה הכללית אך משמעותית יותר באופן מובהק בחולות סוכרת[2]. גם סביב הלידה, אפילו בחולות סוכרת בהן הושג איזון טוב (המוגלובין A1c נמוך מ-7.0%), שיעור הסיבוכים האימהיים, סיבוכי העובר וסיבוכי הילוד גבוהים באופן משמעותי בחולות סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית[3]. לכן, אם נגדיר הצלחה כהשגת הריון בבואנו לחקור פוריות, נתעלם מההשפעות המורכבות של מחלת הסוכרת על מהלך ההריון, הן מבחינת האם והן מבחינת העובר.

ב-1990 הציע Barker כי לסביבה הרחמית השפעה ארוכת טווח על בריאותו של העובר ועל המחלות שיפתח בחייו הבוגרים[4,5]. בהתאם להיפותזה ע"ש Barker, גם לסוכרת השפעה ארוכת טווח על המשך בריאות הילוד כבוגר. לא רק לסוכרת מסוג 1 או 2 השפעות על העובר. גם לסוכרת שאובחנה לראשונה בהריון, "סוכרת הריונית", המאובחנת בלמעלה מ-4% מהנשים ההרות בישראל (בתלות בערכי הסף המשמשים לאבחנה), השפעות ארוכות טווח על בריאותו העתידית של הילוד.

נושא הפריון מכניס מימד נוסף בטיפול בחולות הסוכרת - היעוץ הטרום הריוני. יעוץ זה מיועד להביא את המטופלת למצב אופטימלי לקראת ההריון הצפוי. בהדרכה הניתנת מותאם הטיפול בחולה על מנת לשפר את סיכוייה להריון תקין ולבריאות של מטופל עתידי נוסף, העובר. ביעוץ הטרום הריוני מומלץ, בין השאר, טיפול בחומצה פולית ובמידת הצורך, החלפת טיפול בסוכרת מטיפול פומי לזריקות אינסולין. המידע לגבי בטיחות טיפול פומי בסוכרת מסוג 2 בהריון הולך ומצטבר, אולם הנושא עדיין שנוי במחלוקת, ובישראל אין עדיין התוויה רשומה לתרופות פומיות לטיפול בסוכרת בהריון. כך שבתנאים הנוכחיים בישראל, טיפול פומי בסוכרת בהריון אמור להינתן רק במסגרת מחקרית ובאישור ועדת הלסינקי.

טרם כניסת האינסולין לארסנל הטיפולי בסוכרת ב-1922, תוצאות ההריון, אם הושג, בחולות סוכרת מסוג 1 היו עגומות ביותר הן לאם והן לילוד[6]. ב-1826, Bennewitz, תאר מוות עובר במשקל 5.5 ק"ג באישה סוכרתית. ב-1909, דיווח Whitridge Williams על 50% תמותות אימהות ומעל 40% הפלות בסוכרתיות[7]. ב-1913 הציע De Lee בספר מיילדות להפסיק את כל ההריונות בנשים חולות סוכרת, De Lee נימק את המלצתו בטיעון כי הסיכונים האימהיים והעובריים בהריון אינם מצדיקים את המשכו באופן גורף. ואכן, זו היתההדיעה הרווחה בקרב אנשי המקצוע בתקופה זו.

נושא השפעת סוכרת הריונית על תוצאות ההריון לעומת זאת, נותר שנוי במחלוקת עד לעשורים האחרונים. ב-2001

נכתב בנייר העמדה של האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה: "על מנת שהאוכלוסייה תרוויח מאבחון סוכרת הריונית, ראשית יש להוכיח כי הטיפול משפר את התוצאות המיילדותיות". המידע הקיים המשווה תוצאות טיפול להעדר טיפול בסוכרת הריונית, מועט[8].

כיום נותרה מחלוקת זו מאחור ואין יותר ספק בנוגע להשפעת איזון סוכרת טרום הריונית או הריונית על תוצאות ההריון[9].

כיום ידוע כי לאיזון ערכי הגלוקוז, כמו גם למניעת סיבוכי סוכרת, השפעה מרחיקת לכת בהפחתת השפעת המחלה על הפוריות בנשים ובגברים כאחד. נחיצות פרק זה בספר מהווה למעשה הוכחה לשיפור הדרמטי בטיפול במחלת הסוכרת, שאפשר השגת הריון ולידה תקינים במרבית האוכלוסייה בשיעור סיבוכים ההולך ויורד במקביל להצטברות הידע ולשיפור בטיפול בכלל ובאיזון בפרט.

ההפרעה ההורמונלית השכיחה ביותר בנשים בגיל הפוריות הינה תסמונת השחלות הפוליציסטיות. תסמונת זו מהווה גורם עיקרי לאי-פריון. PCOS קשורה קשר ישיר לתנגודת לאינסולין, סוכרת, השמנה והתסמונת המטבולית. התייחסות לקשר בין PCOS, תנגודת לאינסולין, סוכרת, השמנה והתסמונת המטבולית הינה מעבר להיקף פרק זה. לסוכרת מסוג 2 ול-PCOS גורמי סיכון זהים. לדעת מחברי הפרק, יש לבצע העמסת גלוקוז אבחנתית בכל הנשים הלוקות ב-PCOS, שמנות ורזות כאחד.

בנוסף, גורם אי פריון חשוב נוסף בחולות סוכרת מסוג 2 הינו השמנת יתר ולראייה, כיום מצטבר עוד ועוד מידע המראה כי ניתוחים בריאטריים יכולים לגרום לחזרה לרמות תקינות של הורמוני המין ומחזור הווסת[10-12].

כמו כן, סיבוכי סוכרת כגון נוירופתיות, מחלה מיקרווסקולרית וגורמים פסיכולוגיים עלולים לגרום לפגיעה בתפקוד המיני הן בגברים והן בנשים, וכך בעקיפין לפגוע בפוריות.

סוכרת מסוג 1 ופוריות האשה

מחלת הסוכרת מסוג 1 עלולה לפגוע בפוריות האשה באמצעות מספר גורמים: הפרעות בווסת, היעדר ביוץ, קיצור תקופת הפוריות (תחילת וסת מאוחרת וסיום וסתות מוקדם), יתר אנדרוגניות, PCOS, נוגדנים עצמוניים כנגד בלוטת המגן או השחלות, ופגיעה בתפקוד המיני.

למרות טיפול באינסולין, בכשליש מהחולות עדיין קיימות הפרעות בווסת. הפרעות אלו כוללות מחזור ארוך או בלתי סדיר ודימום מוגבר ו/או ארוך. מקור הפרעות אלו בשיבוש הפעילות המתוזמנת של ציר ההיפותלמוס-היפופיזה קדמית-שחלות-רחם.

על מנת להשיג ביוץ תקין, חיונית פעולה תקינה ומתואמת של ציר ההיפותלמוס-היפופיזה-שחלות. סוכרת מסוג 1 עלולה לפגוע בפעילותו המתואמת של הציר בדומה לפגיעת אנורקסיה, לפיכך גם נשים סוכרתיות בעלות BMI נמוך נוטות לפתח הפרעות בווסת. תהליכים קטבוליים בחולות סוכרת צעירות והיעדר הקפדה על תזונה נכונה וסדירה עלולים לגרום ל'רעב תוך תאי', במיוחד לפני האבחנה וטרם השגת איזון. פגיעה בפעימתיות בהפרשת GnRH גורמת להפחתה בהפרשת הגונדוטרופינים ההכרחיים לתזמון ביוץ תקין בנשים כמו גם ליצירת הזרע בגברים.

בחלק מהנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1 ניתן לאבחן אל-וסת מוקדמת, בדיקות הורמונליות בסרום מראות רמות LH בסיסיות נמוכות יותר. בנשים אלו קיימת תגובתיות שונה למתן חיצוני של GnRH. עובדה זו מרמזת כי הפרעות הווסת בחולות אלו הינן ממקור היפותלמי ולא היפופיזרי.

הבקרה הנוירואנדוקרינית ממלאת גם תפקיד בשיבוש פעולת ציר ההיפותלמוס-היפופיזה-שחלות-רחם. בנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1 רמות פרולקטין בסיסיות נמוכות ללא קשר להפרעות בווסת. מאידך, רק בסוכרתיות באל-וסת הודגמה תגובת פרולקטין מופחתת בעקבות מתן נוגדי דופמין. תצפיות אלו מרמזות על עלייה בפעילות הדופמינרגית המרכזית בסוכרתיות מסוג 1 הלוקות בהפרעות ביוץ. עלייה זו מעכבת את ההפרשה הפעימתית של GnRH החיונית להשגת ביוץ. גם לאופיאטים אנדוגניים כגון אנדורפין השפעה מעכבת על הפרשת GnRH. למרות האמור לעיל, נסיון טיפולי ב-Naloxone בסוכרתיות מסוג 1 הלוקות באל-וסת המלווה ברמות גונדוטרופינים נמוכות נכשל, ולא גרם לביוץ[13].

כפי שהוזכר בתחילת הפרק, בנוסף לקשר החזק בין תסמונת השחלות הפוליציסטיות לסוכרת מסוג 2 גם לסוכרת מסוג 1 קשר עם PCOS המאובחנת בתלות בקריטריון האבחנה בעל-שמע בעד 40%-30% מהחולות. טיפול באינסולין גורם למצב יתר אנדרוגניזול-PCOS. גם תנגודת לאינסולין אפשרית בסוכרת מסוג 1 בשל הפחתה בקליטת גלוקוז שרירית. יתר אנדרוגניות עלולה לגרום לשחלות מוגדלות בעלות מבנה לא תקין, בעיקר בחולות שאובחנו טרם תחילת הווסת. לפיכך, הקשר בין PCOS וסוכרת מסוג 1 קשור כנראה ברמות אינסולין סופרהפיזיולוגיות בדם[14].

במחקר אפידמיולוגי שבדי[2] שנערך בין 1965 ל-2004 וכלל כמעט 6,000 חולות בסוכרת מסוג 1 שאושפזו בתקופה זו,

נמצא כי בסוכרתיות יחס הלידות בהשוואה לאוכלוסייה הכללית היה נמוך ב-20% (רווח בר סמך 0.82-0.77). הפוריות הנמוכה ביותר דווחה בנשים שאושפזו בגיל צעיר ובנשים שלקו בסיבוכי סוכרת (רטינופתיה - 0.63, נפרופתיה - 0.54, נוירופתיה - 0.50). מעניין לציין כי במחקר גדול זה החל משנת 1985, חלה עלייה יחסית בפוריות, בהשוואה לנשים בשנות ה-60, ששיקפה ככל הנראה את שיפור הטיפול וכתוצאה מכך האיזון בחולות אלו[2].

בדומה, במחקר מפנסילבניה[15] מ-2001 שכלל 143 חולות שהושוו לאחיותיהן הבריאות ולקבוצת ביקורת מהאוכלוסייה הכללית, דווחו גיל תחילת וסת וגיל חדלון וסת מוקדמים יותר בחולות סוכרת מסוג 1. במחקר הודגמה בממוצע הפחתה של גיל הפוריות בחולות בכ-6 שנים, אולם שנתיים לאחר מכן, באנליזה נוספת של אותה קבוצת מטופלות, דווח על חלון פוריות צר יותר וגיל חדלון וסת ממוצע של 42 שנים[16]. באותו מחקר דווח גם על תת תריסיות, בעיקר מחלת השימוטו ב-42.7% מהחולות, שאובחנה מוקדם יותר מבאחיותיהן, אך ללא השפעה משמעותית על שיעור ההפרעות בווסת. בכ"ז נראה כי ראוי יהיה לבדוק בעתיד היארעות נוגדנים עצמוניים כנגד השחלות בחולות אלו. על הרופא המטפל יהיה לעדכן חולות סוכרת מסוג 1 בסוגיה זו, בכל יעוץ הנוגע לתכנון המשפחה.

תפקוד מיני: הפחתה בריגוש וסיכוך מופחת של הנרתיק דווחו ב-45%-14% מחולות סוכרת מסוג 1, הפרעות בתפקוד המיני דווחו ב-27%. שיעור זה גבוה באופן משמעותי מהנצפה באוכלוסייה הכללית. פעילות מינית מופחתת בשל הנ"ל עלולה גם כן, באופן עקיף, לפגוע בפוריות. בשל הנ"ל, הוחלט להקדיש פרק מלא לנושא זה בספרנו.

סוכרת מסוג 2 ופוריות האשה

מחלת סוכרת מסוג 2 מאובחנת על פי רוב לאחר חדלון הווסת. למרות האמור לעיל, חלה עלייה בהיארעות סוכרת מסוג 2 בגילאי הפוריות, זאת כנראה בעיקר בשל העלייה בשיעור ההשמנה בגיל צעיר, הפחתה בפעילות הגופנית, אורחות חיים (Sedentary life style), הגירת אוכלוסיות תוך שינוי הרגלי תזונה ועוד.

בשל העליה בשיעור היארעות סוכרת מסוג 2 בגילאי הפוריות ובשל התופעה חובקת העולם של עליה בגיל היולדות הממוצע, חולות סוכרת מסוג 2 יהוו את עיקר המטופלות שיפנו למרפאות הפוריות.

נראה כי ל-PCOS תפקיד משמעותי בקשר בין סוכרת מסוג 2 להפרעות במחזור הווסת ולגיל מוקדם של חדלון הווסת, המהווים את הגורמים העיקריים המשפיעים על הפריון בחולות סוכרת מסוג 2.

לפי נייר העמדה של האיגוד האמריקאי למיילדות ולגינקולוגיה[7], יש לבצע העמסת גלוקוז אבחנתית לסוכרת בכל הנשים המאובחנות כלוקות ב-PCOS (לפי סיווג ה-NIH), כ-7% מהנשים בגילאי הפוריות[17]. במאמרים אחרים אין הסכמה על נושא זה[18-20].

במחקרים רטרוספקטיביים דווח פי 2 עד 5 שיעור סוכרת בנשים הלוקות ב-PCOS[21,22]. במחקר קוהורט פרוספקטיבי 11.9% מהנשים מעל גיל 30 הלוקות ב-PCOS אובחנו כלוקות בסוכרת בהשוואה ל-1.4% בקבוצת הביקורת[23]. ככל הנראה באוכלוסיות עם BMI נמוך יותר, שעור הארעות סוכרת בנשים הלוקות ב-PCOS נמוך יותר. כמו באוכלוסייה הכללית, כך גם בנשים הלוקות ב-PCOS, גורמי הסיכון לסוכרת מסוג 2 הינם גיל מבוגר, BMI גבוה, יחס מתניים/ירכיים גבוה, סיפור משפחתי של סוכרת. בהעדר תבחין סקר מומלץ לתנגודת לאינסולין, יש להעלות את המודעות לתסמונת המטבולית, המאובחנת בכשליש מהנשים הלוקות ב-PCOS[24-26]. לא הוכח כי בדיקת רמות אינסולין בנשים הלוקות ב-PCOS מסיעת באיתור הנשים שיגיבו לטיפול[17].

סיכום

מסיכום הספרות שהוצג, נראה כי מחד, למחלת הסוכרת הן מסוג 1 והן מסוג 2 השפעות משמעותיות על פריון האשה, אך מאידך, לאיזון רמות גלוקוז קפדני השפעה מיטיבה על הפריון ומניעת סיבוכי סוכרת.

פרופ' משנה קליני עידו שולט ופרופ' משנה ליאור לבנשטיין, האגף לנשים ומילדות, רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות האדם והפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. FertilSteril. 2009;92(5):1520-4.
2. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. Diabetes Care. 2007;30(9):2271-6.
3. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ. 2004;328(7445):915.

4. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease.BMJ. 1990;301(6761):1111.
5. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life.Nutrition. 1997;13(9):807-13.
6. Lassmann-Vague V, Thiers D. Maternal and fetal prognosis during pregnancy in diabetic women. DiabeteMetab. 1990;16(2 Pt 2):149-59.
7. Whitridge Williams BJ. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. The American Journal of the Medical Sciences. 1909.
8. ACOG Practice Bulletin. Number 30, September 2001. Gestational diabetes. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins -Obstetrics.Obstet Gynecol. 2001;98(3):525-38.
9. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating.Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):989-97.
10. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.N Engl J Med. 2012;366(17):1567-76.
11. Zimmet P, Alberti KG. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes?N Engl J Med. 2012;366(17):1635-6.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes.N Engl J Med. 2012;366(17):1577-85.
13. Coiro V, Volpi R, Capretti L, Speroni G, Castelli A, Chiodera P. Luteinizing hormone responses to gonadotropin-releasing hormone and naloxone in menstruating women with type I diabetes of different duration.FertilSteril. 1991;55(4):712-6.
14. Barber TM, Frank S. The link between polycystic ovary syndrome and both type 1 and type 2 diabetes mellitus: what do we know today? Womens Health (LondEngl). 2012;8(2):147-54.
15. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Diabetes. 2001;50(8):1857-62.
16. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr, et al. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes.Diabetes Care. 2003;26(4):1016-21.
17. ACOG Practice Bulletin. Number 108, October 2009. Polycystic ovary syndrome. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Obstet Gynecol. 2009;114(4):936-49.
18. Tomlinson J, Millward A, Stenhouse E, Pinkney J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced? Diabet Med. 2010;27(5):498-515.
19. Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome.Minerva Ginecol. 2004;56(1):41-51.
20. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, La Marca A, Petraglia F. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. Minerva Ginecol. 2004;56(1):53-62.
21. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2000;15(4):785-9.
22. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study.ClinEndocrinol (Oxf). 2000;52(5):595-600.
23. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS.Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.ObstetGynecolClin North Am. 2001;28(1):111-33,
24. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome.J ClinEndocrinolMetab. 2006;91(1):48-53.
25. Westerlund E, Brandt L, Hovatta O, Wallén H, Ekbom A, Henriksson P. Incidence of hypertension, stroke, coronary heart disease, and diabetes in women who have delivered after in vitro fertilization: a population-based cohort study from Sweden. FertilSteril. 2014. pii: S0015-0282(14)00570-6.
26. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. Arq Bras EndocrinolMetabol. 2014;58(2):144-52.

חשוב לזכור – סוכרת ופוריות בנשים

1. מחלת הסוכרת מסוג 1 עלולה לפגוע בפוריות האשה באמצעות מספר גורמים: הפרעות בווסת, היעדר ביוץ, קיצור תקופת הפוריות, יתר אנדרוגניות, תסמונת השחלות הפוליציסטיות, נוגדנים עצמוניים כנגד בלוטת המגן או השחלות ופגיעה בתפקוד המיני.
2. למרות טיפול באינסולין, בכשליש מהחולות עדיין קיימות הפרעות בווסת.
3. גם נשים סוכרתיות בעלות BMI נמוך נוטות לפתח הפרעות בווסת.
4. בחלק מהנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1 ניתן לאבחן אל-וסת מוקדמת.
5. בסוכרתיות יחס הלידות בהשוואה לאוכלוסייה הכללית היה נמוך ב-20%. הפוריות הנמוכה ביותר דווחה בנשים שאושפזו בגיל צעיר ובנשים שלקו בסיבוכי סוכרת.
6. תפקוד מיני: הפחתה בריגוש וסיכוך מופחת של הנרתיק דווחו ב-45%-14% מחולות סוכרת מסוג 1, הפרעות בתפקוד המיני דווחו ב-27%. שיעור זה גבוה באופן משמעותי מהנצפה באוכלוסייה הכללית. פעילות מינית מופחתת בשל הנ"ל עלולה גם כן, באופן עקיף, לפגוע בפוריות.
7. חלה עלייה בהיארעות סוכרת מסוג 2 בגילאי הפוריות, זאת כנראה בעיקר בשל העלייה בשיעור ההשמנה בגיל צעיר, הפחתה בפעילות הגופנית, אורחות חיים, הגירת אוכלוסיות תוך שינוי הרגלי תזונה ועוד.
8. נראה כי לתסמונת השחלות הפוליציסטיות תפקיד משמעותי בקשר בין סוכרת מסוג 2 להפרעות במחזור הווסת ולגיל מוקדם של חדלון הווסת, המהווים את הגורמים העיקריים המשפיעים על הפריון בחולות סוכרת מסוג 2.

הפרעות בתפקוד המיני בקרב נשים חולות סוכרת

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

קיים קושי בהגדרת הפרעה בתפקוד מיני באישה וכתוצאה 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"[1,2]. להבדיל מנשים, הפרעה בתפקוד מיני אצל גברים אשר סובלים מסוכרת הינה תופעה מוכרת[3]. מספר רב של מחקרים מצאו שגברים אשר סובלים מסוכרת נמצאים בסיכון גבוה יותר ללקות בבעיות של זקפה בגיל יחסית צעיר בהשוואה לגברים ללא סוכרת[3,4]. הסיבה לפגיעה בתפקוד מיני אצל גברים קשורה, ככל הנראה, למצב המחלה ולפגיעה בתפקוד כלי הדם ההיקפיים. לעיתים פגיעה בתפקוד המיני בגברים הלוקים בסוכרת הינה הסימן הראשון לפגיעה בתפקוד כלי הדם כתוצאה ממצב של מחלה לא מאוזנת.

בנשים הקשר שבין סוכרת לתפקוד המיני פחות ברור וידוע ומספר הפרסומים בספרות הרפואית אודות פגיעה בתפקוד מיני בנשים הלוקות בסוכרת קטן יותר מאשר בגברים[5]. תופעה זו קשורה, כפי הנראה, לעובדה של היעדר אחידות בהגדרה של הפרעה בתפקוד מיני של האישה, מחסור בכלים מתוקפים לצורך הערכת התפקוד המיני והימצאות גורמי סיכון נוספים, בלתי תלויים, אשר עלולים להשפיע על התפקוד המיני כגון: שינויים פיזיולוגים כתוצאה מתקופת הבלות ודיכאון הקשור לתקופת הבלות. בשל הקשר המורכב שבין הפיזיולוגיה של האישה לבין התפקוד המיני, נראה כי רב הנסתר על הנגלה בהקשר של מחלת הסוכרת והפרעה בתפקוד המיני באישה.

מחלת הסוכרת, כפי שתואר בפרקים קודמים, עולה בשכיחותה. בתלות בערכי הסף לאבחון, ההערכה היא שכיום כ-246 מיליון אנשים בעולם לוקים 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, העלייה בתוחלת החיים, עלייה בשיעור ההשמנה וירידה בפעילות הגופנית[6]. מחלת הסוכרת, בעיקר במצב של חוסר איזון, עלולה לפגוע בתפקוד אברי מטרה שונים בגוף, במצבההנפשי של המטופלת ובתפקודה המיני.

בשנת 1991 השיק ארגון הבריאות העולמי (WHO-QOL), מיזם, אשר מטרתו לקדם את הטיפול באיכות החיים של הלוקים בסוכרת.בסיכום הפגישה 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 המטופל אודות מצבה הבריאותי". שינוי הגישה והתפיסה מאיר את הצורך בהרחבת הידע אודות איכות החיים ולא רק אודות השינויים הפתו-פיזיולוגיים.

מטרת הפרק הנוכחי הינה סקירת הספרות העדכנית אודות הקשר בין מחלת הסוכרת לתפקוד המיני והקניית כלים, באמצעותם יוכל הרופא המטפל להתחיל בהערכת התפקוד המיני בקרב נשים הלוקות בסוכרת. הגדלת המודעות לבעיות בתפקוד המיני בקרב נשים חיונית לצורך שיפור הטיפול המוצע לכלל הנשים ולנשים הלוקות במחלות כרוניות בפרט.

הפרעה בתפקוד מיני 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 באדם[7]. המחברים פיתחו מודל המחלק את התגובה המינית בגברים ובנשים ל-4 שלבים המשכיים לינאריים הכוללים: תשוקה, עוררות מינית, אביון (אורגזמה) ומצב לאחר אביון (resolution). על אף שתיתכן חפיפה בין השלבים השונים, שלבים אלה מהווים בסיס לסיווג הפרעות בתפקוד מיני.

כאמור, הגדרת הפרעה בתפקוד מיני באישה, שונה בשלוש מערכות הסיווג העיקריות כיום: ה-ICD-10 מתמקד בעיקר במצבים הפיזיולוגיים אשר משפיעים על התפקוד המיני. לעומתו, ה-DSM-IV מתייחס בעיקר לגורמים הרגשיים (הפסיכולוגים) אשר מעורבים בהפרעה בתפקוד מיני באישה. לפני מספר שנים, פרסם איגוד האורולוגים האמריקאי הגדרה חדשה אשר משלבת את שתי התיאוריות אודות השלבים השונים בגירוי המיני[8]. הגדרה אחרת וחדשה להפרעה בתפקוד מיני התפרסמה באוגדן 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

שההפרדה בין השלבים השונים אינה ברורה או מוחלטת.
בשל ריבוי ההגדרות להפרעה בתפקוד מיני באישה, ניתן למצוא גם אי אחידות בנתונים אודות שיעור ההיארעות של בעיות בתפקוד מיני בקרב נשים. על פי עבודות אפידמיולוגיות גדולות נמצא כי שיעור ההפרעות בתפקוד מיני בקרב נשים הינו 60%–40%[9].
דימיטרופולוס וחבריו פרסמו עבודה שהשוותה בין שכיחות בעיות בתפקוד המיני אצל נשים עם וללא סוכרת מסוג 1[17]. 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[18]. תוצאות המחקר הראו כי שכיחות הפרעות בתפקוד המיני גבוה 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 המין[10].
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 סיכוך נאות,הוא הבעיה העיקרית בנשים חולות סוכרת מסוג 1[11]. בעבודות נוספות בהן נבדק שעור היארעות ההפרעות בתפקוד המיני בנשים הלוקות בסוכרת, דווח טווח רחב של שיעור הפרעה,הנע בתחום 75%–26%[12].
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 מיני בקרב נשים תלויה בגורמים רבים, ועל זאת כבר נאמר כי בד"כ במקרים בהם מייחסים למחלה גורמים שונים רבים, משמע שהסיבה לה עדיין אינה ידועה, אולם מאחר ובמקרה של הפרעה בתפקוד מיני מדובר בקבוצה של הפרעות ולא במחלה בודדת, הרי שמספר הגורמים אשר צפוי להשפיע על ההפרעה הינו גדול במיוחד. באופן כללי הפרעה בתפקוד מיני בנשים יכולה להיות כתוצאה מגורם נפשי, חברתי ופיזיולוגי. מקובל לסווג את ההפרעות בתפקוד מיני 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 רירויות הגוף, בכללן, רירית הנרתיק. כתוצאה מכך נוצר יובש נרתיקי, וכפועל יוצא דיספראוניה (כאבים בעת קיום יחסי מין).
2. **היפרגליקמיה** – מעלה את הסיכון לדלקות נרתיקיות ולכאבים בעת קיום יחסי מין. תסמינים אופייניים לדלקת נרתיק כוללים: צריבה, שריפה, דחיפות במתן שתן, יובש נרתיק, 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.
3. **פגיעה בכלי הדם ההיקפיים ונוירופתיה** – גורמת להפחתה בזרימת הדם לאזור הנרתיק וכפועל יוצא פגיעה בעיקר בשלב העוררות המינית. במחקר שבדק בפלטיסמוגרף את התגובה הנרתיקית לגירוי מיני, נמצא כי בנשים חולות סוכרת קיימת הפרשה נרתיקית פחותה בהשוואה לנשים ללא סוכרת[13]. בנוסף נמצא כי בנשים הלוקות בסוכרת קיימת הפחתה בתחושה לגירוי מסוג רטט באזור הנרתיק[14]. 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 וקור המולכים בסוגי עצב שונים C ו-Aδ.
4. **חוסר איזון הורמונלי** – כידוע להורמוני המין תפקיד חשוב באיזון התפקוד המיני. לאסטרוגן ידועה השפעה על ההפרשה הנרתיקית, התחושה הנרתיקית, זרימת דם לאזור הנרתיק ולתחושת תשוקה מינית[15].הורמון האנדרוגן משפיע בעיקר על התשוקה והעוררות המינית, בנוסף לאנדרוגן השפעה משוערת על האביון[15]. בהיעדר איזון 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 ההורמונאלים לפגיעה בתפקוד המיני[16]. (חוסר איזון הורמנאלי קיים בשיעור גבוה יותר בחולות סוכרת).
5. **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 סוכרת[17]. אנזלין וחבריו מצאו כי הפגיעה בנשים סוכרתיות

הסובלות מדיכאון באה לידי ביטוי בהפחתה בתשוקה ובפגיעה בעוררות המינית[18].

6. פגיעה בדימוי העצמי – מחלת הסוכרת וסיבוכיה עלולים לפגוע בתפקוד המיני של האישה כתוצאה מירידה בדימוי העצמי, בתפקוד חברתי ובמצבה הבריאותי הכללי[19].

מסקירת הספרות עולה כי סוג הפגיעה בתפקוד מיני 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 (מסוג 1 ומסוג 2). מבין הסוגים השונים של סוכרת נראה כי התשוקה נפגמת בעיקר בקרב נשים הלוקות בסוכרת מסוג 2[21].

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%[12].

אביון: מרבית המחקרים אשר בחנו את ההשפעה של סוכרת על האביון, מצאו כי קיימת פגיעה באביון הן בקרב נשים חולות סכרת 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%[12].

דיספראוניה: כאבים בעת קיום יחסי מין הינה תופעה יחסית שכיחה בקרב כלל האוכלוסייה. כאבים בעת קיום יחסי מין שכיחה בעיקר בנשים עם סוכרת מסוג 1. שעור היארעות התופעה בקרב נשים סוכרתיות נע בין 3%–43%[11,18].

הפרעה בתפקוד מיני עלולה לגרום למתח נפשי בקרב נשים. בשנים האחרונות נוספה הקטגוריה של מצוקה נפשית (distress) להפרעה בתפקוד מיני. המצוקה הנפשית יכולה להיות קלה, כזו שגורמת לדאגות בלבד, לעומת המקרים היותר קשים בהם נגרמת פגיעה נפשית משמעותית[20].

המלצות קליניות

על מנת לאבחן האם אישה סוכרתית סובלת מהפרעה בתפקוד מיני 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 מיני, בשל השכיחות היחסית גבוהה של בעיות נפשיות בנשים סוכרתיות יש חשיבות לברר אודות המימד הנפשיולא רק אודות מחלות כרוניות ופגיעה באברי המטרה כסיבה לבעיה בתפקוד המיני.

במקרים של בעיות בתפקוד מיני יש להרחיב את התשאול ולברר אודות בעיות גניקולוגיות, היסטוריה מילדותית, הגיל בו החלה האישה לקיים יחסי מין, האם היו בעיות בקיום יחסי מין עם בני זוג קודמים, היסטוריה של הטרדה מינית, אונס. 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 ופיזיותרפיסטיות מומחיות לרצפת האגן.

מבין הטיפולים המוצעים חשוב להזכיר את הטיפול הנפשי במידת הצורך, 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 מחקריים. לאחרונה הוחל טיפול חדשני וניסיוני אשר בוחן את יעילות הטיפול בגלי הלם לטיפול בכאבים בעת קיום יחסי מין.

סיכום

נשים סוכרתיות נמצאות בסיכון מוגבר לפתח בעיות בתפקוד מיני[21–25]. עיקר הבעיות באות לידי ביטוי בתשוקה ירודה, הפחתה בעוררות מינית, פגיעה באביון וכאבים 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 מיני בנשים חולות סוכרת. איזון טוב של מחלת הסוכרת כולל מתן טיפול תומך אשר מסייע לנשים להתמודד עם המחלה, יתכן ויפחית את שיעור ההפרעה בתפקוד מיני בקרב נשים סוכרתיות.

פרופ' ליאור לבנשטיין ופרופ' משנה קליני עידו שולט, 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 dysfunctionsin women. The journal of sexual medicine;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. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. Diabetologia 1980;18(4):279-83.
5. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet 2007;369(9561):597-611.
6. 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.
7. Masters WH JV. Human Sexual Response. 1st ed ed; 1966.
8. 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.
9. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. Jama 1999;281(6):537-44.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findingsfrom the DCCT/EDIC study cohort. Diabetes care 2009;32(5):780-5.
14. 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.
15. Frank JE, Mistretta P, Will J. Diagnosis and treatment of female sexual dysfunction. American family physician 2008;77(5):635-42.
16. Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. Urologic nursing 2009;29(4):259-60, 63.
17. 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.
18. 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.
19. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Vietorisz D, Smith H. The differential impact of diabetes type on female sexuality. Journal of psychosomatic research 1987;31(1):23-33.
20. 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.
21. 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.
22. 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
23. Pozzo MJ, Mociulsky J, Martinez ET, Senatore G, Farias JM, Sapetti A, Sanzana MG, Gonzalez P, Cafferata A, Peloche A, Lemme L. Diabetes and Quality of Life: Initial Approach to Depression, Physical Activity, and Sexual Dysfunction. Am J Ther. 2014.
24. 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.
25. Vafaeimanesh J, Raei M, Hosseinzadeh F, Parham M. Evaluation of sexualdysfunction in women with type 2 diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(2):175-9.

חשוב לזכור – הפרעות בתפקוד מיני בנשים חולות סוכרת

1. נשים סוכרתיות נמצאות בסיכון מוגבר לפתח בעיות בתפקוד מיני.
2. עיקר הבעיות באות לידי ביטוי בתשוקה ירודה, הפחתה בעוררות מינית, פגיעה באביון וכאבים בעת קיום יחסי מין.
3. סוכרת מסוג 2 מהווה גורם סיכון משמעותי יותר לפגיעה בתפקוד המיני בנשים בהשוואה לסוכרת מסוג 1.
4. דיכאון הינו גורם הסיכון הנפשי המובהק ביותר להפרעה בתפקוד מיני בנשים חולות סוכרת.
5. איזון טוב של מחלת הסוכרת כולל מתן טיפול תומך אשר מסייע לנשים להתמודד עם המחלה עשוי להפחית את שיעור ההפרעה בתפקוד מיני בקרב נשים סוכרתיות.

כף רגל סוכרתית והטיפול בה

ד"ר אביבית כהן, ד"ר יוסף קלינמן

כל סוכרתית הינה זיהום, כיב או הרס רקמות עמוקות בגפה התחתונה של חולה סוכרת. מועדך כי כל 30 שניות נקטעת רגל משנית לסוכרת, וכ-50%–70% מקטיעות הגפיים התחתונות קשורות בסוכרת. כ-15% מחולי הסוכרת יפתחו כיב סוכרתי במהלך חייהם[1,2].

פתוגנזה

כף רגל סוכרתית הינה מחלה הטרוגנית הנובעת משילוב של מספר גורמים הפועלים יחד. בכמחצית מהחולים, שילוב של נוירופתיה – דפורמציה – טראומה מינורית יובילו להתפתחות כיב ברגל. תוצא הכיב תלוי באספקת הדם של הרגל, זיהום, מחלות רקע נוספות של החולה ועוד. בכמחצית מהחולים, לאיסכמיה של הרגל תפקיד דומיננטי יותר בהתפתחות הכיב[2].

נוירופתיה פריפרית

נוירופתיה סוכרתית נובעת, ככל הנראה, משילוב של נזק לתאי העצב משני להיפרגליקמיה עצמה ונזק איסכמי לתאי העצב משני לפגיעה בכלי הדם המזינים את הרקמה העצבית. גם גורמי סיכון נוספים הקשורים בתסמונת המטבולית כגון יתר לחץ דם, עודף משקל, דיסליפידמיה ועישון קשורים בהופעה ובהחמרה של נוירופתיה. כתוצאה משילוב של גורמים מטבוליים, וסקולריים והורמונליים נוצר חוסר שווי משקל בין מנגנוני נזק למנגנוני תיקון של תאי העצב ומתפתחת נוירופתיה. הצטברות של Advanced glycosylation end products, סורביטול, הפרעה במסלול ה-PKC ועקה חמצונית הינם חלקם מהמנגנונים המטבוליים הגורמים להתפתחות נוירופתיה[3,4].

הנוירופתיה הנפוצה ביותר הינה Distal symmetric polyneuropathy, המתבטאת באובדן תחושה דיסטלית ובהמשך חולשה מוטורית ואובדן אקסונים מוטוריים. נוירופתיה אוטונומית גם היא נפוצה ופוגעת במערכות גוף שונות, כגון בוויסות לחץ הדם והדופק, במערכת העיכול ועוד.

הנוירופתיות השונות תורמות לפתוגנזה של רגל סוכרתית[3]:

נוירופתיה סנסורית – פגיעה בעצבי התחושה של לחץ, טמפרטורה וכאב. כתוצאה מכך, אין מודעות לפגיעות קלות בכף הרגל כגון מנעל לוחצת, טמפרטורה גבוהה או טראומה. פגיעה קלה אינה מטופלת, הגורם הפוגע איננו מוסר במועד, והמטופל חושף עצמו ע"י כך לנזק רקמתי משמעותי.

נוירופתיה מוטורית – משפיעה על שרירי כף הרגל והרגל ומשנה את הביומכניקה 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 Neuroosteoarthropathy או Charcot foot, מוביל בהמשך להיווצרות כיבים בכף הרגל בנקודות הלחץ החדשות שנוצרו.

נוירופתיה אוטונומית – גורמת לירידה בהזעה בכפות הרגליים, עור יבש וסדקים אשר עלולים בהמשך להזדהם.

מחלת כלי דם פריפרית

מחקר ה-Eurodiale מצא כי בקרוב למחצית מהחולים הסובלים מכף רגל סוכרתית אשר פנו למרפאות המקצועיות הייתה מחלת כלי דם פריפרית. המחלה יכולה להיות קלה עם השפעה מועטה על יכולת ריפוי פצע, או שמדובר באיסכמיה קשה אשר ללא טיפול תוביל לקטיעה של 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 הצורך באספקת דם לגפה ויכולת כלי הדם המוצרים לספק אותה.

בעד כמחצית מחולי הסוכרת יכולה להופיע איסכמיה שקטה של הרגל, בשל הירידה התחושתית ממנה הם סובלים ועל כן העדר תלונות כגון צליעה לסירוגין וכאבים במנוחה אינו שולל איסכמיה[5,6].

זיהום

זיהום נוטה לסבך את מרבית הכיבים הסוכרתיים, והינו במרבית המקרים הגורם הישיר אשר קדם לקטיעה. החיידקים חודרים לרקמות הרכות דרך הכיב ומתפשטים בהדרגה, לעיתים עד העצם. בסקר שנערך בשנת 2010 בצרפת נמצא כי בכמחצית מהמאושפזים בשל רגל סוכרתית הייתה אוסטיאומיליטיס[7].

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 והתרבות של קרטינוציטים ופיברובלסטים, מגבירה את העקה החמצונית ומורידה רמות ציטוקינים ופקטורי גדילה[8].

מצב אנבולי כללי של הגוף, מקדם ריפוי פצע. היפואלבומינמיה, תת תזונה וחסרים של ויטמינים ומינרלים יכולים לעכב ריפוי פצע.

הטיפול הרב תחומי

במדינות רבות הוכחה הצלחה בהורדה משמעותית במספר הקטיעות תוך עבודה בשלוש רמות[9] והדבר גם צוין בחוזר מנהל רפואה 21/2011:

1. מניעה ראשונית במרפאות הקהילה.
2. מרפאות ייעודיות לרגל סוכרתית בקהילה.
3. מרכזים שלישוניים.

רמה ראשונה – מניעה וטיפול ראשוניים במרפאות הקהילה

על צוות המרפאה הראשונית המטפלת בחולי סוכרת – רופא משפחה ואחות – לדאוג למניעה ראשונית של רגל סוכרתית.

דרגת סיכון	הגדרה	מעקב מומלץ
0	אין אובדן תחושה, אין דפורמציה, אין איסכמיה	שנתי ע"י רופא משפחה
1	יש אובדן תחושה, יש/אין דפורמציה, אין איסכמיה	כל 3-6 חודשים ע"י רופא משפחה
2	יש איסכמיה	כל 3-6 חודשים במרפאה הרב תחומית
3	היסטוריה בעבר של כיב/קטיעה או חולה דיאליזה	כל 2-3 חודשים במרפאה הרב תחומית

כל מטופל סוכרתי חייב לעבור בדיקה תקופתית ע"י רופא עפ"י התדירות המפורטת בטבלה להלן:

יש לזהות בעיות העלולות להוביל לכף רגל סוכרתית כגון ירידה בתחושה, יבלות ואיסכמיה ולהפנות להתייעצות לרופאים המקצועיים (אורטופד, כירורג כלי דם, רופא עור, אנדוקרינולוג).

יש להדריך את המטופל לשמירה על כפות רגליו - בדיקה יומיומית של הרגליים לאיתור פצעים, יבלות, עור יבש, המנעות מהליכה יחפה, המנעות מקרוב הרגליים למקור חום וכד'.

בכל זיהום חריף ברגל יש להעריך את חומרת הזיהום ולהתחיל טיפול אנטיביוטי אמבולטורי או להפנות למיון במידת הצורך. יש להפנות כל חולה עם רגל סוכרתית למרפאה הייעודית בקהילה בהקדם האפשרי, שם יעבור הערכה ובירור רב תחומיים כמפורט בסוף הפרק.

רמה שנייה – מרפאות ייעודיות לרגל סוכרתית בקהילה

במרבית המחוזות בארץ של קופות החולים קיימות היום מרפאות שניוניות אשר מתמחות בטיפול ומניעה של כל בעיות הרגל הסוכרתית.

במרפאות מטפלים בכל פתולוגיות הרגל הסוכרתית אשר אינן מחייבות הפנייה לבית חולים, כולל התאמת נעליים ומדרסים וטיפול בכיבים אשר אינם דורשים אשפוז.

רצוי כי מרפאות אלו תאוישנה ע"י רופא סוכרת/אנדוקרינולוג ורופא ממקצוע כירורגי כמו גם ע"י אחות סוכרת ואחות עם הכשרה לטיפול בפצעים או פודיאטר, אולם במרבית המרפאות אין זה כך.

רמה שלישית – מרכזים שלישוניים

מרכז שלישוני הינו בית חולים גדול אשר כולל צוות ייעודי לטיפול בחולי 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 מוריד משמעותית את מספר הקטיעות. בדנמרק, הפחיתה הקמת מרכז זה לפני כעשור באופן משמעותי את מספר הקטיעות הגדולות. גם בגרמניה הודגמה ירידה של 37% בקטיעות הגדולות בעקבות הקמת רשת רופאים מקצועיים בתחום והגדרת פרוטוקולי טיפול מוגדרים. באנגליה הדגימו ירידה של 40% בסך כל הקטיעות לאחר שיפור רמת הרפואה והקמת צוותים רב תחומיים. הם ציינו כי כאשר ירדה התמיכה הכספית בפרויקט זה עלו שיעורי הקטיעות, אשר חזרו וירדו שוב עם חזרת הסיוע הכספי לפרויקט[10].

בבית החולים הדסה עין כרם הוקם צוות ייעודי לטיפול בחולים עם כף רגל סוכרתית הכולל רופאים ממחלקות פנימית, אנדוקרינולוגיה/ סוכרת, אורטופדיה, כרורגית כלי דם, רדיולוגיה פולשנית, מחלות זיהומיות, פלסטיקה, שיקום ונפרולוגיה. תוך כשנה נצפתה ירידה של כ-30% במספר הקטיעות הגדולות אשר נעשו במוסד[11].

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.

טבלה מס׳ 1 מציינת את עקרונות הטיפול הרב תחומי (מעובד עפ"י מקור 2).

להלן פירוט של מרכיבי הטיפול הרב תחומי.

היבטים פנימאיים

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 קרדיווסקולריות. על כן, יש להקפיד על איזון 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 ממתי 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 ומסכן אותו בזיהומים ואירועי ספסיס חוזרים אשר עלולים לסכן את חייו. כמו כן, בצקת פריפרית מקשה על ריפוי פצע ויש להעריך תפקוד קרדיאלי ולתת טיפול משתן בהתאם.

חולה עם אי ספיקת כליות מציב גם הוא אתגר בפנינו. קיים קושי הן 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 ויטמיניריים שונים, אשר השלמתם יכולה להעלות את סיכויי הריפוי.

יש להעריך את מצבו הסוציואקונומי של החולה, מידת היענותו לטיפול תרופתי ונוכחות סביבה תומכת. הצלת גפה כרוכה לעיתים בביקורים חוזרים אצל רופאים ומכונים, חבישות וטיפולים יקרים ועזרה בניידות. עדיין, במבט מערכתי, הצלת גפה הינה Cost effective אולם יש לוודא מערכת תמיכה מספקת.

זיהום

ביוני 2012 עדכן ה-ISDA את קווי ההנחיה לאבחנה וטיפול בחולים עם זיהום בכף רגל סוכרתית[10].

בכל חולה המתייצג עם כף רגל סוכרתית יש לשקול אפשרות של זיהום בפצע. זיהום יש להעריך קלינית כמקובל – סימנים סיסטמיים של זיהום, סימנים מקומיים של זיהום – חום, אודם, הפרשה מוגלתית, כאבים; וישנם גם סימנים פחות אופייניים של זיהום הכוללים הפרשה גם אם אינה מוגלתית, רקמת גרנולציה שברירית או ריח רע מהפצע. גורמים המגבירים את הסיכוי לכך שמדובר בכיב מזוהם כוללים Probe to bone חיובי, כיב הקיים למשך למעלה מ-30

יום, אנמנזה של כיבים חוזרים, אובדן תחושה, אי ספיקת כליות, מחלת כלי דם פריפרית, מצב לאחר קטיעה בעבר, או אנמנזה של הליכה יחפה.

כיב מזוהם מאובחן עפ"י קיומם של הפרשה מוגלתית מהכיב או לפחות אחד משני הסימנים הבאים: חום, אודם, רגישות, כאבים או בצקת. יש להיות ערים לכך כי בפרט באוכלוסייה זו של חולי הסוכרת, ההסתמנות של זיהום קשה אינה בהכרח קלאסית. חום, לויקוציטוזיס, עלייה 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 לתרבית כיבים אשר אינם מזוהמים קלינית. התרבית המומלצת הינה תרבית רקמה עמוקה אשר נלקחה לאחר ניקוי והטריה של הפצע. ייתכן ואין הכרח לתרבת פצע המזוהם קלות אצל מטופל אשר לא קיבל טיפול אנטיביוטי לאחרונה, מאחר והמחוללים הינם בדרך כלל Staph הרגיש למתיצילין ו-Strep.

חיידקים עמידים בפצע הכוללים (Methicillin Resistant Staph Aerues) MRSA ו-ESBL (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 בשנת 2011 היו 9% ו-10%, בהתאמה. שכיחויות דומות צוינו בביה"ח וולפסון משנת 2003, כך שייתכן שלא נצפתה עלייה ממשית בשכיחותם בשנים האחרונות בישראל[14]. ב"הדסה" נמצא כי כ-70% מחיידקי MRSA וכ-90% מה-ESBL נמצאו בקרב חולים אשר אושפזו בבית החולים בשנה האחרונה, מה שמדגיש את היותו של אשפוז קודם גורם סיכון משמעותי למזהמים אלה.

בבחירת הטיפול האנטיביוטי האמפירי יש לקחת בחשבון את חומרת הזיהום, טיפול אנטיביוטי מוקדם ושכיחות חיידקים עמידים בקהילה.

זיהום קל עד בינוני – בחולים אשר לא קיבלו טיפול אנטיביוטי לאחרונה, ניתן להסתפק בכיסוי לקוקים גראם חיוביים. אנאירובים בד"כ אינם מחוללים חשובים בזיהומים קלים עד בינוניים ואין הכרח לכסותם בד"כ. ניתן להתחיל טיפול בצפורל במינון גבוה לדוגמה. ניתן להוסיף טיפול בפלג'יל לכיסוי אנאירובים או לחלופין להתחיל טיפול בציפרווקלינדמיצין – הנותן כיסוי טוב יותר לגראם שליליים וכן לפסאודומונס. במידה והחולה 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 מחיר כבד ביותר. השכיחות בארץ היא, כאמור, ככל הנראה בסביבות 10% ועל כן לא מומלץ לתת כיסוי רוטיני כנגד חיידק זה. הטיפול הוא ככלל ב-Vancomycin באשפוז, וניתן לתת גם טיפול בלינזוליד או דפטומיצין.

אוסטיאומיליטיס

בכל כיב סוכרתי עמוק ומזוהם, 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 אוסטיאומיליטיס במידה והחשד הקליני הינו נמוך או גבוה בהתאמה.

בדיקות הדמיה המסייעות באבחנה של אוסטיאומיליטיס כוללות צילום פשוט – זמינות גבוהה, אך רגישות וספציפיות נמוכים, MRI – רגישות וספציפיות הטובים ביותר או מיפוי כדוריות לבנות. במידה ובדיקות ההדמיה המתקדמות אינן זמינות, צילומים עוקבים של הרגל יכולים לתת מידע.

יש לקחת עצם לתרבית, ולבדיקה פתולוגית במידת האפשר, במידה ונוכחות אוסטיאומיליטיס מוטלת בספק, במקרה ולא ברור מיהו המחולל או במידה והמטופל אינו מגיב לטיפול אנטיביוטי אמפירי. במידה והדבר אפשרי, יש לקחת את התרבית לאחר חלון אנטיביוטי של כשבועיים.

בעבר מקובל היה לטעון כי הוצאה של העצם החולה הינה חיונית לריפוי מלא של אוסטיאומיליטיס. לאחרונה פורסמו מספר סדרות חולים אשר מראות אחוזי הצלחה גבוהים (65%–80%) בטיפול אנטיביוטי ממושך (3 עד 6 חודשים) ללא טיפול ניתוחי להוצאת העצם החולה. המגבלה בסדרות אלו היא כי אין אחידות באופן בו נעשתה האבחנה של אוסטיאומיליטיס, באופן הסלקציה של החולים, במידת ההטריה שבכל זאת נעשתה לעצם וכו', ועל כן לא נותר לנו אלא לשקול כל מקרה לגופו. במקרים בהם ניתוח אינו אפשרי, לדוגמה במקרים בהם יש חשש כי יגרום לאובדן משמעותי של תפקוד הגפה, או במידה וישנה איסכמיה קשה אשר לא ניתנת לשיפור – יש לשקול טיפול תרופתי ולא ניתוחי באוסטיאומיליטיס.

מחקר פרוספקטיבי רנדומלי השוואתי אשר פורסם לאחרונה השווה את התוצאים בקרב מטופלים הסובלים מאוסטיאומיליטיס של כף הרגל וטופלו אנטיביוטית בלבד או כירורגית בשילוב עם קורס אנטיביוטי קצר. לא נמצא הבדל בין הקבוצות מבחינת תוצאי הריפוי, משך הריפוי וסיבוכים קצרי טווח. במחקר זה נכללו אך ורק חולים ללא מחלת כלי דם משמעותית, ללא הרס משמעותי של הרקמות הרכות ועם מחלה אשר התמקדה בקדמת כף הרגל, על כן לא ניתן להכליל תוצאות אלו לכלל אוכלוסית החולים[12,13].

משך הטיפול האנטיביוטי וההחלטה מתי להפסיק טיפול אנטיביוטי מהווים את אחד הנושאים השנויים במחלוקת בתחום, אשר אין עליהם די מידע. טבלה מס׳ 2 מסכמת את משך הטיפול האנטיביוטי המומלץ לפי חומרת הזיהום והרקמות המעורבות.

טבלה 2. משך הטיפול האנטיביוטי המומלץ[10]

חומרת הזיהום		משך הטיפול
רקמות רכות בלבד	זיהום קל	1-2 שבועות. אולי 4 עם תגובה איטית
	זיהום בינוני	1-3 שבועות
	זיהום קשה	2-4 שבועות
מעורבות עצם או מפרק	ללא שארית רקמה מזוהמת (כגון לאחר קטיעה)	2-5 ימים
	שארית רקמה רכה מזוהמת	1-3 שבועות
	שארית עצם מזוהמת (אך לא נמקית)	4-6 שבועות
	שארית עצם מזוהמת ונמקית	≥3 חודשים

מחלת כלי דם פריפרית

בלמעלה ממחצית מהחולים המסתמנים עם כף רגל סוכרתית ישנו מרכיב של מחלת כלי דם חסימתית. עם זאת, אבחנה זו אינה טריוויאלית בחולי הסוכרת מאחר ופחות מרבע מחולי הסוכרת עם מחלת כלי דם פריפרית מתלוננים על צליעה לסירוגין. מישוש דופק בבדיקה פיזיקלית הוא דבר תלוי בודק ומשתנה, גם בקרב רופאים מיומנים, על כן, יש לבצע בדיקה לא פולשנית של זרימת הדם בכל חולה המסתמן עם כף רגל סוכרתית. מתחילים במדידה של ABI (Ankle Brachial Index) כאשר ABI של פחות מ-0.6 מעיד על איסכמיה משמעותית עם סיכויי ריפוי פצע נמוכים. מדידה זו אינה אמינה בכשליש מהחולים בשל כלי דם מסוידים. יש, על כן, להיעזר באמצעים אבחנתיים בלתי פולשניים נוספים, כגון מדידה של לחץ הדם בבהונות, או מדידה של מתח החמצן העורי. בדיקת דופלר עורקי יכולה להשלים בדיקות אלו ולתת מידע נוסף על גובה החסימה. CT angio מספק מידע אנטומי מפורט יותר, אולם בנוכחות הסתיידויות קשות בעורקים בדיקה זו אינה אינפורמטיבית, בעיקר בעורקים אשר מתחת לברך. כמו כן ישנה מגבלה של מתן חומר ניגוד בחולים עם אי ספיקת כליות. אנגיוגרפיה מהווה את ה-Gold standard לאבחון מחלת כלי דם פריפרית אולם מוגבלת בהיותה פולשנית ובעייתית בחולי אי ספיקת כליות. בכל מקרה של כיב מסובך אשר אינו מחלים כדאי להתייעץ עם כירורג כלי דם, ולא להסתמך על דיווח מעבדתי של ABI "תקין" בלבד.

כאשר ישנה פגיעה באספקת הדם לגפה עם כיב, יש לשקול ביצוע revascularization. אין כיום מחקרים רנדומאליים אשר משווים טיפול אנדווסקולרי לטיפול ניתוחי. יש לשאוף לחידוש אספקת הדם בעורקים המספקים דם לאזור הפצע[15].

Offloading

הורדת לחצים גבוהים מכף הרגל היא האחד האמצעים החשובים בריפוי ומניעה של כיבים בכף הרגל. ניתן להוריד עד 80% מרמת הלחץ והורדה זו נמצאת באסוציאציה גבוהה לריפוי כיבים פלנטריים. הורדת לחץ יכולה להיעשות ע"י גבס מגע מלא, Total contact cast, מגפי הליכה הנועדים להסרה, Removable cast walker או נעליים מותאמות. חשיבות הורדת הלחץ נחקרה בעיקר לגבי כיבים פלנטריים לא מורכבים - מזוהמים או איסכמיים ויש לחקור ולהבין את מקומו של ה-offloading גם בכיבים מורכבים.

בנוסף, השימוש באמצעי הורדת הלחץ משתנה ממרכז למרכז. השוני נובע משילוב של היכרות משתנה של הרופאים עם הטכניקות השונות, היעדר צוות מקצועי ומיומן מספיק אשר יודע לבצע Total contact casting וחוסר נכונות של המטופל לשתף פעולה עם הטיפול.

אין מידע לגבי חשיבות offloading במניעה ראשונית של כיבים. תפקיד הורדת הלחץ במניעה שיניונית הולך ומתברר.

טבלה 3. אלגוריתם טיפולי: עקרונות הטיפול הרב תחומי

מטרה	אבחנה	טיפול
שיפור מצב כללי	גורמי סיכון קרדיווסקולריים אי ספיקת לב אי ספיקת כליות עישון דיכאון תת תזונה	נוגדי טסיות טיפול בתסמונת מטבולית הפסקת עישון נוגדי דיכאון העשרה תזונתית
טיפול בכאב	אטיולוגית כאב נוירופתי/איסכמי סולם כאב, יומן כאב	אנלגטיקה מקומית/סיסטמית אימובילזיציה, נוגדי חרדה
שיפור זרימת דם	בדיקה קלינית בדיקה לא פולשנית: ABI, TBI, דופלר ,TcPO2 CTA, MRA Angiography	צנתור ורפרפוזיה אנדו-וסקולרית מעקף ניתוחי תא לחץ טיפול תרופתי: נוגדי טסיות, הפרין, אילומדין (?)
טיפול בזיהום	תרביות רקמה/עצם מדדי דלקת בדיקות הדמיה - צילום, MRI, מיפוי	אנטיביוטיקה ניקוז הטריה
הורדת בצקת	הבנת האטיולוגיה - אקו לב, חלבון בשתן, דופלר ורידי	דיורטיקה חבישות לחץ
איזון סוכרת	HBA1c, פרופיל סוכר	הגדרת יעדי איזון אינסולין, דיאטה
Offloading	הערכה ביומכנית של הפצע/רגל יכולת הליכה/ניידות	Total contact cast מדרסים, קביים מנוחה - כסא גלגלים
הכנת מיטת הפצע	מאפייני הרקמה - נמק, הפרשה, גרנולציה, מצב הרקמה בהיקף הפצע	טיפול מקומי הטריה טיפול בלחץ שלילי

ישנם אחוזי הישנות גבוהים של כיבים פלנטריים ככל הנראה בשל שילוב של מדרסים בלתי מתאימים וחוסר שיתוף פעולה מצד המטופל לנעול נעליים מתאימות בתוך ומחוץ לבית[16].

הטיפול המקומי בפצע

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 ריפוי פצע. טכניקות ההטריה כוללות הטריה ניתוחית, אנזימתית, ביולוגית (רימות), או אוטוליטית. אין היום די מידע להצביע על עדיפות לטכניקה כזו או אחרת של הטריה. אם אספקת הדם לגפה מוגבלת, יש לבצע הטריה 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 נמקית עם פוטנציאל הזדהמות - ויש לנסות לשמר רקמה ויאבילית אשר תשמר את תפקוד הרגל במידת האפשר[2].

הטיפול המקומי בפצע

השוק מוצף כיום בתכשירים מקומיים שונים לטיפול בפצע, אשר מטרותיהם שונות, החל משמירה על סביבה לחה של הפצע והמשך במודולציה של פקטורי גדילה וכמות הפרוטיאזות בפצע. ישנן גם חבישות כסף אשר נועדו לטפל בכיבים מזוהמים. פירוט על תפקיד החבישות השונות נכתב כבר בסקירות קודמות[17]. אין כיום די מידע ממחקרים מבוקרים כפולי סמיות אם להעדיף טיפול או חבישה מסויימים[18]. עם זאת, מרבית המרכזים הגדולים המטפלים בפצעים בארץ ובחו"ל משתמשים בחבישות מתוחכמות בהצלחה, תוך הגעה לאחוזי ריפוי גבוהים. התקווה היא כי עם "הצטופפות" שוק ריפוי הפצעים בחבישות וטיפולים מקומיים שונים יינתן דחף לעוסקים בתחום ולחברות המסחריות לעודד מחקר קליני השוואתי איכותי.

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 ולאחרונה הודגמה יעילותו במחקר רנדומלי כפול סמיות[19].
- טיפול בלחץ שלילי – אשר גם יעילותו הוכחה במספר מחקרים[20].
- גורמי גדילה.
- תחליפי עור.
- תאי דם משופעלים.
- אמצעים פיזיקליים הכוללים גלי הלם, לייזר וגירוי חשמלי ועוד.

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 עוד מחקר 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 במידת האפשר את מס' הקטיעות בישראל.

ד"ר אביבית כהן, מרכז הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים, מנהלת מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות, ירושלים

ד"ר יוסף קלינמן ז"ל, נפטר בשנת 2013 וערך את המהדורה המוקדמת של פרק זה. עד לפטירתו עבד כמנהל יחידת סוכרת ומרפאת פצעים קשי ריפוי, חטיבה פנימית, ביה"ח ביקור חולים, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
2. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Endocrine. 2012 Jun;41(3):384-97.
3. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. PharmacolTher. 2008 Oct;120(1):1-34.
4. Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E.,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.
5. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi 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.
6. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28Suppl 1:21-6.
7. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, Baleydier 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.
8. 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.
9. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28Suppl 1:225-31.
10. 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.
11. Cahn A, Elishuv 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.
12. Lysyy 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.
13. 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.
14. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery orantibiotics: have we answered the question? Diabetes Care. 2014 Mar;37(3):593-5.
15. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, HinchliffeRJ. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28Suppl 1:218-24.
16. Bus SA. Priorities in offloading the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28Suppl 1:54-9.
17. Cahn A, Kaufman H. Treatment approach to chronic wounds. Medical. 2011;Sep-Oct(38):30-35 (In Hebrew).
18. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, HartemannA,Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28Suppl 1:119-41.
19. 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.
20. Orgill DP, Bayer LR. Update on negative-pressure wound therapy. PlastReconstr Surg. 2011 Jan;12
21. 7Suppl 1:105S-115S.

חשוב לזכור – כף רגל סוכרתית והטיפול בה

1. רגל סוכרתית הינה זיהום, כיב או הרס רקמות עמוקות בגפה התחתונה של חולה סוכרת. הסיבוך נובע משילוב של נוירופתיה, איסכמיה וזיהום.
2. כ-15% מחולי הסוכרת יפתחו כיב ברגל במהלך חייהם.
3. מניעה של הכיב הראשוני ע"י הדרכת המטופל לשמירה על כפות רגליו ובדיקה תקופתית של כפות הרגליים 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. בכמחצית מהחולים עם כיב סוכרתי מזוהם יש אוסטיאומיליטיס.
8. ניתן לטפל שמרנית באוסטיאומיליטיס ע"י טיפול אנטיביוטי ממושך. משך הטיפול המומלץ והחולים המועמדים לטיפול שמרני הינן נקודות אשר עדיין שנויות במחלוקת.
9. יש להקפיד על הורדת לחץ מכיבים 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.

סוכרת והריון

ד"ר דוד קניגין, פרופ' אוריאל אלחלל

בפרק זה נדון בהשלכות מחלת הסוכרת על ההריון והשלכות ההריון על הסוכרת. נחלק את הדיון לסוכרת טרום הריונית (מסוג 1 או מסוג 2) וסוכרת הריונית (gestational).

שכיחות סוכרת הריונית הינה 7%–6% מכלל ההריונות והיא מהווה כ-90% ממקרי הסוכרת בהריון ואילו שכיחות סוכרת טרום הריונית בהריון עומדת על 3%–1% 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 במערכות הגוף השונות של ההרה. איזון מיטבי של רמות גלוקוז בהריון עומד במרכזו של טיפול בנשים אלו כיוון שהוא הוכח כמפחית משמעותית תחלואה ותמותה. יחד עם זאת, גם לייעוץ לפני ההריון ומעקב הריון במסגרת "הריון בסיכון גבוה" יש תפקיד חשוב. בנוסף, טיפול בנשים עם סוכרת טרום הריונית עם סיבוכים דורש במקרים רבים צוות רב-תחומי מתחום רפואת המשפחה, נשים, קרדיולוגיה, נפרולוגיה, אנדוקרינולוגיה, נוירולוגיה ואופתלמולוגיה.

הסיווג של סוכרת בהריון בהתאם לחומרת המחלה ומשכה נעשה עפ"י White כמפורט בטבלה הבאה[1]:

סוג	תאור
A1	העמסת סוכר לא תקינה בכל גיל\משך, מטופלת בדיאטה בלבד
A2	העמסת סוכר לא תקינה בכל גיל\משך, מטופלת תרופתית
B	תחילת המחלה בגיל 20 או אחריו ומשכה עד 10 שנים
C	תחילת המחלה בגילאים 19–10 או משכה 19–10 שנים
D1	תחילת המחלה לפני גיל 10
D2	משך המחלה מעבר ל-20 שנים
D3	הסתיידויות כלי דם ברגליים (מחלה מאקרו-וסקולרית)
D4	רטינופתיה שפירה (מחלה מיקרווסקולרית)
D5	יתר ל"ד (ללא רעלת)
R	רטינופתיה פרוליפרטיבית או דמם זגוגיתי
F	נפרופתיה עם מעל 500 מ"ג חלבון ליממה
RF	R+F
G	הפלות חוזרות
H	מחלה כלילית טרשתית
T	לאחר השתלת כליה

*כאשר מדובר בסוכרת הריונית מסווגים ל-GDMA1 או GDMA2 כתלות בטיפול

מקור: Hare, JW, White, JP. Diabetes Care 1980; 3:394.

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 (יתר ל"ד*, זיהומים*, רטינופתיה, נפרופתיה, תחלואה קרדיווסקולרית, קטואצידוזיס ותת-פעילות של בלוטת התריס).

4) איתור וטיפול של סיבוכים עובריים.

*גם בנשים עם סוכרת הריונית.

סיבוכי הריון בנשים עם סוכרת טרום הריונית

סיבוכי העובר והילוד

הסיבוכים העוברייים על רקע סוכרת טרום הריונית נובעים בעיקר מהיפרגליקמיה אימהית וניתן לחלק אותם מבחינה פתופיסיולוגית להפרעות שליש ראשון לעומת שלישים שני ושלישי. הסיבוכים העיקריים אשר נובעים מהפרעות באורגנוגנזיס הם מומים מולדים ששכיחותם 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 (מאקרוזומיה), בשלות ריאתית ותחלואה נאונטלית. הטבלה הבאה מציגה נתונים המשווים את שכיחות הסיבוכים בקבוצת נשים עם סוכרת מסוג 1 לעומת נשים לא סוכרתיות ממחקר שאסף באופן פרוספקטיבי נתונים על 5,089 נשים סוכרתיות לעומת 1.2 מיליון נשים ללא סוכרת בשנים 1991–2003[2]:

תוצא	נשים סוכרתיות (%)	נשים ללא סוכרת (%)
ניתוח קיסרי	46	12
משקל לידה › 4,500 גרם	12.6	3.9
פרע כתפיים	13.7	0.2
שיתוק ע"ש Erb	2.1	0.2
רעלת הריון קלה רעלת הריון חמורה	9.7 4.3	2 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	20/1000	4.8/1000
תמותה נאונטלית	7/1000	2.2/1000

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 הסיבוכים[3-7].

תמותה פרינטלית: שיעור התמותה התוך רחמית בסוף ההריון לפני עידן האינסולין בנשים עם סוכרת טרום הריונית עמד על כ-50%. כיום שיעור התמותה התוך רחמית עדיין גבוה פי 4-7 בנשים עם סוכרת בהריון ועומד על 32/1000 בעבודה אחת[8]. כמו כן, הסיכוי של תינוק לאם סוכרתית למות בשלושת החודשים הראשונים לאחר הלידה גבוה פי שלושה. עם זאת, שיעור התמותה התוך רחמית בנשים עם איזון מיטבי מתקרב לזה של נשים ללא סוכרת[9,10]. כ-50% ממקרי התמותה כיום קשורים למומים מולדים בעובר.

מומים מולדים: כל סוגי המומים שניתן למצוא בעוברים של נשים לא סוכרתיות קיימים גם בנשים סוכרתיות. השכיחות היחסית של המומים המשמעותיים משתנה. המומים השכיחים ביותר הם מומי לב (OR 4.64), מתוכם מומי מחיצה עלייתית או חדרית השכיחים ביותר[11], מומים מולדים נוספים שניתן למצוא בשכיחות מוגברת בנשים סוכרתיות הם: מומי מערכת העצבים, הגפיים ומערכת העיכול. המום שנמצא בתסמיך גבוה מאד לסוכרת הוא Sacral agenesis/ Caudal dysplasia syndrome ששכיח פי 130 בנשים סוכרתיות[11,12]. העלייה בשכיחות מומים מולדים נובעת ככל הנראה ממטבוליזם מוגבר של גלוקוז בעובר המתפתח הגורם לעקה חמצונית שפוגעת בתהליכים ביוכימיים בתא, כגון בקרת מוות תאי מתוכנן. לדוגמה, נמצא כי עקה חמצונית עלולה לגרום לעיכוב בביטויים של גנים חשובים כגון Pax3 החיוניים להתמיינות, אפופוטוזיס ופרוליפרציה בעובר המתפתח[13,14].

מאקרוזומיה: על פי התאוריה של Pedersen היפרגליקמיה אימהית גורמת להיפרגליקמיה עוברית אשר גורמת להיפראינסולינמיה. רמות גבוהות של אינסולין עוברי משפיעות על רקמות רגישות לאינסולין כגון רקמת שומן, שריר, כבד ולב וגורמות לגדילה לא תקינה של העובר שמתבטאת ביחס מוגבר של היקפי כתפיים\ראש. לאישה סוכרתית סיכוי פי 4 ללדת תינוק מאקרוזומי[15,16]. הסיבוך המשמעותי ביותר של מאקרוזומיה הוא פרע כתפיים והשלכותיו (שבר או

שיתוק גפה עליונה, תשניק בלידה, היפוגליקמיה). בנוסף, מאקרוזומיה מעלה את הסיכון לניתוח קיסרי. שני מחקרים גדולים שבדקו תוצאים עובריים ואימהיים עם ובלי איזון סוכרת הריונית (GDM) דיווחו על ירידה של 50% בשיעור של לידות תינוקות גדולים (מעל 4000 גר׳) ו-60% ירידה בפרע כתפיים[17,18]. מספר תצפיות הראו שאיזון גלוקוז מיטבי חשוב מאד גם בתחילת ההריון ולא רק בסופו להפחתה בשיעור המאקרוזומיה[19].

ריבוי מי שפיר: שכיח יותר בנשים סוכרתיות בהריון ובעיקר אלו עם סוכרת לא מאוזנת. עלול לגרום לתחושת אי נוחות, קוצר נשימה וללידה מוקדמת.

לידה מוקדמת: לידה לפני שבוע 37 טומנת בחובה סיבוכי פגות וחומרתם הינה ביחס הפוך לגיל ההריון. נשים עם סוכרת טרום הריונית הן בסיכון מוגבר פי 8 ללידה מוקדמת יזומה (22% לעומת 3%) ופי 1.6 ללידה מוקדמת ספונטנית (16% לעומת 11%) בהשוואה לנשים ללא סוכרת[20]. הסיבה לעלייה בשיעור הלידות המוקדמות הספונטניות אינה ידועה אם כי לגודל העובר ולריבוי מי שפיר יש כנראה חלק חשוב בכך. הסיבות ללידה מוקדמת ייזומה הינן מגוונות וכוללות: רעלת הריון, החמרה בנפרופתיה, מאקרוזומיה ועוד. יילודים אלו הם בסיכון מוגבר לאי בשלות ריאתית, במיוחד כאשר הסוכרת אינה מאוזנת.

תשניק בלידה: תשניק הילוד יכול להיות תוצאה של פרע כתפיים, אשר שכיח יותר בנשים סוכרתיות. במחקר מעקב פרוספקטיבי של נשים עם סוכרת מסוג 1 בדרגות שונות נצפה תשניק בלידה ב-27% מהילודים. היארעות תשניק בלידה נמצאה קשורה לנפרופתיה, פגות והיפרגליקמיה בלידה אך לא למאקרוזומיה וטיב איזון הסוכרת[21].

עיכוב גדילה תוך-רחמי (IUGR): קיימים שלושה מצבים שעלולים לגרום לעיכוב בגדילה בעובר המתפתח כאשר אימו סוכרתית: (1) אי ספיקה שלייתית באישה עם סוכרת טרום הריונית עם וסקולופתיה (דירוג מעל F עפ״י White) שיכולה להתבטא גם ברעלת הריון; (2) מום עוברי הגורם באופן בלתי תלוי לעיכוב גדילה ו-(3) איזון ביתר של סוכרת בהריון[22] (נדיר).

סיבוכים מטבוליים בילוד

היפוגליקמיה: פעילות יתר של הלבלב 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 סוכרתית יחוו לפחות אפיזודה אחת של היפוגליקמיה חמורה (פחות מ-2.0 מילימול\ליטר (36 מ״ג\ד״ל)[23]. היארעות ההיפוגליקמיה גבוהה יותר בנוכחות גורמי סיכון נוספים: מאקרוזומיה, פגות או עובר קטן לגיל הריון. אצל האחרונים הדבר נגרם ממאגרי גליקוגן דלים יחסית. הקפדה על איזון הסוכרת במהלך ההריון אינה מבטיחה העדר תופעה זו.

היפוקלצמיה (רמות סידן מיונן מתחת ל-1 מילימול\ליטר): היפוקלצמיה מופיעה לרוב 72-24 שעות לאחר הלידה ומלווה לעתים בהיפרפוספטמיה. היפוקלצמיה קשורה בחומרת הסוכרת בהריון ודיכוי בלוטת יותרת התריס במנגנון לא ברור[24]. 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 משיתון גלוקוזורי. טיפול בהיפומגנזמיה נדרש רק כאשר יש צורך לתקן היפוקלצמיה עקשנית בילוד.

היפרבילירובינמיה ופוליציטמיה: שכיחות היפרבילירובינמיה הדורשת טיפול באור הינה 6% בילודים במועד אך עולה ל-25% אם כוללים ילודים שנולדו פגים[25]. גורמי סיכון נוספים הם פוליציטמיה. פוליציטמיה (Hct>65%) נגרמת מפעילות של אריתרופואטין שמופרש ברמה גבוהה בעוברים הסובלים מהיפוקסיה כרונית.

קרדיומיופתיה: ילודים לנשים עם סוכרת טרום הריונית נמצאים בסיכון מוגבר (50%-25%) לפתח קרדיומיופתיה היפרטרופית חולפת[26] אולם רק מיעוטם (10%-5%) סימפטומטיים. השינויים האנטומיים הבולטים 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 (DCCT, EURODIAB PCS) הסיקו שהריון אינו מהווה גורם סיכון להתפתחות מוקדמת של סיבוכים מיקרווסקולריים, כגון נפרופתיה, רטינופתיה או נוירופתיה סוכרתית[27,28].

רטינופתיה סוכרתית: הסיכון לרטינופתיה קשור למשך המחלה ואיזון הסוכרת במהלכה. ככלל הריון אינו מהווה גורם

סיכון להתפתחות של רטינופתיה סוכרתית אולם במידה וכבר קיימת רטינופתיה היא עלולה להחמיר בהריון[29]. במחקר DCCT נמצא שאיזון קפדני (שמומלץ לעיתים מסיבות מיילדותיות) בהשוואה לאיזון רגיל מוביל תחילה להחמרה ברטינופתיה אולם לאורך זמן (>18 ח') – אין הבדל בחומרת הרטינופתיה[30].חשוב לציין שסיכוי להחמרה גבוה במיוחד בנשים עם רטינופתיה משגשגת לפני ההריון. איזון מיטבי לפני ההריון הוא המפתח להפחתת הסיכון להתקדמות רטינופתיה בזמן הריון. אי לכך, חשוב להפנות את המטופלות לבדיקת רופא עיניים מומחה בתחום ולשקול טיפול בפוטוקואגולציה. בנוסף, איזון לחץ דם מפחית את התקדמות המחלה העינית[31].

נפרופתיה סוכרתית: נפרופתיה סוכרתית (חלבון בשתן מעל 500 מ"ג\יממה או אלבומין בשתן מעל 300 מ"ג\יממה) הינה גורם סיכון משמעותי לרעלת הריון (כ-50%)[32], לידה מוקדמת ומוות תוך רחמי. מאידך, הריון אינו גורם להחמרה בלתי הפיכה בתפקוד הכלייתי אף כי פרוטאינוריה מחמירה בצורה חולפת במרבית הנשים[33]. באופן דומה, החמרה בקצב הסינון הכלייתי (GFR) אינה מאפיינת את תקופת ההריון אלא אם קיימת אי ספיקת כליות משמעותית. כך, GFR יישאר יציב בשני שליש מנשים עם GFR תקין ואילו שני שליש מהנשים עם GFR ירוד תחוונה החמרה בתפקוד הכלייתי[31]. חשוב לציין שאין להסתפק במדידת קראטינין בדם בנשים בהריון אלא יש לבצע איסוף שתן לפינוי קראטינין על מנת לאמוד נכון את התפקוד הכלייתי של האישה[34]. חשוב לזכור שהחמרה בפרוטאינוריה אחרי שבוע 20 עלולה להיות סימן של רעלת הריון וחשוב להבדיל בינה לבין פרוטאינוריה מבודדת. כמו כן, השימוש ב-ACEI\ARB אסור בהריון בשל היותם טרטוגנים.

יל"ד/רעלת הריון: שכיחות יל"ד כרוני בחולות סוכרת בהריון עומד על 17%-10%[31]. יל"ד מעלה משמעותית את הסיכון להתפתחות רעלת הריון (מ-18% ל-30%)[35]. מחקרים בנשים לא סוכרתיות הראו שאיזון ל"ד מפחית את שיעור ההפלות ועיכוב גדילה תוך רחמי. התרופות המומלצות לשימוש בהריון הן methyldopa, חוסמי תעלות סידן ארוכי טווח (לדוגמה: nifedipine) או חסמי קולטני ביתא (לדוגמה: labetalol).

מחלות לב וכלי דם: סוכרת היא גורם סיכון משמעותי לטרשת עורקים. ההריון למעשה מהווה מבחן מאמץ בעבור המערכת הקרדיווסקולרית האימהית. לפיכך,הערכה קרדיווסקולרית צריכה להיעשות בכל אישה סוכרתית. חשוב לזכור שתסמיני אוטם שריר הלב יכולים להיות לא אופייניים באישה סוכרתית בהריון.

תת-פעילות של בלוטת התריס: הסיכוי לפתח תת-פעילות של בלוטת התריס על רקע אימוני באישה עם סוכרת מסוג 1 הוא 10%-5% לשנה עם שכיחות שמגיעה עד ל-40%-35%[31]. איתור תת-פעילות של בלוטת התריס חשובה ביותר כיוון שהתפתחות עוברית תקינה תלויה בהורמון בלוטת התריס האימהי עד השליש השני להריון.

נוירופתיה פריפרית ואוטונומית: הריון כשלעצמו ככל הנראה אינו משפיע על התקדמות נוירופתיה. יחד עם זאת, נוירופתיה טרום הריונית עלולה להחמיר הקאות ובחילות בשל גסטרופרזיס. ניתן לטפל בנשים אלו בתרופות כגון metoclopramide ו-erythromycin אשר מסווגות כ-class B[36]. סיבוכים נוספים הם אורתוסטטיזם ואצירת שתן.

זיהומים: הסיכון לדלקת בדרכי השתן באישה הסוכרתית גבוה פי 3-5[37] מאשר בהרה שאינה סוכרתית, בייחוד בנשים שאינן מאוזנות היטב. זיהום כזה בהריון מעלה את הסיכון לקטואצידוזיס וללידה מוקדמת.

בדיקות הסקר והניטור במהלך ההריון

המלצות מעקב הריון בנשים עם סוכרת

שליש ראשון	
ביקור ראשון	היסטוריה רפואית, תרופות קבועות. הפסקת\החלפת תרופות שאינן מומלצות לשימוש בהריון. סימנים חיוניים בדיקות דם: דם לסוג וסקר נוגדנים, סרולוגיה לוירוסים, ספירת דם, בדיקת שתן ותרבית שתן
המוגלובין A1c	מסייע להעריך את איזון הסוכרת הטרום הריוני ולאמוד את הסיכוי לסיבוכים השונים (מומים מולדים, סיבוכים מיקרו-ומאקרו-וסקולריים)
תחלואה נלווית	תפקודי כליה: הערכת פינוי 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 שליש ראשון	הסיכון להפרעות כרומוזומליות בנשים עם סוכרת אינו שונה מזה שבאוכלוסייה הרגילה. רמות hCG ו- PAPP-A אינן מושפעות מסוכרת	
סקירת מערכות מוקדמת	ניתן לזהות כ-70% מהמומים המולדים. בכל מקרה יש לבצע סקירת מערכות מאוחרת בשליש השני	
שליש שני		
סקר שליש שני	רמות AFP, inhibin A ו-uE3 מושפעות מסוכרת ויש לציין זאת למעבדה.	
בדיקת cell- free DNA	תוצאות הבדיקה ככל הנראה אינן מושפעות מסוכרת	
סקירת מערכות + אקו לב עובר	בדיקת על-שמע בדגש על מומים נפוצים בעוברים לאם סוכרתית ומומי תעלת חוט השדרה. אקו לב עובר מבוצע באופן שגרתי.	
שליש שלישי		
חיוניות העובר	36-32 שב' הערכה אחת לשבוע\שבועיים משבוע 36: הערכה 2-1 פעמים בשבוע	כולל פרופיל ביופיסיקלי וניטור דופק עוברי
	במידה ויש סיבוכים לרבות עיכוב גדילה, חוסר איזון, רעלת הריון, מיעוט מי שפיר - יש להתחיל את המעקב בשבוע 26	
מעקב גדילה	אחת ל-4-2 שבועות	

איזון סוכרת במהלך ההריון: הערכה, יעדים, טיפול

הערכה

המוגלובין A1c (המוגלובין מסוכרר) משקף את רמת הגלוקוז הממוצעת ב-12-8 שבועות שקדמו לבדיקה ומסייע באיזון 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 יחוס בנשים לא סוכרתיות בהריון הינן נמוכות לעומת נשים שאינן בהריון[38]. ערך המטרה המומלץ של המוגלובין A1c בהריון על פי האיגודים השונים נע בין 6% ל-7%. יש לזכור שחתירה לנורמוגליקמיה מעלה שכיחות של אירועים היפוגליקמיים, מעלה שכיחות "עוברים קטנים לגיל הריון"[22] ועלולה להחמיר רטינופתיה סוכרתית. אי לכך לא רצוי לרוב להגיע לערכים כה נמוכים.

ניטור רמות הסוכר 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 שעתיים לאחר תחילתה, לפני השינה ולעיתים באמצע הלילה כאשר קיים חשד לאירועי היפוגליקמיה בשינה. ערכי גלוקוז גבוהים במיוחד בעת יקיצה יכולים לשקף אפקט "ריבאונד" להיפוגליקמיה לילית. לאחרונה נכנסו לשימוש חיישני ניטור רציף של גלוקוז בעלי מתמר שמוחדר תת עורית. ממחקרים שבוצעו שלא בהריון נמצא יתרון משמעותי לחיישנים. יחד עם זאת, מטא-אנליזה של שני מחקרים שהשוו באופן אקראי ניטור שגרתי (7 פעמים ביום) לעומת שימוש עיתי בחיישן גלוקוז רציף בשבועות 32-8 להריון מצאה שאין יתרון לאחת השיטות מבחינת איזון מיטבי של רמות הגלוקוז או מבחינת תוצאים עובריים[39]. לכן, על סמך המידע המוגבל הקיים כיום קשה לתת המלצה גורפת בנושא. בישראל חיישני ניטור רציף של גלוקוז Continuous Glucose Monitoring כלולים בסל הבריאות וחולות סוכרת מסוג 1 זכאיות להם ללא תשלום כבר בשלב תכנון ההריון.

מדידת קטונים בשתן מומלצת כאשר מדובר באישה חולה עם סוכרת טרום הריונית או כאשר ערכי הגלוקוז גבוהים באופן עקבי מ-180 מ"ג\ד"ל. חמצת קטותית היא גורם סיכון משמעותי למוות עוברי. יש לציין שנוכחות גופי קטו בשתן בהעדר היפרגליקמיה מצביעה על מצב קטבולי ואינה מעידה על חמצת קטותית.

יעדים

יעדי רמות גלוקוז של האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה (ACOG) מפורטים בטבלה הבאה:

רמות גלוקוז	ערך (mg/dL)	ערך (mmol/L)
צום	95	5.3
לפני ארוחה	100	5.6
שעה לאחר ארוחה	140	7.8
שעתיים לאחר ארוחה	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. מטרות הדיאטה 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 27-22 זקוקה ל-35 קק"ל\ק"ג\יום ואילו אישה הרה הסובלת מהשמנה יכולה להסתפק בצריכה נמוכה עד כ-15 קק"ל\ק"ג\יום. כמו כן, חשוב להמליץ על תוספי ויטמינים וחומצה פולית לכל אישה בהריון. יש לציין, שעל פי FDA ואיגוד הרפואה האמריקאי אין מניעה מצריכה מתונה של ממתיקים מלאכותיים.

פעילות גופנית:

לפעילות גופנית בהריון מספר יתרונות אימהיים ועובריים, לרבות עלייה מאוזנת יותר במשקל, שיפור באיזון גלוקוז והכנת הגוף למאמץ הלידה[40]. בהעדר הוריות נגד יש להמליץ על פעילות גופנית שאין בה סיכון רב לנפילה או חבלה בטנית (כמו הליכה) למשך 30 דקות או יותר במרבית ימי השבוע. יש להדגיש את חשיבות מניעת ההתייבשות, סימני ההיפוגליקמיה והתאמת מינון האינסולין למאמץ הגופני. יש להדריך את האישה שבמידה ומופיע קוצר נשימה, כאבים בחזה, נפיחות או כאב בשוק\ירך, דימום נרתיקי או התכווציות עליה לפנות לעזרה רפואית[41].

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 באנלוגים של אינסולין. בנשים שמטופלות פומית מומלץ לעבור לאינסולין ולהגיע לאיזון גלוקוז מיטבי לפני ההתעברות על מנת להפחית את החשיפה של העובר להיפרגליקמיה בתקופת האורגנוגנזיס.

משבוע	עד שבוע	מינון אינסולין (IU/kg)
2	12	0.7
13	28	0.8
29	34	0.9
35	לידה	1.0

2. חשוב להכיר את השינויים ברגישות הרקמות לאינסולין במהלך ההריון. תצרוכת האינסולין בשליש ראשון דומה ואף עשויה לרדת בהשוואה לתקופה הטרום הריונית. לאחר מכן, משבוע 15 עד 35 ישנה עליה מתמדת בתצרוכת האינסולין[42]. לאחר שבוע 35 נצפית לעתים ירידת בתצרוכת. המלצות למינון היומי של אינסולין ("כלל אצבע") מופיעות בטבלה. נשים הסובלות מהשמנה ונשים עם סוכרת מסוג 2 יכולות לצרוך אף עד 200% מהמצוין בטבלה[43].
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 אנלוגים קצרי הטווח. שני

אנלוגים אלה בעלי פרופיל בטיחות גבוה בהריון (class B), 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 להיפוגליקמיה מאוחרת לאחר הארוחה. מתוך תכשירי אינסולין בעלי טווח בינוני-ארוך, על שימוש ב-NPH (Neutral protamine Hagedorn) נאסף המידע הרב ביותר והוא נחשב בטוח לשימוש בהריון (class B). תכשירי אינסולין ארוכי טווח שנבדקו בהריון הם Glargine ו-Detemir. הם מאופיינים ברמות קבועות של אינסולין בדם לאורך כל היממה. בעקבות תוצאות מחקר אקראי שהראה אי-נחיתות של Detemir בהשוואה ל-NPH מבחינת HbA1c ובטיחות אימהית בנשים הרות, Detemir קיבל ממנהל התרופות האמריקאי דרוג בטיחות B בהריון. מטא-אנליזה שבדקה עבודות רטרוספקטיביות שהשוו בין Glargine ל-NPH לא מצאה הבדל בתוצאים אימהיים או עובריים בין הקבוצות. נראה שהפרופיל הבטיחותי של Glargine בהריון דומה ל-NPH אך טרם פורסם ניסוי אקראי ודירוגו הבטיחותי הוא C.

5. ניתן להשתמש במשאבת אינסולין (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII) בכדי להשיג איזון מיטבי בהריון[44,45]. סקירה הכוללת שישה ניסויים אקראיים שהשוו בין השיטה המקובלת של מספר הזרקות ביום לשימוש במשאבה בהריון לא מצאה הבדלים באיזון הסוכר או בתוצאי ההריון[46]. באותה עבודה הושוו המוגלובין A1c בשליש האחרון, היפוגליקמיה באם וביילוד, שיעורי הלידות המוקדמות, ניתוחים קיסריים, לידות מת, מאקרוזומיה ומנגד עוברים קטנים לשבוע ההריון. סיכון אפשרי אך נדיר מאד הוא ניתוק\חסימה של המשאבה וכתוצאה מכך חמצת קטוטית אשר עלולה לסכן את האם והעובר. באופן כללי, אם האישה משתמשת במשאבה כזו לפני ההריון באופן יעיל, נאפשר לה להמשיך. בעבר נמצא כי התחלת שימוש במשאבה בעת ההריון מעלה את הסיכון לקטוזיס פי 3.2[44]. כיום, בזכות המשאבות החדשות (הכוללות מערכת התרעות מתקדמת) וחינוך המטופלת לכללי התנהגות ברורים (כגון מעבר להזרקה תת עורית של אינסולין במידה ויש תקלה במשאבה) נמנעים קטוזיס וקטואצידוזיס במרבית המקרים.

6. שימוש במשאבת אינסולין במעגל סגור, בו אינסולין מוזרק על פי אלגוריתם ממוחשב על סמך נתונים המתקבלים מחיישן בזמן אמת, עדיין בשלב המחקרי. השימוש בהם עשוי להפחית היפוגליקמיה לילית תוך שמירה על איזון גלוקוז מיטבי. ניסוי אקראי קטן בנשים הרות עם סוכרת מסוג 1 תומך בהנחה זו[47].

7. טיפול פומי: שימוש בתרופות נעשה לרוב בסוכרת מסוג 2. יתרונותיהן הן הענות גבוהה ופשטות השימוש. ממחקרים על סוכרת הריונית (Gestational DM) ועל נשים עם שחלות פוליציסטיות בהריון עולה ש-Metformin ו-Glyburide\Glibenclamide בטוחים לאם ולעובר[48]. בנוסף, הם נמצאו יעילים בשמירה על ערכי גלוקוז רצויים עם אחוזי כשלון (שהצריכו תוספות אינסולין) של 46% ו-21% למטפורמין וגליבוריד, בהתאמה. חשוב לציין שלא קיימים מחקרים פרוספקטיביים אקראיים שבחנו את יעילות הטיפול של Metformin או Glyburide בנשים עם סוכרת טרום הריונית. מחקר RCT המתנהל בזמן כתיבת שורות אלו בקנדה (NCT 01353391) משווה בין מטפורמין לאינבו בטיפול בנשים עם סוכרת מסוג 2 בהריון ועשוי לשפוך אור על הנושא. על פי האיגודים ACOG ו-NICE ניתן להשתמש במטפורמין או גליבוריד לאיזון סוכרת עם\בלי אינסולין. לעומת זאת איגוד הסוכרת האמריקאי ממליץ על טיפול באינסולין בלבד עד להצטברות ראיות מספיקות לבטיחות ויעילות של תרופות פומיות בהריון. 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 שלייתית של הורמונים נוגדי אינסולין, כגון קורטיזול, פרוגסטרון, הורמון גדילה, פרולקטין ו-chorionic somatotrophin. נוסף 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 הגדרות Carpenter & Coustan עומדת על 6%-7% מההריונות שמהווים כ-90% מכלל הנשים עם מחלת סוכרת בהריון[49]. נשים עם סוכרת הריונית הן קבוצת סיכון החשופה להתפתחות סוכרת בהמשך החיים. סקירה של 28 מחקרים, מצאה שהיארעות סוכרת מסוג 2 עולה בחמשת השנים שאחר הלידה ולאחר מכן מתייצבת. כ-60%-15% מנשים עם סוכרת הריונית עלולות לפתח סוכרת מסוג 2 תוך 5-15 שנים. ככלל, המצאות סוכרת הריונית מקבילה בארצות השונות להמצאות של

סוכרת מסוג 2 באוכלוסייה[50]. גורם הסיכון העיקרי שמנבא התפתחות סוכרת מסוג 2 לאחר הלידה הוא רמות גבוהות של גלוקוז בצום.

סיבוכים

מחקר תצפיתי על 23,000 נשים (HAPO) מצא שהסיכון לפתח סיבוכי סוכרת עולה באופן רציף עם העלייה ברמות הגלוקוז בדם (בצום ו/או אחרי העמסה)[51]. נמצאה עלייה משמעותית במדדים הבאים:

1. משקל לידה מעל אחוזון 90, פרע כתפיים או חבלה בלידה
2. ניתוח קיסרי ראשון
3. היפוגליקמיה של הילוד ורמות אינסולין בשורר
4. רעלת הריון

מעבר לסיבוכים שהוזכרו לעיל, מחקר נוסף מצא עלייה בצורך בפוטותרפיה[52]. 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[53,54].

בדיקת סקר ואבחון של סוכרת הריונית

רוב הנשים הסוכרתיות תשמורנה על ערכי גלוקוז תקינים בצום. לפיכך, נדרש מבחן העמסה בכדי לאבחנן. הגישה הנפוצה עד היום היא בדיקה בשני שלבים בדיקת סקר (GCT-Glucose Challenge Test) ובמידה והיא חיובית - בדיקה אבחנתית (GTT). ב-2013 צוות משימה אמריקאי USPSTF קבע על סמך מטא-אנליזה של 11 ניסויים[55] כי יש בסיס ראייתי לביצוע בדיקות סקר לסוכרת הריונית ושיתרונותיהן עולים על החסרונות[49].

בדיקת סקר - העמסה של 50 גרם סוכרוז מבוצעת בין שבוע 24 ל-28 להריון. הבדיקה אינה דורשת צום. דגימת דם ורידי נלקחת שעה לאחר ההעמסה. ערך הסף לביצוע בדיקה אבחנתית הוא בין 130-140 מ"ג\ד"ל. כ-10% מהנבדקות נמצאות בטווח של 130-139 מ"ג\ד"ל. הורדת הסף מ-140 ל-130 מ"ג\ד"ל מעלה את הרגישות מ-90% לכמעט 100% במחיר של ירידה בספוליות כך שבסף של 130 מ"ג\ד"ל כרבע מהנשים הבריאות תעבורנה את הבדיקה האבחנתית[56]. בהתאם לכך, אנליזה משנית של מחקר אקראי גדול אכן הראתה שיש עלייה מסוימת בסיבוכים הקשורים לסוכרת הריונית בנשים עם מבחן סקר חיובי ובדיקה אבחנתית תקינה[57]. הסף המקובל ברוב העולם לביצוע בדיקה אבחנתית הוא 140 מ"ג\ד"ל.

בדיקה אבחנתית - העמסה של 100 גרם סוכרוז (GTT-Glucose Tolerance Test) מבחן זה כולל 4 דגימות דם: בצום, שעה, שעתיים ושלוש אחרי שתיית משקה המכיל 100 גרם סוכרוז. ההגדרות הקלאסיות לאבחון סוכרת הריונית הוצעו על ידי O'Sullivan JB. עוד ב-1964 על סמך עלייה בסיכון של נשים שבדיקתן חיובית לפתח סוכרת סוג 2 בעתיד[58]. ערכי הסף הותאמו לשיטות המדידה המודרניות על ידי Carpenter&Coustan[56]. על מנת לאבחן סוכרת הריונית 2 ערכים מתוך 4 צריכים להגיע לסף או לעבור אותו

זמן הבדיקה	ערך (מ"ג\ד"ל)
צום	95
שעה לאחר העמסה	180
שעתיים לאחר העמסה	155
שלוש שעות לאחר העמסה	140

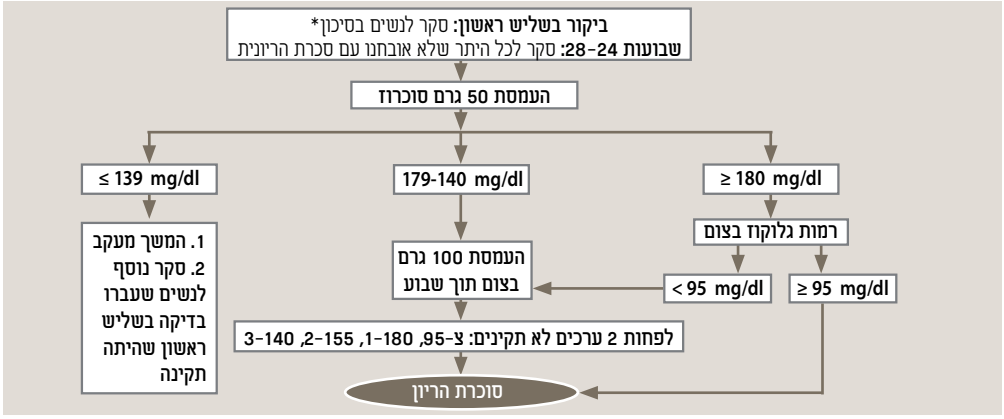
על פי דעת מומחים, לנשים עם גורמי סיכון לפתח סוכרת הריונית מומלץ לבצע בדיקה אבחנתית (GTT) כבר בתחילת ההריון. גורמי הסיכון כוללים השמנה (BMI מעל 30 ק"ג\מ"ר, סיפור משפחתי חזק של אי סבילות לגלוקוז, סוכרת הריונית בעבר או סיבוכי סוכרת בילדות קודמות כגון מאקרוזומיה או פרע כתפיים). להמלצה זו אין בסיס ראייתי איתן. כמו כן, כיום ישנה מודעות לכך שחלק מנשים עם סוכרת הריונית הינן למעשה חולות סוכרת מסוג 2 שהתגלתה בהריון - overt diabetes. כתלות בדרגת החשד ניתן לאבחן סוכרת מסוג 2 באישה הרה לפני שבוע 24 על פי הקריטריונים המקובלים לאבחון סוכרת מסוג 2.

בשנת 2010 המליץ פאנל מומחים מהאיגוד הבינלאומי לסוכרת והריון IADPSG על אבחון סוכרת הריונית באמצעות בדיקה אחת (ללא צורך בביצוע בדיקת סקר) הכוללת העמסת סוכרוז של 75 גרם ובדיקת רמות גלוקוז בצום, שעה ושעתיים אחרי ההעמסה (ראה טבלה שלהלן). הבדיקה נחשבת לחיובית כאשר לפחות ערך אחד לא תקין. המלצה זו מבוססת על קונצנזוס מומחים בעקבות פרסום תוצאות מחקר תצפיתי גדול על סיבוכי סוכרת הריונית, מחקר ה-HAPO[51]. במחקר זה נמצאה עלייה בסיבוכים כגון משקל לידה מעל אחוזון 90, רמות גבוהות של אינסולין בחבל הטבור, שיעורי ניתוחים קיסריים והיפוגליקמיה עוברית כאשר אחד משלושת הערכים נמצא מעל סטיית תקן אחת

מהממוצע. 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 3 לערך מאחוז הנשים המוגדרות כסוכרתיות היום). בהעדר מחקרים אקראיים שמראים יתרון לטיפול בנשים שאובחנו על פי קריטריונים של IADPSG, האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה וצוות משימה שהוקם ב-2013 אינם ממליצים על שימוש בבדיקה זו. איגוד הסוכרת האמריקאי ADA בחר לאמץ את הגדרות IADPSG אך מציין שחסרים מחקרים ייעודיים בנושא. נכון להיום, מרבית הרופאים בארה"ב ובישראל משתמשים בבדיקת הסקר GCT ובמידה והיא חיובית מבצעים את הבדיקה האבחנתית GTT. אולם נושא בדיקות הסקר נתון במחלוקת ואינו אחיד היום בכל העולם.

זמן הבדיקה	ערך (מ"ג\ד"ל)
צום	92
שעה לאחר העמסה	180
שעתיים לאחר העמסה	153

האלגוריתם המקובל לאבחון סוכרת הריונית:



*אנשים עם גורמי סיכון: BMI>30, מאקרוזומיה, גלוקוזוריה חוזרת, סוכרת הריון בעבר, סיפור משפחתי, שימוש בתרופות הגורמות היפרגליצמיה, מעל גיל 35, מלפורמציות בעובר, הפלות חוזרות, מוצא אתני בסיכון.

איזון סוכרת הריונית: הערכה וטיפול

בדומה לטיפול בסוכרת טרום הריונית, איזון סוכרת הריונית מפחית באופן משמעותי את סיבוכי האם והיילוד. מטא-אנליזה שבוצעה ב-2013 עבור צוות משימה אמריקאי סיכמה 11 מחקרים (5 מהם אקראיים) על טיפול בסוכרת הריון[55]. בהשוואה לנשים לא מטופלות נמצא הבדל בתוצאים הבאים:

	RR	רווח סמך - CI
אימהי:		
יל"ד\ רעלת הריון	0.63	0.44-0.92
דכאון לאחר לידה	0.50	0.31-0.79
ניתוח קסרי	0.9	0.79-1.01*
ניתוח קסרי דחוף	0.81	0.62-1.05*
לא נמצא הבדל בשכיחות השראת לידה או ניתוחים קיסריים (* עובר את 1)		
עובר\יילוד:		
מאקרוזומיה	0.50	0.35-0.71
פרע כתפיים	0.42	0.23-0.77
לא נמצא הבדל בתמותה פרינטלית, חבלה בלידה, היפרבילירובינמיה, היפוגליקמיה, SGA או סיבוכים נשימתיים		

ניטור רמות גלוקוז: אישה עם סוכרת הריונית אמורה למדוד ערכי גלוקוז לפחות 4 פעמים ביום: בצום ושעה או שעתיים לאחר כל ארוחה (לאחר ה"נגיסה" הראשונה). במקרים בהם המטופלת זקוקה לטיפול תרופתי מקובל לבצע בדיקות

לפני ואחרי כל ארוחה ולעתים גם בלילה לשלילת היפוגליקמיה לילית (7 בדיקות). 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 ולאורך ההריון מתועד איזון מיטבי ניתן לרווח את תדירות ניטור הגלוקוז. במידה ונצפית חריגה של שני ערכים או יותר (ראה טבלה) בשבוע 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 איזון[59]. אין הוכחה כיום שמדד זה עשוי להוסיף על ספי הגליקמיה המומלצים בטבלה.

	ערך סף (מ"ג\ד"ל)	ערכי גלוקוז בנשים הרות ללא סוכרת הריונית ממוצע (סטיית תקן), מ"ג\ד"ל
צום	95	71 (8)
שעה לאחר תחילת הארוחה	140	109 (13)
שעתיים לאחר תחילת הארוחה	120	99 (10)

* 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 בהריונית כאשר הוא נלקח בתדירות של אחת לשבועיים עד ארבעה שבועות[60]. אין עבודות על ערך מוסף של ניטור HbA1c בהריון.

אין צורך לבצע בדיקת שתן לקטונים באופן שגרתי בסוכרת הריונית. יש לבצע כזו כאשר רמות הגלוקוז גבוהות מ-180 מ"ג/דל, בתקופת מחלה קשה, באישה הסובלת מבחילות, הקאות וכאבי בטן.

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 ראה פרק על סוכרת טרום הריונית.

פעילות גופנית: ראו פרק על סוכרת טרום הריונית.

טיפול תרופתי

אינסולין: כ-25% מכלל הנשים עם סוכרת הריונית נזקקות לאינסולין. חישוב מינון האינסולין מבוצע באופן הבא

1) כאשר ההוריה למתן היא חוסר איזון בצום יש להתחיל עם אינסולין בעל טווח בינוני/ארוך כמו NPH או Detemir 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 לכל 10 גרם פחמימות לפני ארוחת הבוקר ו-1 יח לכל 10 גרם פחמימות לפני ארוחות הצהריים והערב.

3) כאשר ההוריה היא העדר איזון בצום ולאחר ארוחה המינון מותאם לשבוע ההריון.

האינסולין יתחלק כך שכ-50% יהיה NPH שיוזרק לפני ארוחות הבוקר והערב ו-50% יהיה אינסולין מהיר פעולה שיחולק לשלוש ארוחות ויוזרק לפני כל ארוחה. יש לציין, ששימוש באנלוגים ארוכי טווח כגון דטמיר או גלרגין נכנס יותר ויותר לשימוש בהריון ומצריך לרוב הזרקה אחת ליום + שלוש הזרקות של אינסולין קצר טווח לפני כל ארוחה. יש לזכור כי בהריון תאומים צריכת האינסולין מוכפלת. מינון אינסולין קצר הטווח יתוקן עפ"י עקומת הסוכר כאשר כל חריגה ב-25 מ"ג\ד"ל ברמת הגלוקוז לאחר ארוחה תתוקן ע"י הוספת/הפחתת יחידה אחת ממינון האינסולין לפני ארוחה זו.

טיפול תרופתי פומי: התרופות המצויות בשימוש בארץ בסוכרת הריונית הן Glyburide ו-Metformin.

Glyburide/Glibenclamide הוא התחליף הנפוץ ביותר לאינסולין וחלופה ראויה בנשים שאינן מתאימות או אינן מעוניינות בטיפול באינסולין. המינון הרגיל נע בין 2.5 ל-20 מ"ג ביום מחולק לשתיים או שלוש מנות. בעבודה שכללה כ-400 נשים אשר בדקה תוצאים עובריים ואימהיים לאחר טיפול בגליבוריד לעומת אינסולין, לא נמצאו הבדלים בשיעורי המאקרוזומיה, היפוגליקמיה ביילוד, תחלואה נאונטלית אחרת או רמות אינסולין בשורר. בעבודה זו רק 4% מהנשים בקבוצת גליבוריד נזקקו לאינסולין[61]. מטא-אנליזה שכללה 5 ניסויים אקראיים נוספים אישרה את אי נחיתותו ובטיחותו של גליבוריד[62]. יש לזכור, שתרופה זו ממשפחת סולפונילאוריאה עלולה לגרום להיפוגליקמיה ולכן נשים

המשתמשות בתרופה זו צריכות להיות מנוטרות בדומה לנשים המטופלות עם אינסולין.
Metformin (ממשפחת biguanides) מפחית את ייצור הגלוקוז הכבדי ומעלה רגישות פריפרית לאינסולין. קיימות עבודות רבות המעידות על בטיחותה של תרופה זו בשלישים השונים של ההריון כפי שסוכם בפרק על סוכרת טרום הריונית. מטפורמין נמצא יעיל בטיפול בסוכרת הריונית בעבודה פרוספקטיבית אקראית שכללה 750 נשים. התוצא המשולב שנבדק כלל היפוגליקמיה ביילוד, מצוקה נשימתית, צורך בטיפול פוטותרפי, טראומה בלידה, פגות, ציוני אפגר נמוכים. עם זאת, מספר הנשים בקבוצת המטפורמין שנזקקו לתוספת אינסולין הייתה גבוהה – 46%[63]. נשים אלו היו יותר מבוגרות, יותר שמנות ועם שכיחות גבוהה יותר של סוכרת הריונית בעבר.
במחקר שהשווה ישירות את יעילות שתי התרופות, אחוזי הנשים בכל קבוצה שנזקקו לאינסולין לצורך איזון מיטבי היו 35% ו-16% למטפורמין וגליבוריד, בהתאמה[64].

שיקולי יילוד בנשים עם סוכרת

לפני החלת 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 מאוזנת למופת והריון תקין לפני שבוע 39+0[65]. במצבים של איזון ירוד, מחלה וסקולרית ועוד ניתן לשקול יילוד בין שבועות 37-34 על פי שיקולים רפואיים ומיילדותיים. סוכרת טרום הריונית אינה כשלעצמה התוויה לניתוח קיסרי.
השראת לידה בשבוע 39-38 בנשים עם סוכרת הריונית מאוזנת עם עובר תואם לגיל ההריון אינה מעלה את הסיכוי לניתוח קיסרי אך מקטינה את שעור העוברים המאקרוזומיים ב-45% (מ-27% ל-15%) ואת הסיכון לפרע כתפיים קל (מ-3% ל-0%)[66]. בדומה לסוכרת טרום הריונית, השראת לידה בנשים עם סוכרת הריונית מאוזנת אינה מומלצת לפני שבוע 39+0[65]. על פי האיגודים האמריקאי והישראלי, אם הערכת המשקל הינה מעל 4,500 גרם יש להציע ניתוח קיסרי אלקטיבי על מנת להפחית את הסיכון לפרע כתפיים (level II)[67]. במרבית בתי החולים בארץ נהוג להציע ניתוח קיסרי כאשר הערכת המשקל הינה מעל 4,000 גרם.

הטיפול באישה הסוכרתית סביב הלידה

יש להימנע מהיפרגליקמיה סביב הלידה בכדי להפחית את הסיכון לחמצת והיפוגליקמיה ביילוד. רמות הגלוקוז במהלך הלידה תלויות בסוג הסוכרת ובשלב הלידה. נשים עם סוכרת מסוג 1 נעדרות יכולת לייצר אינסולין ולפיכך בסיכון לקטונמיה.
השלב הלטנטי 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 110-70 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[68].

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 NS בקצב של 150-100 מ"ל לשעה בכדי להשיג רמת גלוקוז של 100 מ"ג\ד"ל
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 מכויל היטב.

ניטור רמות הגלוקוז בלידה

שלב הלידה	תדירות הניטור
השלב הלטנטי	אחת ל-4-2 שעות
השלב הפעיל	אחת ל-2-1 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-6-4 שעות או לא לנטרן כלל.

התקופה שלאחר הלידה

הריון הוא מבחן תגר לתאי הביתא של הלבלב. נשים שמפתחות סוכרת הריונית תהיינה לרוב נורמוגליקמיות לאחר הלידה. יחד עם זאת, סוכרת הריונית היא גורם סיכון ברור לפתח 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 2[69] ופי עשרה לסבול מסוכרת הריונית בהריון הבא[70] בהשוואה לאישה ללא סוכרת הריונית. מתוכן נשים עם היקף מותניים ו-BMI גבוהים הינן בסיכון גבוה במיוחד לפתח סוכרת מסוג 2. נשים עם סוכרת הריונית ו-BMI גדול או שווה ל-30 לאחר הלידה תפתחנה סוכרת מסוג 2 בשיעורים של 75%-50% לעומת פחות מ-25% בנשים עם סוכרת הריונית שחזרו למשקל תקין לאחר הלידה[71-73]. 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 סוכרוז 12-6 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.

ד"ר דוד קניגין ופרופ' אוריאל אלחלל, מחלקת נשים ויולדות, המרכז הרפואי הדסה עין כרם והאוניברסיטה העברית, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. White P. Pregnancy complicating diabetes. Am J Med 1949;7:609-16.
2. 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.
3. Pregnancy outcomes inthe Diabetes Control and Complications Trial. American journal of obstetrics and gynecology 1996;174:1343-53.
4. 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.
5. Kitzmiller JL. Sweet success with diabetes. The development of insulin therapy and glycemic control for pregnancy. Diabetes Care 1993;16 Suppl 3:107-21.
6. 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.
7. Page RC, Kirk BA, Fay T, Wilcox M, Hosking DJ, Jeffcoate WJ. Is macrosomia associated with poor glycaemic control in diabetic pregnancy? Diabet Med 1996;13:170-4.
8. 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.
9. 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.
10. Roberts AB, Pattison NS. Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience: 1968-1987. N Z Med J 1990;103:211-3.
11. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. American journal of obstetrics and gynecology 2008;199:1-9.
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. Loeken MR. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabeticpregnancy. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics 2005;135C:77-87.
14. Pani L, Horal M, Loeken MR. Rescue of neural tube defects in Pax-3-deficient embryos by p53 loss of function: implications for Pax-3- dependent development and tumorigenesis. Genes Dev 2002;16:676-80.
15. 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.
16. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. J Matern Fetal Med 1998;7:292-5.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. The Journal of Pediatrics 2012;161:787-91.
24. Tsang RC, Chen I, Friedman MA, et al. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. J Pediatr 1975;86:399-404.
25. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:249-54.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Star J, Carpenter MW. The effect of pregnancy on the natural history of diabetic retinopathy and nephropathy. Clin Perinatol 1998;25:887-916.
30. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet 1993;341:1306-9.
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. Reece EA, Leguizamon G, Homko C. Stringent controls in diabetic nephropathy associated with optimization of pregnancy outcomes. The Journal of Maternal-Fetal Medicine 1998;7:213-6.
33. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M, et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. American journal of obstetrics and gynecology 1981;141:741-51.
34. 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.
35. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. American journalof obstetrics and gynecology 2000;182:364-9.
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 womenwith 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. Determinationof a diabetes control and complications trial-aligned HbA1c reference range in pregnancy. Clinica Chimica Acta 2001;311:157-9.
39. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial2008.
40. Gynecology ACoOa. Exercise during pregnancy and the post partum period: committee opinion no. 267. Obstetrics and gynecology international 2002;99:171-3.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, et al. A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. JAMA 1986;255:631-6.
45. Rudolf MC, Coustan DR, Sherwin RS, et al. Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetics. Diabetes 1981;30:891-5.
46. 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.
47. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, et al. Safety and Efficacy of 24-h Closed-Loop Insulin Delivery in Well-Controlled Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A randomized crossover case series. Diabetes Care 2011;34:2527-9.
48. Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabetic Medicine 2014;31:282-91.
49. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine 2014;160:414-20.
50. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862-8.
51. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
52. 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.
53. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. Diabetes Care 2007;30 Suppl 2:169-74.
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. 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.
56. Carpenter MW, Coustan DR. Criteriafor screening tests for gestational diabetes. American journal of obstetrics and gyne-

cology 1982;144:768-73.
57. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. Obstetrics and gynecology 2011;117:218-24.
58. O'Sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. Diabetes 1964;13:278-85.
59. Balsells M, García-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 Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2014;93:144-51.
60. 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.
61. 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.
62. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology 2010;203:457 e1-9.
63. 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.
64. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology 2010;115:55-9.
65. 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.
66. 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.
67. Bulletins--Obstetrics CoP. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstetrics and gynecology 2013;122:406-16.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 1982;248:949-52.
72. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 1991;40 Suppl 2:131-5.
73. 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, מאקרוזומיה 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 מאנלוגים של אינסולין עם או בלי תרופות פומיות, כגון גליבוריד ומטפורמין.
6. יש להכיר את השינויים ברגישות לאינסולין במהלך ההריון על מנת להתאים את הטיפול לפי שבוע הריון.
7. מעקב עוברי יכלול, בנוסף לבדיקות שגרתיות: סקירת מערכות מורחבת, אקו לב ומעקב גדילה.
8. בהעדר גורמי סיכון, בדיקת סקר לסוכרת הריונית מתבצעת בין שבוע 28–24 להריון. מרבית הנשים שאובחנו עם סוכרת הריונית מאוזנות על ידי דיאטה בלבד והיתר על ידי טיפול תרופתי. איזון מיטבי מוריד שכיחות של מאקרוזומיה, פרע כתפיים, היפוגליקמיה בלידה וסיכון לניתוח קיסרי.
9. בהעדר סיבוכים עובריים אין התוויה ליילוד לפני שבוע 0+39. בנוכחות סיבוכים עובריים או אימהיים יש לשקול השראת לידה בין שבועות 38–34.
10. אישה עם סוכרת הריונית היא בעלת סיכון מוגבר לפתח סוכרת מסוג 2 בהמשך חייה. בדיקה אבחנתית לסוכרת מסוג 2 מומלצת לכל אישה עם סוכרת הריונית בתום משכב הלידה.

סוכרת בבני נוער ובצעירים

פרופ' שלומית שליטין

סוכרת היא המחלה האנדוקרינית והמטבולית הכרונית השכיחה ביותר בקרב ילדים ומתבגרים.
בגיל ההתבגרות ובבוגר הצעיר ניתן להבחין במספר סוגי סוכרת[1], כאשר הסוג השכיח ביותר הינו סוכרת מסוג 1.

סוגי הסוכרת בגילאים הצעירים

• **סוכרת מסוג 1 (Type 1 diabetes)** – נגרמת כתוצאה מהרס אוטואימוני של תאי ביתא בלבלב המייצרים אינסולין, ומאופיינת בחסר מוחלט של אינסולין. הטיפול הבלעדי הוא אינסולין.
• **סוכרת מסוג 2 (Type 2 diabetes)** – סוג זה של סוכרת כולל את המצבים של שילוב עמידות לאינסולין עם דרגה משתנה של הפרעה בהפרשת האינסולין.
עד השנים האחרונות נדיר היה למצוא סוג זה של סוכרת בקרב ילדים ומתבגרים, אך בשנים האחרונות, עם העלייה המשמעותית בשכיחות תופעת ההשמנה בגילאים אלה, ישנה גם עלייה בשכיחות סוכרת מסוג 2 בקבוצת הגיל הצעירה שמופיעה בד"כ סביב גיל ההתבגרות, כאשר ישנה ירידה טבעית ברגישות לאינסולין.
• **סוכרת מסוג MODY (Maturity Onset Diabetes of Young)** – מאופיינת בהופעה לפני גיל 25 שנים, מועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית עם מספר דורות החולים במחלה. לעיתים המחלה לא תתבטא בתקופת הילדות (למרות היותה מחלה מולדת) ורק מגיל ההתבגרות תחול עלייה בערכי הסוכר בדם עם ביטוי קליני. ברוב המקרים תאובחן המחלה בצורה אקראית עקב עלייה של ערכי הסוכר בדם, ללא הופעת אצטון בשתן או חמצת. הפרשת האינסולין מופחתת במידה מתונה במבחן העמסת סוכר, וקיים העדר נוגדנים עצמוניים כנגד מרכיבי תאי ביתא. כיום, יש מעבדות היודעות לבצע אבחנה גנטית של סוכרת זו.
חומרת הסוכרת משתנה בתת הקבוצות השונות של MODY בהתאם לפגם הגנטי, ממחלה קלה המתבטאת בעלייה קלה של ערכי הסוכר בדם ואינה דורשת טיפול תרופתי, ועד סוג קשה יותר של סוכרת הדורש טיפול.
• **סוכרת המלווה מצבים אחרים** – מופיעה בקרב פחות מ-3% מחולי הסוכרת ויכולה להופיע מגיל ינקות ועד הגיל הבוגר. נובעת מליקויים מולדים בפעולת האינסולין (פגם בקולטנים לאינסולין עם רגישות ירודה לאינסולין), מחלות לבלב (ציסטיק פיברוזיס), הפרעות מורשות בתאי ביתא (פגמים מיטוכונדריאליים), נטילת תרופות (סטרואידים), הפרעות הורמונליות (תסמונת קושינג, אקרומגליה, היפרתירואידיזם), תסמונות מולדות המלוות לעיתים בסוכרת (דאון, טרנר, פרדר-ווילי).
בארצות רבות בעולם וגם בישראל מדווחת עלייה בהיארעות סוכרת מסוג 1 במהלך השנים האחרונות, עם מגמת ירידה בגיל הופעת הסוכרת. להופעת המחלה יש תנודות עונתיות, כאשר מקרים חדשים מופיעים בשכיחות מוגברת בחודשי הסתיו והחורף.

אבחנה של סוכרת מסוג 1

אבחון סוכרת מסוג 1 צריך להתבצע בדחיפות, כאשר עולה חשד קליני. יש להתחיל מוקדם ככל האפשר בטיפול באינסולין, על מנת להימנע מקטואצידוזיס, שהינו מצב מסכן חיים.
סימפטומים של צמא, שתייה והשתנה מרובים וירידה במשקל צריכים לכוון את הרופא לבדיקות מיידיות (רמת גלוקוז בדם ו/או נוכחות גלוקוז ואצטון בשתן) על מנת לאשר את האבחנה.
כאשר יש אשרור לאבחנה, יש להפנות מיידית את המטופל לחדר מיון (במקרה של חשד לקטואצידוזיס) או למרפאת סוכרת.
במקרים בהם מופע הסוכרת הדרגתי עם קושי באבחון, ניתן להיעזר בבדיקות נוספות כגון HbA1c ומדידת רמת נוגדנים, המחשידים להרס תאי ביתא (IAA, ICA, IA2, GAD).
המטופל הצעיר שאובחן עם סוכרת מתמודד מדי יום עם מחלה כרונית, שהשפעותיה ניכרות בכל תחומי חייו. גיל ההתבגרות מהווה אתגר למטופל הסוכרתי, משפחתו והצוות המטפל. אמנם, רוב המתבגרים מסתגלים בצורה סבירה לשינויים של תהליך ההתבגרות, אך צרכיהם הטיפוליים והרגשיים שונים בצורה משמעותית מאלה שבילד או במבוגר. בגיל ההתבגרות מצטרפת הסוכרת לעומסים הרגילים של גיל ההתבגרות. מלבד השינויים ההורמונליים, קיימים גם מרכיבים התנהגותיים וחברתיים המקשים על הטיפול.

עקרונות הטיפול בסוכרת מסוג 1 בגילאים הצעירים

מטרות הטיפול הן יצירת איזון של הסוכרת תוך השגת רמות גלוקוז קרובות ככל האפשר לנורמה במהלך כל שעות היממה, עם התאמת הטיפול בצורה אישית לצרכי המטופל.

הטיפול המומלץ הוא "הטיפול האינטנסיבי", המבוסס על מתן אינסולין בזריקות (3–4 ביום) או בהזלפה מתמדת תת-עורית באמצעות משאבת אינסולין. הטיפול באינסולין ניתן על-פי ניטור רמות הגלוקוז בדם מספר פעמים ביום. מינון האינסולין ותזמון הזריקות מותאמים באופן פרטני לסדר יומו של החולה, לארוחותיו ולפעילותו הגופנית.

קביעת מינון האינסולין אינדיבידואלית. המינון הבסיסי לכיסוי הצרכים המטבוליים הוא כ-40%–60%. המינון הממוצע של אינסולין הוא 0.5–1 יחידות/ק"ג/יממה, ובגיל ההתבגרות וצעירים עם השמנה, המינון יכול להגיע ל-1.5–2 יחידות/ק"ג/יממה.

ניטור הסוכר

תדירות ניטור ערכי הגלוקוז קשורה באופן מובהק לרמת איזון הסוכרת[2].

הניטור מבוצע ע"י מדידות הגלוקוז מדם קפילרי בגלוקומטר, שבד"כ הינו בעל זיכרון לשמירת מספר גבוה של מדידות ערכי גלוקוז, וכן חלק מהגלוקומטרים מאפשרים פריקת הנתונים במחשב.

בשנים האחרונות החלו להופיע חיישני גלוקוז, המודדים את רמות הסוכר באופן רציף בנוזל האינטרסטיציאלי. ניטור מתמשך של רמות הסוכר והצגתם על צג מספקים מידע לגבי מידת, משך ושכיחות התנודות בערכי הגלוקוז, מידע לגבי מגמת רמות הגלוקוז, וכך מאפשר זיהוי ומניעה של אירועים בלתי רצויים של היפוגליקמיה והיפרגליקמיה.

טיפול בזריקות

לרוב מורכבת תוכנית הטיפול בהזרקות ממתן אינסולין אנאלוג בעל טווח פעולה ארוך (גלרג'ין/דטמיר) פעם/פעמיים ביממה כאינסולין בזאלי ולפני הארוחות תוספת אינסולין בעל טווח פעולה קצר (רגולר) או אנאלוג בעל טווח פעולה קצר (ליספרו/אספארט/גלולזין). מתן אינסולין קצר הטווח מחושב עפ"י ערכי הגלוקוז הנמדדים ועפ"י ספירת הפחמימות.

טיפול במשאבת אינסולין

מתבגרים/מבוגרים צעירים רבים יעדיפו טיפול באמצעות משאבת אינסולין. משאבת האינסולין היא השיטה ש"מחקה" בצורה הטובה ביותר את התהליך הפיזיולוגי של הפרשת האינסולין: הזלפה תת עורית רציפה של אנאלוג קצר-טווח במהלך 24 שעות ביממה של אינסולין "בזאלי", יחד עם מתן תוספות "בולוסים", בסמוך לארוחות. הטיפול באמצעות המשאבה מאפשר גמישות גדולה יותר במתן האינסולין. כיום ישנן משאבות מתוחכמות, הכוללות מחשבון לחישוב מתן הבולוסים, ומשאבות אל-חוטיות, המוצמדות לגוף.

הקצב הבסיסי של הזלפת האינסולין נותן מענה לדרישות האינסולין במצב של צום ומושפע מוויסות ייצור הגלוקוז בכבד. מינון זה מהווה כ-30%–50% מצריכת האינסולין היומית. במינון המותאם בצורה טובה, כל ארוחה תצריך מתן תוספת בולוס אינסולין, ומאידך דילוג על ארוחה ימנע היפוגליקמיה. את הקצב הבזאלי היומי יש לחלק לתוכנית על פני שעות היממה, בהתאם לפעילות המטופל, גיל המטופל ורגישותו לאינסולין. במתבגרים ובמבוגרים צעירים בד"כ, יש צורך בהעלאת הקצב הבזאלי (עקב ירידה ברגישות לאינסולין) בשעה 5.00–9.00 בבוקר ובשעות הערב המוקדמות.

מינון הבולוס תלוי בכמות הפחמימות הנצרכת, הרגישות לאינסולין, שמשתנה בשעות היום השונות, רמת הגלוקוז הנמדדת, רמת היעד של הגלוקוז ופעילות גופנית מתוכננת.

קביעת היחס של אינסולין לפחמימות "יעשה עפ"י חישוב כמות האינסולין היומית בבולוסים וחישוב מספר מנות הפחמימות בארוחות העיקריות וארוחות הביניים. החישוב נעשה עפ"י חלוקת כמות האינסולין הדרושה לבולוסים במספר מנות הפחמימה היומית, וזהו היחס ההתחלתי של כמות האינסולין לפחמימות.

לאנאלוגים הקצרים של אינסולין יש משך זמן פעילות ממוצע של 3–4 שעות, כאשר הפעילות המרבית היא בשלוש השעות הראשונות לאחר ההזלפה. יש להתחשב ב"אינסולין הזמין" שנותר מבולוס קודם, לפני שניתן הבולוס הבא, על מנת להימנע "מהצטברות" השפעת אינסולין עם גרימת היפוגליקמיה נלווית.

הטיפול התזונתי

הדרכה תזונתית היא חלק חשוב מהטיפול בסוכרת מסוג 1 וניתנת ע"י דיאטנית, המיומנת בטיפול בסוכרת. התזונה צריכה להיות מותאמת לאורח חיי המטופל, כאשר יש להתחשב בגיל, מין, דרגת ההתבגרות, פעילות גופנית ומאפייני הטיפול באינסולין (הזרקות או משאבה).

פעילות גופנית

לפעילות גופנית נודעת חשיבות גדולה בשיפור איזון הסוכרת, אך בזמן הפעילות ואחריה יכולות להיות תנודות גדולות בערכי הגלוקוז בדם, שלעיתים קשות לאיזון. שימוש במשאבת אינסולין בזמן פעילות פיזית מאפשר הפחתת הסיכון להיפוגליקמיה שמקורה בפעילות הגופנית, ע"י הפסקה זמנית בהזלפת האינסולין בזמן פעילות גופנית מתמשכת והפחתת המינון לפי הצורך בתום הפעילות הגופנית עם חידוש הזלפת האינסולין, או ע"י הפחתת כמות האינסולין הבזאלי במידה והמשאבה ממשיכה להזליף בעת פעילות גופנית.

יש לזכור כי הטיפול האינטנסיבי כולל גם ביקורות תכופות במרפאת הסוכרת ומפגש עם צוות רב-מקצועי (רופא סוכרת, אחות מחנכת סוכרת, דיאטנית, פסיכולוג/ית ועובד/ת סוציאלי) עם נגישות רציפה להתייעצויות עם הצוות ותמיכה לאורך השנים.

האיזון הגליקמי בילדים צעירים/מתבגרים

טיפול ואיזון נכון של הסוכרת מטרתו גם למנוע את סיבוכי הסוכרת לטווח הקצר (רמות גלוקוז גבוהות, חמצת מטבולית,היפוגליקמיה קשה) ולטווח הארוך (פגיעה בכלי דם קטנים וגדולים).

בגילאים הצעירים רמות היעד של גלוקוז לפני אוכל הן 130-80 מ"ג%, שעתיים לאחר הארוחות 180-90 מ"ג%, ולפני השינה 180-120 מ"ג%. בבוגרים מעל גיל 18 שנים רמות היעד של גלוקוז לפני אוכל הן 130-90 מ"ג%, שעתיים לאחר הארוחות 160-90 מ"ג% ולפני השינה 150-120 מ"ג%.

ערכי היעד של HbA1c הם: במטופלים צעירים מגיל 18 שנים פחות מ-7.5% (ערך תקין נמוך מ-5.8%) ומעל גיל 18 שנים ערכי HbA1c נמוכים מ-7.0%[3].

מחקרים שונים, שהידוע ביניהם הוא ה-DCCT, הוכיחו בצורה חד-משמעית את הקשר בין טיפול אינטנסיבי בסוכרת שמוביל לירידה ברמת ה-HbA1c, לבין מניעה משמעותית של הסיכון לפתח סיבוכים ארוכי טווח מיקרו ומקרו-וסקולריים[4].

את הטיפול האינטנסיבי כדאי להתחיל עם אבחון הסוכרת, כיון שאיזון טוב יכול להאריך את תקופת "ירח הדבש", ובתקופה זו קל יותר לאזן את ערכי הגלוקוז בתחום הקרוב לערכי הנורמה.

יש לציין כי סוכרת בלתי מאוזנת, כמו מחלות כרוניות לא מטופלות אחרות, עלולה לגרום לעיכוב בגדילה, לאיחור בהתבגרות המינית ולהפרעות במחזור החודשי. הפרעות אלו הן בד"כ הפיכות עם שיפור באיזון הסוכרת.

לרוב, ניתן לראות כי במתבגר הסוכרתי יש הרעה באיזון הסוכרת עם כניסתו לתהליך ההתבגרות. הדבר נובע משינויים הורמונליים עם עלייה בעמידות לאינסולין, זמני ארוחות ופעילות גופנית לא מתוכננים עקב רצון להזדהות עם בני גילם הבריאים, מעבר אחריות הטיפול מההורים למתבגר, אך לרוב עם היענות ירודה להמלצות הטיפול (לעיתים העדר ניטור ערכי גלוקוז או דילוג על מתן אינסולין) והפרעות אכילה והתנהגויות "מסכנות חיים" שיכולות להופיע בגיל זה[5].

לכן, צריכים לאפשר למתבגר עצמאות בטיפול, תוך כדי בקרה שהמתבגר מטפל בעצמו כיאות, ואין התנהגות מסכנת חיים.

היפוגליקמיה

אירועים קשים של היפוגליקמיה יכולים להופיע בחולה הסוכרת בגיל ההתבגרות, כתוצאה מאיזון סוכרת גרוע, אורח-חיים לא מסודר, או הפרעות התנהגות, כולל הזרקת יתר של אינסולין.

בגיל ההתבגרות עלולות להתפתח ירידה בתחושה של היפוגליקמיה עקב ירידה בהפרשת גלוקגון ואפינפרין (לאחר מספר שנות סוכרת), או חרדה מהיפוגליקמיה ובעקבות כך החמרה באיזון המטבולי. יש לשים לב בעיקר למתבגר שמתחיל לצרוך אלכוהול (המעכב גלוקוניאוגינזה בכבד, ויכול להחמיר היפוגליקמיה, אם שתיית האלכוהול לא לוותה בצריכת פחמימות) ולמתבגר המתחיל לנהוג, מבחינת השלכות הופעת היפוגליקמיה.

קטואצידוזיס סוכרתי (DKA)

DKA נגרם כתוצאה ממחסור מוחלט/חלקי באינסולין והינו מצב מסכן חיים שיש לזהות בהקדם, ולטפל בו במסגרת בי"ח. בגיל ההתבגרות, יכולים אירועים של קטואצידוזיס לנבוע מ"דילוג" מתן אינסולין כ"כלי" להשגת רווח משני, או במטרה להפחית במשקל, בייחוד בנוכחות הפרעות אכילה.

הקריטריונים הביוכימיים לאבחנת DKA הם: היפרגליקמיה (סוכר בדם > 200 mg/dL), pH וירידי < 7.3 או ביקרבונט < 15 mmol/L, קטונמיה וקטונוריה.

מטרת הטיפול: תיקון הדרגתי והמשכי של ההפרעה המטבולית תוך כדי הימנעות מעודף נוזלים, היפוגליקמיה, היפוקלמיה ובצקת מוחית.
במקרים נשנים של קטואצידוזיס, יש לנסות לזהות האם קיים גורם פסיכולוגי נלווה.

משאבת אינסולין כחלק מ"סגירת הלולאה – הלבלב המלאכותי"

רבים מחולי הסוכרת מתקשים לקבל את העובדה כי עד היום אין מרפא לסוכרת מסוג 1, וכי עליהם לנטר את רמת הגלוקוז בדם ולטפל באינסולין (באמצעות הזרקות/משאבת אינסולין) מדי יום, ללא אפשרות "לקחת חופש מהמחלה". בשנים האחרונות הושקעו מאמצים רבים בפיתוח הטכנולוגיה לקראת יצירת "לבלב מלאכותי", הכולל את זרוע ניטור ערכי הגלוקוז, ואת זרוע הזלפת האינסולין.
כיום קיימת משאבה משולבת יחד עם חיישן ומשדר לקריאת סוכר רציפה בזמן אמת. למשאבה יש מנגנון אוטומטי להפסקת הזלפת אינסולין בתגובה לירידה חדה של ערכי הגלוקוז (כשיש קריאה של החיישן של היפוגליקמיה). במידה והמטופל אינו מגיב לירידת ערכי הגלוקוז, מנגנון המשאבה נכנס לפעולה ומפסיק אוטומטית את הזלפת האינסולין למשך שעתיים ובכך עוזר בהפחתת אירועי היפוגליקמיה חמורים. בנוסף מופעלת אזעקה. משאבות מסוג זה, הנתמכות ב"חיישן" מהוות צעד נוסף לקראת "לבלב מלאכותי", שלא יצריך לגמרי את התערבות המטופל.

היבטים נוספים בהתמודדות עם המחלה במתבגר ובמבוגר הצעיר

גיל ההתבגרות הינו גיל הכרוך בהתנסויות חדשות ולעיתים גם התנהגויות בעלות סיכון והרגלים בעלי השלכות בריאותיות, בייחוד כשיש מחלה כרונית נלווית כמו הסוכרת.
שתיית אלכוהול בחולה הסוכרתי: צריכת אלכוהול עלולה להיות בעלת השפעה שלילית על החולה הסוכרתי בשל הגברת תופעת ההיפוגליקמיה (כשנצרך בצום או כשרמות הסוכר נמוכות) ובשל השפעה על העלאת רמות הסוכר בדם. לכן, מומלצת הגבלה וזהירות רבה בשימוש באלכוהול בחולה הסוכרתי. את שתיית האלכוהול יש ללוות באכילת ארוחה או חטיף ורצוי להימנע ממשקאות אלכוהוליים המכילים כמות גדולה של סוכרים (ליקרים, יינות מתוקים).
עישון בחולה הסוכרתי: הניקוטין המצוי בסיגריות משפיע על רמות הסוכר בדם על ידי יצירת התכווצות בכלי הדם, עם ספיגה איטית יותר של האינסולין ממקומות ההזרקה. ניקוטין יכול גם לגרום עלייה בעמידות לאינסולין, עם קושי גדול יותר באיזון הסוכרת. עישון בחולה הסוכרתי מעלה את הסיכון לפגיעה ארוכת הטווח בכלי הדם הקטנים בעיניים, בכליות ובכלי הדם ברגליים, ומעלה את הסיכון למחלת לב כלילית.
יש לזכור ולברר גם אפשרות של צריכת סמים בקרב בני הנוער.

שימוש באמצעי מניעה בחולות סוכרת

הידע הקיים כיום בנושא שימוש באמצעי מניעה בחולות סוכרת מסוג 1, אינו כולל נתונים לגבי עלייה בשכיחות זיהומים או הפרעות מטאבוליות בחולות שמשתמשות בגלולות למניעת הריון. הריון בלתי רצוי כשלעצמו מהווה סיכון בריאותי לאם ולתינוק. הטיפול בגלולות למניעת הריון המכילות מינונים נמוכים של אסטרוגן ופרוגסטרון (ההרכב הרגיל של הגלולה) הוא יעיל ובטוח בחולות סוכרת מסוג 1. בתקופת הטיפול בגלולות יש להדגיש בפני המטופלת את חשיבות איזון הסוכרת,חשיבות המעקב הסדיר במרפאה הכולל מעקב אחר משקל, לחץ דם, איזון הסוכרת ופרופיל שומני הדם.

הריון וסוכרת מסוג 1

ההריון מלווה בשינויים פיזיולוגיים ופסיכולוגים רבים. למצבה הבריאותי והתזונתי של האם השפעה ניכרת על גדילת העובר ועל המשך התפתחותו גם לאחר הלידה. סוכרת אצל האם בתקופת ההריון משפיעה על הסביבה בה מתפתח העובר ולפיכך מחייבת התייחסות מיוחדת.
השפעת הסוכרת על העובר והאם אצל חולות בסוכרת מסוג 1, תלויה במצבה הרפואי של האם ובדרגת איזון הסוכרת עוד לפני ההריון ובמהלכו. חולות המאוזנות היטב עם ערכי סוכר קרובים לנורמה, ובמיוחד בתקופה שלפני התחלת ההריון, חשופות פחות לסיכוני תחלואה במהלך ההריון ועובריהם מוגנים טוב יותר מסיבוכים אפשריים של הסוכרת אצל האם. בנוסף, היעדר סיבוכי סוכרת קודמים אצל האם, ובמיוחד העדר פגיעה בכלי הדם בעיניים ובכליות, מקלים מאוד על מהלך ההריון ומורידים משמעותית הפרעות אפשריות אצל האם או העובר. כעיקרון מומלץ לאישה סוכרתית המתכננת הריון להתחיל את ההכנות לקראת ההריון לפחות מספר חודשים לפני הפסקת אמצעי מניעה ולעשות כל מאמץ על מנת להשיג איזון טוב של ערכי הסוכר בדמה, להקפיד על מעקב תכוף במרכז רפואי מקצועי, המיומן בטיפול בנשים סוכרתיות הרות.

ההיבט הפסיכולוגי של הסוכרת

חולים עם סוכרת מסוג 1 עומדים מול שינויים באורח חייהם. בטיפול מתאים ניתן להגיע לאיכות חיים טובה ולדחות או למנוע את הופעת סיבוכי הסוכרת.

גילוי הסוכרת הוא אירוע שכרוך במשבר בעל השלכות רגשיות ותפקודיות על החולה ובני משפחתו. אחת השאלות המטרידות את הילדים/נערים ובני משפחותיהם היא עד כמה חייהם יראו דומים לחיים שהיו להם לפני האבחנה ולאלה של ילדים אחרים להם אין סוכרת.

בחודשים הראשונים לאחר אבחון המחלה ניתן לזהות תגובה דיכאונית אצל חלק ניכר מהחולים ובני משפחתם. תגובה זו היא נורמטיבית וחולפת מעצמה, או בעזרת טיפול תמיכתי, תוך מספר שבועות מאבחון המחלה. חזרתו המהירה של הילד או המתבגר למסגרת הלימודית הסדירה היא בעלת חשיבות רבה. יש להשאיר לשיקולם של המטופל ומשפחתו את הדרך בה ישתפו את צוות ההוראה והחברים בדבר המחלה.

בגילאים השונים אחריות הטיפול מצויה בידי המטופל או משפחתו. בגילאים הצעירים על-פי רוב ההורה הוא המטפל העיקרי בילד הן מבחינת ניטור ערכי הגלוקוז והן מבחינת מתן האינסולין, כאשר עם העלייה בגיל ורכישת עצמאות, הטיפול מועבר בצורה הדרגתית לאחריות המטופל.

תמיכה פסיכוסוציאלית בשלבי מעבר שונים של החיים, כגון כניסה לבית ספר, גיל ההתבגרות, גיוס לצבא - נמצאה מועילה לתפקודו היומיומי של המטופל הסוכרתי במסגרות השונות.

במתבגרים חולי סוכרת ידוע כי איזון וניטור הסוכרת לעיתים קשים. אצל חלק מהמתבגרים קיים חוסר רצון להסתגל לשגרה של ארוחות מסודרות, בדיקות סוכר והזרקות האינסולין. בקבוצת גיל זו קיים רצון להזדהות מלאה עם קבוצת הגיל כולל זמן הארוחות החברתיות והעדר הצורך בבקרה מתמדת.

קיימות כיום קבוצות תמיכה להורים ולילדים ומתבגרים עם סוכרת. קבוצות אלו נמצאו כבעלות ערך רב בהסתגלות לסוכרת של המטופל ומשפחתו.

כמו כן, ניתן לעודד את המטופל ומשפחתו בכך שההתקדמות הטכנולוגית והתקשורתית מאפשרת לחולה קשר עם הצוות המטפל לקבלת עצה רפואית. החולה המסוגל למדוד את רמת הסוכר בדמו ולעמוד בקשר עם הרופא/הצוות המטפל בשעת הצורך, מסוגל היום להימנע מאשפוזים שבעבר היו בלתי נמנעים.

ילדים עם סוכרת משתתפים בטיולי בתי הספר, בטיולי תנועות הנוער ובחוגים השונים ללא הגבלה. אכן יש צורך בהערכות מתאימה לקראת פעילות שאיננה שגרתית אך השתתפות חולה הסוכרת בפעילויות אלו אפשרית. כמעט כל ענפי הספורט פתוחים בפני חולה הסוכרת.

הצבא הכיר ביכולת חולי הסוכרת לתרום לשרות הצבאי. רוב חולי הסוכרת הבוחרים בכך משרתים כמתנדבים בצבא תורמים ומשתלבים בדומה לבני נוער אחרים.

ההבדל העיקרי בין הלוקים בסוכרת מסוג 1 לבין האחרים הוא בצורך לתכנן. חולה סוכרת מסוג 1 יכול לנהל אורח חיים רגיל לחלוטין אך איננו יכול להימנע מהזרקת אינסולין (שכן חייו תלויים בהספקת אינסולין מתמדת) ומהקפדה על שמירת דיאטה מתאימה ובמיוחד על זמני ארוחות מתואמים עם זמני הזרקות האינסולין. משאבת האינסולין והאנלוגים החדשים של האינסולין מקילים מאוד על החולה ומשחררים אותו מהצורך להקפיד על זמני ארוחות קבועים ומקרבים את סדר יומו ואת דרגת הספונטאניות בחייו עוד יותר לאלו של האחרים.

פרופ' שלומית שליטין, המכון הארצי לסוכרת נעורים, בי"ח שניידר לילדים, פתח תקוה

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Maria E Craig, Andrew Hattersley, Kim Donaghue. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2009, 10 (suppl 12): 3-12.
2. Haller MJ, Stalev MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. J Pediatr 2004; 144:660-661.
3. Marian Rewers, Catherine Pihoker, Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Peter Swift, Georgenna J Klingensmith. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009; 10 (suppl 12):71-81.
4. The Diabetes Control and Complications Trial-Research Group. Effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994; 125: 178-188.
5. Court MJ, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PGF. Diabetes in adolescence. Pediatr Diabetes 2009; 10 (suppl 12):185-194.

חשוב לזכור – סוכרת בבני נוער ובצעירים

1. רוב מקרי הסוכרת בילדים ומתבגרים הם של סוכרת מסוג 1, אך ייתכנו גם סוגי סוכרת אחרים לפי הקליניקה המתאימה והרקע הגנטי, כגון סוכרת מסוג 2 ו–MODY.
2. הטיפול בסוכרת בגיל ההתבגרות אתגרי יותר בהשוואה לטיפול בגילאים אחרים. בגיל ההתבגרות מצטרפת הסוכרת לעומסים הרגילים של גיל ההתבגרות. מלבד השינויים ההורמונליים, קיימים גם מרכיבים התנהגותיים וחברתיים המקשים על הטיפול.
3. הטיפול המומלץ בגיל ההתבגרות/מבוגרים צעירים הוא "הטיפול האינטנסיבי", המבוסס על מתן אינסולין בזריקות (3–4 ביום) או בהזלפה מתמדת תת–עורית באמצעות משאבת אינסולין.
4. תדירות ניטור ערכי הגלוקוז (ע"י גלוקומטר או חיישן לגלוקוז) קשורה באופן מובהק לרמת איזון הסוכרת.
5. משאבת האינסולין היא השיטה שמחקה בצורה הטובה ביותר את התהליך הפיזיולוגי של הפרשת האינסולין: הזלפה תת עורית מתמשכת של אינסולין "בזאלי", יחד עם מתן תוספות "בולוסים", בסמוך לארוחות.
6. הטיפול באמצעות המשאבה מאפשר גמישות גדולה יותר במתן האינסולין, בהשוואה לטיפול בהזרקות אינסולין. כיום ישנן משאבות מתוחכמות, הכוללות מחשבון לחישוב מתן הבולוסים, ומשאבות אל–חוטיות, המוצמדות לגוף.
7. לפעילות גופנית נודעת חשיבות גדולה בשיפור איזון הסוכרת.
8. מטרות הטיפול הן יצירת איזון של הסוכרת תוך השגת רמות גלוקוז קרובות ככל האפשר לנורמה במהלך כל שעות היממה עם התאמת הטיפול בצורה אישית לצרכי המטופל. ערכי היעד של HbA1c הם: במטופלים צעירים מגיל 18 שנים פחות מ–7.5% (ערך תקין נמוך מ–5.8%), ומעל גיל 18 שנים ערכי HbA1c נמוכים מ–7.0%.
9. טיפול ואיזון נכון של הסוכרת מטרתו למנוע את סיבוכי הסוכרת לטווח הקצר (רמות גלוקוז גבוהות, חמצת מטבולית, היפוגליקמיה קשה) ולטווח הארוך (פגיעה בכלי דם קטנים וגדולים).
10. לרוב ניתן לראות כי במתבגר הסוכרתי יש הרעה באיזון הסוכרת, כתוצאה משינויים הורמונליים עם עלייה בעמידות לאינסולין, זמני ארוחות ופעילות גופנית לא מתוכננים, מעבר אחריות הטיפול מההורים למתבגר, עם היענות ירודה להמלצות הטיפול והפרעות אכילה והתנהגויות "מסכנות חיים" שיכולות להופיע בגיל זה.

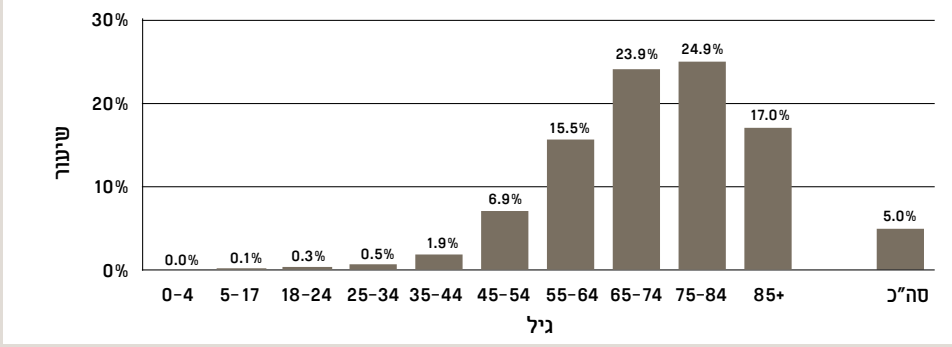
קווי הנחייה לטיפול בקשיש הסוכרתי

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

מועצה הלאומית לסוכרת, המועצה הלאומית לגריאטריה, איגוד רופאי המשפחה והמועצה הלאומית לבריאות הקהילה חברו יחד, על מנת לנסח קווי הנחייה לטיפול בקשיש הסוכרתי.

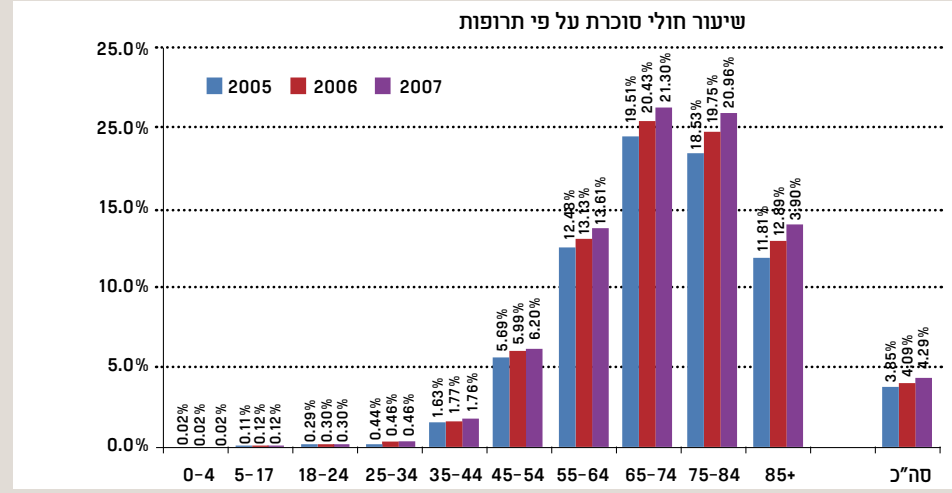
על פי נתוני משרד הבריאות והלשכה הישראלית לסטטיסטיקה, כ-200,000 איש, המהווים כרבע מהאוכלוסייה בישראל מעל גיל 65, לוקים בסוכרת. מספר זה אינו כולל קשישים סוכרתיים בלתי מאובחנים, אשר מספרם מוערך בעשרות אלפים. בהתאם לתכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל - דו"ח לשנים 2010-2008, כ-24% מהאוכלוסייה בגילאים 74-65 ו-25% מהאוכלוסייה בגילאים 84-75, לוקים בסוכרת (ראו גרף מספר 1).

גרף 1. שיעור המצאות סוכרת לפי גיל



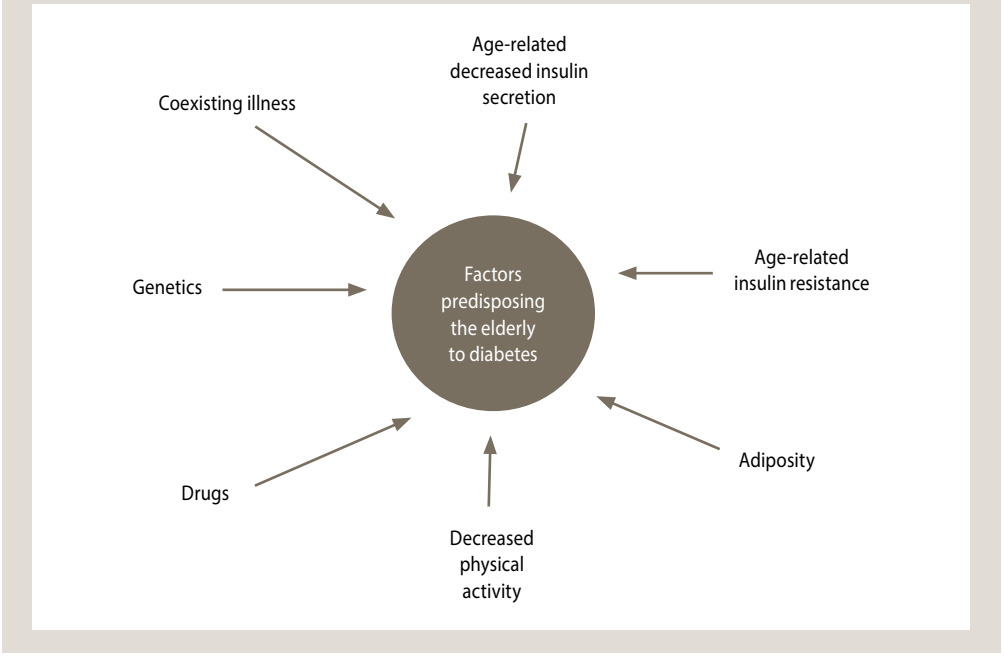
בגרף מס' 2, מתוך מעקב תכנית המדדים של השנים 2007-2005, רואים את המגמה הברורה של עלייה מתמשכת בהיארעות הסוכרת בכלל הגילאים ובקרב קשישים בפרט.

גרף 2. עלייה בהיארעות סוכרת



מדובר באוכלוסייה מאד הטרוגנית. חלק מהקשישים הם עצמאיים, מתגוררים בביתם עם בני משפחתם, מתפקדים היטב וחלקם אף עובדים לפרנסתם. בקצה השני של הקשת, קשישים תשושים, בודדים, המתגוררים במוסדות גריאטריים שונים ותלויים תלות מלאה, נפשית וגופנית, במטפלים. בין שני הקצוות מגוון רחב של קשישים עם יכולות שונות.
במרבית המחקרים הקליניים אשר נערכו בקרב חולי סוכרת, גיל המשתתפים לא עלה על 65 שנה. כתוצאה מכך, יעילותן ובטיחותן של תרופות וטכנולוגיות חדישות לטיפול בסוכרת, כמו גם גישות טיפוליות חדשניות לא נבדקו בקשישים. 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 50–40 אזי גם בני ה–80–70 יוכלו ליהנות", אינה בהכרח נכונה. פערי הגיל הגדולים מצביעים על שתי אוכלוסיות בעלות מאפיינים שונים. בניגוד לאוכלוסייה היחסית צעירה ובריאה יותר, שנבדקה במחקרים הקליניים, הרי שבקרב הקשישים קיימת, בדרך כלל, תחלואה נלווית רבה יותר, כמו גם צורך בטיפול תרופתי כרוני נרחב. מחלות לב, מוח, דיכאון, עצירות, נפילות חוזרות, הם רק חלק מתחלואה נלווית זו.
על כן, הגישה הכללית לטיפול בסוכרת בקרב קשיש סוכרתי, המבוססת רק על נתונים שנבדקו ונתקבלו ממחקרים באנשים צעירים יותר, עלולה להטות ולהוביל לתוצאות בלתי רצויות.
בתנאים אלה של מיעוט נתונים בדוקים אשר ניתן להישען עליהם (EBM), מובעות המלצות לטיפול בקשיש הסוכרתי. אחד השינויים הבולטים בהמלצות אלו הוא כי, בניגוד לסוכרתים צעירים יותר, יעדי האיזון הרצויים אליהם יש לשאוף מבחינת רמות הסוכר בדם, גבוהים יותר בקשישים. זאת, על מנת לצמצם סיבוך שכיח ומסוכן במיוחד בקשישים – היפוגליקמיה, אשר כפי שיוסבר בהמשך, עלול להזיק יותר בקשישים מאשר בצעירים.
סוכרת מסוג 2 היא מחלה אשר עלולה להתפרץ בכל גיל. אנו עדים בעשור האחרון לתהליך של "הצערת הסוכרת", המופיעה גם בקרב צעירים וילדים, בעיקר עם עודף משקל או השמנת יתר. אולם, סוכרת מסוג 2 היא קודם כל מחלה של מבוגרים. תהליך אובדן תאי ביתא, הן מבחינת מספרם והן מבחינת תפקודם, הוא חלק אינטגראלי מתהליך 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, ביניהם: ירידה בהפרשת האינסולין, עלייה בתנגודת לאינסולין, עלייה באחוז רקמת השומן, ירידה בביצוע פעילות גופנית, תרופות דיאבטוגניות, גנטיקה

תרשים 1. גורמי סיכון ללקות בסוכרת בזקנה



ומחלות נלוות (ראו תרשים מס׳ 1).
לרוב, המחלה הנה א-תסמינית והאבחון 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, מחלה ממארת בלבלב, דיכאון, זיהום כרוני או מחלה סיסטמית אחרת. סוכרת חדשה בקשיש המטופל בתרופות דיאבטוגניות, כגון סטרואידים ותרופות פסיכיאטריות שונות, עשויה להיעלם לחלוטין עם הפסקת הטיפול הדיאבטוגני.
התפקוד הכלייתי: על מנת להעריך את התפקוד הכלייתי, רצוי לחשב 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 זה בלבד עלולה להטעות.

איזון סוכרת: יעדים רצויים

רמות הגלוקוז בדם הרצויות בקרב כלל הקשישים הסוכרתיים, חייבות לעמוד בטווחים הנותנים מענה למספר דרישות, לפי סדר חשיבותן:
1. למנוע היפוגליקמיה, בכל דרגת חומרה, לאורך כל היממה אך במיוחד בלילה.
2. למנוע מצבי היפרגליקמיה קיצוניים, אשר עלולים לסכן באופן מיידי את חיי הקשיש, כגון: DKA ו-non ketotic hyperosmolar coma.
3. למנוע תסמיני היפרגליקמיה, העלולים לפגוע באיכות חייו של הקשיש, כגון: פוליאוריה, פולידיפסיה, נוקטוריה (המלווה בסיכון יתר לנפילות), נוירופתיה סימפטומטית, גרד ואגינלי, הפרעה בראייה.
4. למנוע היפרגליקמיה כרונית וממושכת, העלולה להוביל להתפתחות סיבוכי סוכרת מאוחרים. לאור דרישות אלו נקבעו מס׳ עקרונות לצורך איזון סוכרת בחולה הקשיש:

I. קשישים סוכרתיים שאינם תלויים/זקוקים לתמיכה לצורך תפקודם הרגיל ביום יום, אשר תוחלת חייהם הצפויה היא ארוכה יחסית (10 שנים ויותר), עשויים להרוויח מנורמוגליקמיה. על כן, עבורם, יעדי האיזון המומלצים, אינם שונים מהותית מאלה שמקובלים עבור מבוגרים סוכרתיים שאינם קשישים:
א) רמת HbA1c - סביב 7%.
ב) רמת גלוקוז בדם בצום - בין 100 ל-140 מ״ג/ד״ל.
ג) רמת גלוקוז בדם שעתיים לאחר הארוחה - בין 100 ל-160 מ״ג/ד״ל.

II. קשישים סוכרתיים תלויים/זקוקים לתמיכה לצורך תפקודם הרגיל ביום יום, אשר תוחלת חייהם הצפויה הנה קצרה יחסית, מועמדים לטיפול שמטרתו העיקרית, הימנעות ממצבי היפרגליקמיה קיצוניים ותסמיניהם. על כן, עבורם, יעדי האיזון המומלצים גמישים יותר:
א) רמת HbA1c בין 7%-8.5%.
ב) רמת גלוקוז בדם בצום - בין 100 ל-160 מ״ג/ד״ל.
ג) רמת גלוקוז בדם שעתיים לאחר הארוחה - בין 100-200 מ״ג/ד״ל.

בטרם אנו ניגשים להמליץ על הטיפול הדרוש, חובה עלינו לקבוע את יעדי האיזון הרצויים למטופל שלנו, ולהתאימם אישית וספציפית לו. רצוי מאד לקבוע קביעה זו במשותף עם המטופל ו/או בני משפחתו או מטפליו. כדאי גם להסביר היטב מדוע נקבעו אצלו היעדים שנבחרו.

היפוגליקמיה מסוכנת יותר בקשישים

היפוגליקמיה בקרב קשישים סוכרתיים, מהווה בעיה בריאותית אשר שכיחותה והיארעותה אינן מוערכות כראוי (underestimated) וכרוכה בתחלואה קשה ואף בתמותה משמעותיות. היפוגליקמיה על רקע שימוש באינסולין ו/או בתרופות היפוגליקמיות פומיות (מרביתן ממשפחת הסולפוניליאוריאה), נמצאה כגורם לכ-25% מהאשפוזים הדחופים בקרב קשישים.
חלק מהתסמינים של היפוגליקמיה בקרב קשישים מדמים אירועים מוחיים או קרדיווסקולריים, דבר שעלול לבלבל את המטפלים ולהוביל לאבחון מוטעה של אירוע מוחי או לבבי, ולמנוע בכך את מתן הטיפול ההולם.
ארבעה תהליכים, המתרחשים בעת ובעונה אחת ובשכיחות עולה, מחמירים את הסיכוי, את הסיכון ואת היקף בעיית

הקשישים הסוכרתיים, העלולים ללקות בהיפוגליקמיה. ואלו הם:
1. שכיחות עולה של סוכרת מסוג 2.
2. הארכת תוחלת החיים.
3. עלייה במספר חולי הסוכרת הקשישים המפתחים אי-ספיקת כליות, וכאלה הלוקים בפגיעה בתפקוד הכלייתי.
4. השאיפה לאיזון מדוקדק.
5. המלצה להתחלת טיפול באינסולין מוקדם יותר.

משמעותם של תהליכים אלה היא שככל שהזמן יחלוף יהיו יותר קשישים סוכרתיים, כאשר שיעור המטופלים באינסולין גם הוא ילך ויגדל. על כן, אנו צופים כי היפוגליקמיה בקרב קשישים תמשיך ותהווה בעיה רפואית מהמעלה הראשונה. קשישים פגיעים יותר מצעירים מהתקפי היפוגליקמיה, גם סוכרתיים וגם לא סוכרתיים. הסיבות השונות לכך: פינוי האינסולין מופרע ואיטי יותר בקרב קשישים. מערכת ההורמונים ה-counter-regulatory, ובמיוחד התגובה של הגלוקגון לייצור גלוקוז בכבד, משובשת ואיטית יותר בקרב קשישים, עם ובלי סוכרת. גלוקגון ואפינפרין מופרשים כתגובה להיפוגליקמיה בצעירים כאשר ערכים של גלוקוז בדם הם סביב 60 מ"ג/ד"ל ואילו בקשישים ב-50 מ"ג/ד"ל. על כן, הסף הגליקמי בו מתחילים להתפתח תסמיני ההיפוגליקמיה, יורד עם הגיל. בצעירים, תסמינים אלה מתחילים להופיע כאשר רמת הגלוקוז בדם גבוהה בכ-18 מג/ד"ל מהרמה בה התפקודים הקוגניטיביים מתחילים להינזק. על כן, יש לצעירים מספיק זמן התרעה על מנת לטפל בעצמם, בטרם מופיעים תסמיניה הקשים של הנוירו-גליקופניה. לעומת זאת, בקשישים, ספים אלה קרובים ואף סמוכים יותר זה לזה ועלולים להופיע ביחד, בו זמנית, דבר שמשבש את היכולת לחוש ולהיעזר בתסמינים המבשרים היפוגליקמיה. מצב זה עלול לפגוע ביכולת הטיפול העצמי של הקשיש הסוכרתי ולגרום לכך שהיפוגליקמיה קלה תהפוך לחמורה ומסכנת חיים.

גורמי סיכון להיפוגליקמיה בקרב קשישים, בהם יש להתחשב בטרם מחליטים על טיפול תרופתי בסוכרת, הם: גיל, תפקוד כלייתי, תזונה דלה, משך סוכרת מעל 10 שנים, ריבוי תרופות, שתיית אלכוהול ומחלות אינטר-קורנטיות.

התרופות האנטי-דיאבטיות העיקריות העלולות לגרום להיפוגליקמיה, הן: אינסולין אקזוגני ותרופות הגורמות להפרשה אנדוגנית של אינסולין, סולפנילאוריאה וגלינידים.

לכל סוגי האינסולין קיים פוטנציאל היפוגליקמי אולם האנלוגים החדישים, הן המהירים (הומלוג, נובוראפיד ואפידרה) והן הבזאליים (לנטוס ולבמיר), גורמים לפחות אירועי היפוגליקמיה, בהשוואה לאינסולין Regular ול-NPH ועל כן, מומלץ להעדיף את האנלוגים בקרב קשישים. תכשירי אינסולין ארוכי טווח וללא ערך שיא, חדישים כגון Tregludek הראו הפחתה משמעותית נוספת באירועי היפוגליקמיה לילית בקרב קשישים.

החשש מפני היפוגליקמיה אינו מהווה טיעון לאי-מתן טיפול באינסולין עבור קשיש הזקוק לו. יחד עם זאת, שיקולי בחירת המועמד לטיפול זה, חייבים לכלול וידוי הבנת הטיפול והסיכון הכרוך בו, יכולת ניטור גלוקוז ביתי, יכולת מניעת היפוגליקמיה ויכולת טיפול בה.

על מנת להימנע מהיפוגליקמיה בקשישים מומלץ: לאתר את הקשישים עם גורמי סיכון; להימנע (עד כמה שהדבר ניתן), מטיפול בסולפונילאוריאה, במיוחד ארוכי הטווח, כגון גלובנקלמיד; להתחשב בפעולת הגומלין של תרופות נלוות נוספות; לשקול טיפול תרופתי שאינו גורם להיפוגליקמיה; לחנך את החולים, בני משפחותיהם והצוות המטפל, בהקשר לאפשרות של היפוגליקמיה והדרכים לטיפול בה.

טיפול פומי אנטי-דיאבטי

ניתן לחלק את הטיפול התרופתי הפומי העומד לרשותנו לשני סוגים: תרופות אנטי-היפרגליקמיות ותרופות היפוגליקמיות.

1. תרופות אנטי-היפרגליקמיות: מתאפיינות בעובדה שהן מונעות את העלייה החריגה של רמת הגלוקוז בדם ומפסיקות לפעול כאשר זו התנרמלה. יש להן סף תחתון, אשר לרוב אינן עוברות אותו. על כן הסיכוי שלהן לגרום להיפוגליקמיה בלתי רצויה, כאשר הן ניתנות לבדן, נמוך ונדיר.

א) ביגואנידים: מטפורמין, (גלוקופג'/גלוקומין), היא הנציגה היחידה מקבוצה זו, הנמצאת בשימוש נרחב והמומלצת כקו ראשון במרבית קווי ההנחיה עבור חולי סוכרת מסוג 2. מדובר בתרופה בטוחה ויעילה המורידה הן את התנגודת לאינסולין והן את הייצור המיותר של גלוקוז בכבד, המאפיינים סוכרת מסוג 2. קיימת הסכמה רחבה לגבי יתרונותיה על פני תרופות פומיות אחרות, המתבטאים גם בשמירה על משקל הגוף, בהגנה קרדיווסקולרית ואולי גם במניעת ממאירות. תופעת הלוואי השכיחה ביותר, אשר מופיעה בעד כ-20% מהמטופלים, עלולה להופיע במערכת העיכול (שלשול, בחילה, כאב בטן וכדומה). תופעת לוואי נוספת, אומנם נדירה יותר, חמצת לאקטית, עלולה להיות קטלנית. האפשרות של התפתחות חמצת קשה, על רקע טיפול במטפורמין, מונעת מסוכרתיים רבים הלוקים בגורמי סיכון לחמצת, ובעיקר,

הלוקים באי-ספיקת כליות, להנות מנטילתה, ומצמצת משמעותית, את יכולתנו להשתמש בה, בעיקר בקשישים.
כל כן, בקשישים במיוחד יש להעריך את התפקוד הכלייתי על פי חישוב eGFR ולא על פי ערך הקריאטינין בלבד ולא להמליץ על טיפול זה כאשר הערך המתקבל הוא נמוך מ-30 מ"ל לדקה.
ב) מעכבי האנזים אלפא-גלוקוזידאז: אקרבוז היא הנציגה היחידה הנמצאת בשימוש בישראל. היא בעלת פרופיל בטיחותי גבוה ועשויה להוריד A1c בכ-0.8%.
תופעת הלוואי השכיחה ביותר מתבטאת במערכת העיכול, בגזים, כאב בטן ושלשול. (עשויה לסייע לקשישים סוכרתיים עם עצירות קשה).
ג) תיאזולידינדיוניים: הרוזיגליטאזון (אבנדיה) והפיוגליטאזון (אקטוס), יעילות מבחינת יכולתן להוריד את רמות הגלוקוז בדם, אולם עלולות לגרום לעלייה משמעותית ובלתי רצויה במשקל הגוף ולאגירת נוזלים, ועל כן, אין לטפל בתרופות אלו באנשים עם אי-ספיקת לב ובצקות או צבירת נוזלים מכל סיבה. תופעות לוואי נוספות הן: בצקת במקולה, שברים בעצמות הקצרות ובעיקר בנשים ואנמיה. מחקרים אשר הראו עלייה בתחלואה קרדיווסקולרית עם אבנדיה והעלו סימני שאלה לגבי סיכון התפתחות סרטן בשלפוחית השתן עם אקטוס, גרמו לירידה משמעותית בשימושן עד לכלל הורדתן מהמדפים במדינות רבות.
ד) מעכבי האנזים DPP-4 – גליפטינים: סיטא-גליפטין, (ג'נוביה), וילדא-גליפטין, (גאלבוס), סאקסא-גליפטין, (אונגלייזה) ולינגליפטין (טרדג'נטה), הן הנציגות של קבוצת תרופות חדישה זו בישראל. יעילותן בהורדת רמת גלוקוז מגיעה עד לכ-A1c 0.8% ועולה ככל שערך ה-HbA1c הבסיסי גבוה יותר. לתרופות אלו פרופיל בטיחותי גבוה. תופעות הלוואי המתוארות מטיפול בתרופות אלו הנן נדירות יחסית, (דומות לפלצבו), ומתרכזות בעיקר בזיהומים בדרכי הנשימה העליונות.
בניגוד למרבית התרופות האנטי-דיאבטיות האחרות, בקבוצת תרופות אלו, קיימות עבודות מחקר רצנטיות בהן הוכחו יעילותן ובטיחותן של תרופות אלו בקרב קשישים סוכרתיים. יחד עם זאת, בטיחותן לטווח הארוך, טרם נבדקה.
2. תרופות היפוגליקמיות: מתאפיינות בעובדה שהן מורידות את רמת הגלוקוז בדם, ופועלות בכל ריכוז של גלוקוז בדם. אין להן סף תחתון ועל רקע זה, עלולות להוביל להיפוגליקמיה בלתי רצויה.
א) סולפונילאוראות: גליבנקלאמיד, (גלובן/גליבטיק), גליפיזיד, (גלוקורייט), גלימפריד, (אמריל), הן התרופות הנמצאות בשימוש בישראל. יעילותן מתבטאת בהורדת A1c בכ-1.5%, ואף יותר בחולים חדשים, עם רזרבה לבלבית עדיין מתפקדת. ההיפוגליקמיה העלולה להתפתח משמושן, עלולה להמשך זמן רב, במיוחד עם הגלובן/גליבטיק, ופחות עם גליפיזיד.
ב) גלינידים: הרפגליניד (נובו-נורם), היא הנציגה היחידה של קבוצה זו בישראל. יעילותה מעט פחותה מהקבוצה הקודמת אולם ההיפוגליקמיה משמושה נמשכת זמן יחסית קצר. בנוסף, ניתן לתתה בכל דרגות חומרה של אי ספיקת כליות.

ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' דניאלה יעקובוביץ', ד"ר יוספה בר דיין, היחידה לטיפול בסוכרת, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Standardsof Medical Care in Diabetes – 2012. American Diabetes Association. Diabetes Care. Volume Supplement January 2012. S3-S54.
2. קווי הנחייה לסוכרת מסוג 2 אי"ל ינואר 2010
3. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. NathanDM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, ZinmanB. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1963-72. Erratum in: Diabetes Care. 2006 Nov;49(11):2816-8.
4. 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
5. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention. Alexandria, VA:American Diabetes Association, 2009.
6. Hypoglycaemia in Clinical Diabetes. Second Edition. Edited by Brian M. Frier& Miles Fisher, 2007. John Wiley & Sons, Ltd.
7. Diabetes in Old Age. Edited by Alan J. Sinclair. Third Edition, 2009 John Wiley & Sons, Ltd. Chapter 21; Hypogycaemia, V. McAulay& B. M. Frier, 287-310.
8. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011 Nov 24;365(21):2002-12.
9. Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M and Simonson DC (1988). Effect of glycemic control on glucose counter-regulation during hypo-

glycaemia in NIDDM. Diabetes Care, 21, 1330-8.
10. 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.
11. Frier BM (1992) Hypoglycaemia-how much harm? Hospital Update, 18, 876-84.
12. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. for the DARTS/MEMO Collaboration (2005). Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type2 diabetes: a population-based study. Diabet Med 22, 749-55.
13. UK Hpoglycaemia Study Group (2007). Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia, 50, 1140-7.
14. Hypoglcaemia in elderly diabetic patients. V Lassmann-Vague. Diabetes Metab, 2005; 31: S53-s57
15. תכנית מדדי איכות – משרד הבריאות 2007
16. תכנית מדדי איכות – משרד הבריאות 2010
17. 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 Socirty 2012. (2012 by the American Diabetes Association and the American Geriatrics Society).
18. 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

חשוב לזכור – קווי הנחייה לטיפול בקשיש הסוכרתי

סיכום המלצה לטיפול פומי בקשיש הסוכרתי:

לאור היתרונות והחסרונות של כל התרופות האנטידיאבטיות שהוזכרו כאן, ניתן לסכם כי:

1. מטפורמין היא תרופת הבחירה הראשונה, מותנה בהיעדר התוויות נגד ובאי-הופעת תופעות לוואי.
2. נראה כי מעכבי האנזים DPP-4 הנם בטוחים ויעילים לטיפול בקשישים, ובשל תכונות אלו מתמקמים במקום השני.
3. מעכבי גלוקוזידזות (אקרבוז), במקום השלישי, מותנה בהיעדר תופעות לוואי.
4. פיוגליטזון ("אקטוס"), ובתנאי שאין קונטא-אינדיקציות, מקום רביעי.
5. גלינידים, מקום חמישי.
6. סולפונילאוריאה, רצוי גליפיזיד.

הטיפול באינסולין:

1. כל הקשישים אשר לקו בסוכרת מסוג 1 בצעירותם, חייבים להמשיך לקבל אינסולין גם בזקנתם.
2. כל הקשישים הלוקים בסוכרת מסוג 1 בזקנתם (מצב יחסית נדיר אך קיים), חייבים לקבל אינסולין.
3. לגבי קשישים הלוקים בסוכרת מסוג 2, אשר נזקקו לטיפול באינסולין עוד בצעירותם/בגרותם, בדרך כלל, יזדקקו לו גם בזקנתם.
4. חלק מהקשישים הלוקים בסוכרת מסוג 2 המטופלת תרופתית, עם משך מחלה ארוך, יזדקקו לאינסולין, בדרך כלל כתוספת קבועה לטיפול הפומי וכמנה בזאלית חד יומית.
5. המלצה להתחלת טיפול באינסולין בקשיש מחייבת להתחשב במספר תנאים: האם המטופל ערירי ומתגורר בגפו, או במשפחה או במוסד? האם חש תסמיני היפוגליקמיה? האם תנאי מגוריו מאפשרים לו לקבל גלוקגון במידת הצורך? האם יודע להזריק היטב? האם יש גלוקומטר תקין ומקלוני בדיקה בתוקף ומאוחסנים על פי המלצת היצרן? האם המטופל יודע לעשות שימוש נכון באביזרים אלה? האם הוא מבין את מהות הטיפול? האם מסוגל לבצע טיטרציה, מעלה או מטה, בהתאם לנסיבות?
6. מומלץ לפשט את הטיפול, ולהתחיל בסוג אחד בלבד של אינסולין, רצוי אנלוג בזאלי, בבוקר.
7. בקשישים אשר המנה הבזאלית היומית אינה מספיקה לאזנם כרצוי, רצוי להוסיף אינסולין אנלוג קצר טווח, בארוחה העיקרית או בזו שגורמת להיפרגליקמיה קיצונית. (שיטת "בזאל פלוס"). ניתן גם להשתמש בתערובת מוכנה מראש, פעמיים או שלוש ביום.

מגדר וסוכרת

ד"ר רונית קלמנוביץ-דיקשטין

גברים ונשים שונים בדרך בה הם חווים מחלות, והדבר כולל גם את מחלת הסוכרת. להתייחסות המגדרית יש השלכות ביולוגיות, פיזיולוגיות, פסיכולוגיות וחברתיות המתבטאות בתפישה שונה של המחלה על ידי המטופלת ו/או החברה. באבחון, מניעה וטיפול עלינו להכיר בהבדלים אלה. ברוב המחקרים אבחון, טיפול וסיבוכים נבדקו בגברים ואם נכללו נשים, לא נערכו השוואות בין המגדרים[1]. בהנחיות של ארגונים גדולים כדוגמת ה-American Diabetes Association ההתייחסות המגדרית מצומצמת, אך בפועל יש רמזים לצורך בהתייחסות מגדרית. סוגיה זו העסיקה בשנים אחרונות גם את קובעי המדיניות העולמיים בנושא סוכרת. ה-International Diabetes Federation פרסם נייר עמדה עם הצעה לתכנית שתאסוף נתונים, תעורר מודעות, תתמוך בפעילויות מגדריות ותעודד נשים למניעה וטיפול בסוכרת[2].

סקירה זו תעסוק בחלק מההבדלים בין נשים סוכרתיות לגברים סוכרתיים. הסקירה תתייחס לאבחון, פתופיזיולוגיה, טיפול, סיבוכים עם דגש על תחלואה הקרדיווסקולרית סרטן, ואספקטים נפשיים בסוכרת.

שכיחות

באוכלוסיות רבות סוכרת שכיחה יותר בגברים מאשר בנשים, בעיקר בגילאים 40-59[3].

אבחנה

מספר עבודות הצביעו על שכיחות נמוכה יותר של Impaired fasting glucose וגבוהה יותר של Impaired glucose tolerance בנשים מאשר בגברים, 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 הברור עם העמסת סוכר של 75 גרם או באמצעות בדיקת HbA1c[1,4].

פתופיזיולוגיה של סוכרת

הורמוני מין – חלק מההבדלים במהלך הסוכרת מיוחסים להשפעה של הורמוני המין וחלבונים קושרי הורמוני המין[1,4].

- לטסטוסטרון אפקט מגן נגד סוכרת בגברים ורמות נמוכות מעלות סיכון להתפתחות סוכרת. בנשים רמה גבוהה מעלה סיכון לסוכרת.
- קיימים מספר רצפטורים לאסטרוגן. רצפטור אלפא משפיע לטובה על רמת הסוכר ולביתא אפקט הפוך. היחס בין הרצפטורים קובע את התנגודת לאינסולין. חלוקה זו נקבעת, בין היתר, לפי כמות וסוג רקמת השומן.
- ברקמת שומן ויסרלית (ולא בתת עורית) יש ביטוי יתר של רצפטורים אנדרוגנים.
- החלוקה של סוגי רקמת השומן לוויסרלית ולתת-עורית מווסתת גם על ידי הורמוני מין.

דלקת – בנשים יש יותר עדות לתהליך פרו-דלקתי. השמנה בטנית יוצרת ציטוקינים פרו-דלקתיים[1,4].

השמנה/תנגודת לאינסולין – גברים לוקים בסוכרת ב-BMI (Body Mass Index) נמוך יותר מאשר נשים. במחקר בסקוטלנד בו השתתפו כ-50,000 גברים ו-43,000 נשים עם סוכרת שאובחנה בשנה האחרונה, היה לגברים BMI ממוצע של 31.83 ק"ג/מ' בריבוע, ולנשים 33.69 ק"ג/מ' בריבוע. כלומר, באותו משקל הסיכון להתפתחות סוכרת אצל גברים גבוה יותר מנשים. הבדל זה הולך ונעלם עם העלייה בגיל[3].

הטיפול במחלת הסוכרת

- **פעילות גופנית** – מספר עבודות הוכיחו יעילות ספציפית של פעילות גופנית בנשים, במניעת סוכרת ובמניעת סיבוכים קרדיווסקולריים בחולות עם סוכרת. בנשים סוכרתיות שהתמידו 4 שעות בשבוע לפחות של פעילות בדרגה בינונית או

גבוהה ירד הסיכון למחלות קרדיווסקולריות (Cardiovascular Diseases) CVD ב-40%. במחקר קהילתי של Women's health initiative (מתוכן 3% סוכרתיות), שעה של הליכה בשבוע הייתה קשורה בהורדת הסיכון ל-CVD. במעקב אחר 87,000 נשים ללא סוכרת בגילאים 59-34, נמצא שלאחר 8 שנים, באלו שהתעמלו הסיכון היחסי להתפתחות סוכרת ירד ל-0.67[1]. למרות זאת ייתכן ובפועל, נשים משתתפות פחות מגברים בפעילות בילוי הכוללת אימון גופני[5].

• **תרופות** – אין עבודות גדולות המראות השפעה שונה של אותה תרופה על שני המגדרים ולכן אין בינתיים טיפול מגדרי לסוכרת. מבחינת בטיחות, תרופות ממשפחת הגליתזונים - שבין השאר משרים הפיכת אוסטאובלסטים לאדיפוציטים, הפחתת אוסטאוגנזה ויצירת עצם, מעלים סיכון לשברים בנשים בלבד[6]. כמו כן, נמצאות בפיתוח מתקדם ואף אושרו באירופה תרופות מקבוצת מעכבי ה-SGLT 2 שמנגנון הפעולה ופרופיל תופעות הלוואי שלהם (הפרשת גלוקוז בשתן ולכן סיכון מוגבר לזיהומים בשתן ובאזור הגניטלי) יתאים יותר לגברים ופחות לנשים. ייתכן שבעתיד יוכנסו תרופות "יותר מגדריות" המבוססות על מנגנונים ייחודיים כמו דלקת. בעידן הרפואה מותאמת אישית - ברור, כי זה אחד הנושאים שיש לחקרם[6].

• **איזון** – מספר עבודות מראות כי איזון הסוכרת טוב יותר בגברים. מחקר רוחב שכלל 3,849 חולי סוכרת (עם וללא CVD) הראה כי פחות נשים מגברים השיגו יעד איזון של HbA1c מתחת ל-7%. כמו כן דווח שבנשים, היפרגליקמיה אחרי ארוחה מהווה פרוגנוזה גרועה יותר מאותה עלייה בגברים[7].

סוכרת ומחלה קרדיווסקולרית

שכיחות/אפידמיולוגיה

CVD הן הסיבה העיקרית לתחלואה ותמותה בקרב סוכרתיים.

הבדלים מגדריים בהגברת הסיכון לתחלואה CVD בסוכרתיים:

על פי מטא-אנליזה שפורסמה ב-2010, בהשוואה בין אוכלוסיות עם סוכרת לאוכלוסיות ללא סוכרת, ה-HR (Hazard Ratio) להתפתחות של CVD בנשים סוכרתיות לעומת לנשים ללא סוכרת היה פי 2.59, בעוד שבגברים ההשוואה בין שתי הקבוצות הצביעה על ערך מקביל של פי 1.89. כלומר סוכרת מהווה גורם סיכון להתפתחות מחלות CVD וגורם זה משמעותי יותר בנשים[3].

הבדלים מגדריים בפרוגנוזה בחולי סוכרת עם CVD:

• **תמותה** – בשנים האחרונות פורסמו עבודות עם מידע סותר לגבי תמותת נשים סוכרתיות מ-CVD. יש המראות עלייה כללית בתמותת נשים בניגוד לגברים - לפי סקירה של האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי, CVD כסיבה לתמותה עלתה בנשים מ-30% ב-1997 ל-54% ב-2009[8]. יש עבודות המראות ירידה בתמותה מ-CVD באוכלוסייה הכללית ובגברים חולי הסוכרת אך לא בנשים הסוכרתיות: מחקר משווה בין דיווחי תמותה בשלושה סקרים של ה-National Health and Nutrition Examination Survey, עקב אחר משתתפים בגילאים 35 עד 74 עם וללא סוכרת. מקבצי השאלונים היו בין השנים 1971-1975, 1976-1980, 1988-1994 ותמותה נבדקה ב-1986, 1992 ו-2000 בהתאמה. בגברים הסוכרתיים נמצאה ירידה בקצב תמותה שנתי של 18.2 מקרי תמותה שנתיים ל-1000 איש (מ-42.6 ל-24.4 בשנים 1971-1986) וגם ירידה בתמותה על רקע CVD (מ-26.4 ל-12.8), בנשים הסוכרתיות לא הייתה ירידה בתמותה מכל סיבה או CVD, באותם מקבצי שנים, וההבדל בתמותה מכל סיבה בין נשים סוכרתיות ולא סוכרתיות הכפיל עצמו מ-8.3 ל-18.2 מקרי מוות שנתיים ל-1,000 איש. כלומר עבודה זו הראתה ירידה בתמותה בקרב גברים סוכרתיים ולא בנשים סוכרתיות ועלייה בהבדל בתמותה בין נשים עם וללא סוכרת[9]. מחקר נוסף שהתבסס על נתונים מה-Framingham heart study וה-Framingham offspring study עם מעקב של 20 שנה (משנות ה-70), בדק את התמותה בנשים וגברים עם מחלת לב כלילית (Coronary Heart disease - CHD) והקשר להמצאות סוכרת. ממעקב אחר 2,494 גברים ו-2,749 נשים: 134 גברים ו-95 נשים עם סוכרת, 222 גברים ו-129 נשים עם CHD. בגברים, ה-Adjusted hazard ratios לתמותה מ-CHD היו 2.1 לגברים עם סוכרת בלבד לעומת 4.2 בגברים עם CHD בלבד, בהשוואה לגברים ללא סוכרת וללא CHD. בנשים, הסיכון לתמותה מ-CHD היה 3.8 בנשים סוכרתיות לעומת 1.9 בנשים עם CHD בעבר ללא סוכרת, ביחס לנשים ללא סוכרת וללא-CHD[10]. מטא-אנליזה שכללה 37 מחקרים הראתה כי בנשים עם סוכרת נצפתה עלייה של 50% בתמותה על רקע CVD בהשוואה לגברים[4]. במעקב בין 18 שנים בפינלנד אחרי 1,373 אנשים ללא סוכרת (638 גברים ו-735 נשים) ו-1,059 חולי סוכרת (581 גברים ו-478 נשים) נבדקה תמותה מ-CVD ו-CHD. בהשוואה בין סוכרתיים ללא אוטם בעבר ואנשים ללא סוכרת אך עם אוטם בעבר, הסיכון היחסי לתמותה מ-CHD היה 0.9 בגברים לעומת 1.9 בנשים. כאשר הרחיבו את ההשוואה לסוכרתיים לעומת אנשים עם עדות ל-CHD (ולא רק אוטם) וללא סוכרת, הסיכון היחסי עלה בגברים הסוכרתיים ל-1.5 ובנשים ל-3.5[7,11,12].

תמותה אחרי אוטם לבבי נמצאה גם כן גבוהה יותר בנשים מגברים. לדוגמה: התמותה 28 יום לאחר אשפוז בשל אוטם לבבי בנשים סוכרתיות הייתה 22% לעומת 14% בגברים סוכרתיים, וכעבור שנתיים 28.9% לעומת 19.6%[1].

יש לציין כי גם ללא סוכרת, הפרוגנוזה בנשים אחרי מאורע קרדיאלי ראשוני גרועה יותר מאשר זו של גברים. יש עבודות שהראו כי אחרי אוטם לבבי ראשון 26% מהנשים ו-19% מהגברים בגיל 45 ומעלה ימותו בתוך שנה, ו-47% ו-36% (בהתאמה) תוך 5 שנים. בנוסף ב-5 שנים אחרי אוטם 18% מהנשים ו-8% מהגברים בגילאי 64-45 יפתחו אי ספיקת לב[13].

• **תחלואה** – דווח כי נשים סוכרתיות חוות תחלואה גבוהה יותר כתוצאה מ-CVD לעומת גברים ונשים ללא סוכרת. לדוגמה, בין הגילאים 79-65 לנשים סוכרתיות סיכון כפול למגבלה תפקודית משמעותית בהשוואה ללא סוכרתיות, וכן יותר סיכון להתפתחות אי ספיקת לב ביחס לגברים, וסיכון מוגבר פי 4 להתפתחות אי ספיקת לב אחרי אוטם לעומת נשים ללא סוכרת (בגברים הסיכון עולה רק פי 2)[1].

הסכנות שתוארו לעיל בנשים, נמצאו גם בסקר שנערך בארץ: בסקר ה-ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey) מ-2008 דווח על שוני בגורמי הסיכון השכיחים למאורע איסכמי חריף: בנשים סוכרת ויתר לחץ דם בעוד שבגברים היו אלה היסטוריה של CHD ועישון[14].

האם סוכרת היא cardiac heart disease equivalent ב-2 המינים?

סוגיה זו נבדקה במחקר RUTH (the raloxifene use for the international study of postmenopausal women with heart trial) שפורסם ב-2013. מטרת המחקר הייתה לבדוק אם רלוקסיפן (מודולטור סלקטיבי לרצפטור לאסטרוגן) מונע אירועים קרדיווסקולריים. במחקר הכללי השתתפו - 10,101 נשים פוסטמנופאוזליות, שקיבלו רלוקסיפן או פלצבו. אחרי 5.6 שנים נמצא כי התרופה אינה מגנה מפני מאורעות קרדיאליים או קרדיווסקולריים. מחקר יוצא ממחקר גדול זה, בדק את התוצאות ה-CVD בין הקבוצה של נשים עם סוכרת ללא CHD בעבר (3,672 נשים) ונשים ללא סוכרת עם CHD בעבר (3,265 נשים). הגיל הממצע היה 67.5 שנים. התוצאות הראו כי לסוכרתיות סיכון מוגבר למוות מכל סיבה. הסיכון לחלות ב-CHD ו-CVD היה נמוך לעומת אלו עם מחלה קורנרית קיימת אך הסיכון ל-CHD פטאלי (0.85), מחלה CVD פטאלית (0.99) ומוות מכל סיבה (1.18) היה זהה. אחד ההסברים שהציעו המחברים לאחוזי התמותה הדומים, הוא שכאשר המחלה הווסקולרית מתבטאת קלינית בסוכרתיות, היא כבר קשה יותר מבחינה פתופיזיולוגית. בעוד שנשים עם CHD מודעות לסימפטומים של CHD, נשים סוכרתיות ללא מחלה בעבר אינן מודעות להן. יתרונות המחקר הוא שמדובר במחקר גדול. חסרונותיו: טיפול שונה באוכלוסיות שנבדקו למשל סטטינים הומלצו לכל מי שלקתה ב-CHD, אך לא בסוכרת. אין מידע על משך המחלות הנלוות[15].

Lee וחבריו פרסמו ב-Diabetes and Metabolism מטא-אנליזה 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 HR 1.02, ואפילו תמותה מ-CVD או מ-CHD הייתה נמוכה בגברים עם הסוכרת לעומת אלו עם מחלת CVD ידועה. לעומת זאת בנשים, התמותה הכללית בנשים עם סוכרת הייתה גבוהה בהשוואה לכאלו עם CVD קודמת ללא סוכרת-HR 1.25, וכן נמצאה יותר תמותה מ-CHD ומ-CVD.

בדיון ציינו המחברים את הבעייתיות במיעוט המחקרים שבדקו סוגיה מגדרית, מה שמגביל הסקת מסקנות חד משמעיות. אולם אין להתעלם מעדויות המראות שבנשים עם CVD התמותה גבוהה יותר עם סוכרת לעומת בנשים עם CVD ידועה ללא סוכרת. במאמר סיפקו המחברים מספר הסברים - ביולוגיים וחברתיים - להבדלים אלו:

ביולוגים – נשים סוכרתיות מועדות יותר למחלות כלי דם קטנים, ובנשים עם סוכרת הפגיעה מפרופיל שומנים אטרוגני ולחץ דם גורמת לנזק בשריר הלב עוד לפני התקף הלב הראשוני (ראו פירוט בהמשך).

חברתיים – ייתכן שלנשים מוטיבציה פחותה במניעה ראשונית, או פחות גישה לתוכניות למניעה ראשונית. (שינוי הרגלי תזונה, הפסקת עישון). ייתכן שרק המאורע הווסקולרי הראשון מעודד תכנית למניעה שניונית[16].

הבדל מגדרי בפתופיזיולוגיה של CVD

ההסברים להבדלים הנ"ל יכולים להיות בשל מנגנונים פתופיזיולוגים עם משמעות שונה בין המגדרים, לדוגמה השפעה שונה של סוכר על כלי הדם, מימד הדלקת הכרונית, הבדלים בתפקוד האנדותל ומצב פרוטרומבוטי - כולם לרעת הנשים[4,17]. יתכן שבנשים סוכרתיות קיימת השפעה מהותית יותר של המחלה המיקרווסקולרית ונוירופתיה אוטונומית על התפקוד הלבבי[9]. בנוסף, קיים הבדל בביולוגיה של הטסיות ובתגובה לנוגדי טסיות: הבסיס למאורעות קורונרים חריפים הוא תהליך יצירת הטרומבוס, ושלב עיקרי בהתפתחותו הוא אגרגצית הטסיות. סיכון מוגבר קיים ככל שיש יותר עדות לראקטיביות של הטסיות, מה שנמצא בשכיחות גבוהה יותר בנשים מאשר בגברים, גם ללא סוכרת[6].

שוני באבחון וטיפול במחלה הקרדיווסקולרית (גם ללא קשר לסוכרת)

• **הסימנים והסימפטומים** של CVD שונים בין נשים וגברים ולרוב אינם מזוהים על ידי המטופלות ורופאיהן[11]. בנשים הסימן המקדים השכיח לאוטם לבבי הוא עייפות, אחריו - תלונות על בעיות שינה, בעיות עיכול וחרדה. רק שליש מהנשים מדווחות על אי נוחות בחזה[13].

• **הערכת סיכון** – לנשים סיכוי נמוך יותר לביצוע אק"ג ב-10 דק' הראשונות לאשפוז (25.2% לעומת 29.3% בגברים) ולבדיקה על-ידי קרדיולוג במהלך האשפוז (53.4% לעומת 63.4% בגברים)[18]. הבדיקות הלא פולשניות לאבחון כדוגמת בדיקת מאמץ פחות ספציפיות מגברים[11].

• **טיפול מונע** – במחקר לאומי בארה"ב נבדקה המודעות וההיצמדות של רופאים להנחיות של תכניות מניעה של CVD. 500 רופאים ענו על שאלון ממוחשב שדימה חולים שונים. הודגם שרופאים שייכו יותר נשים עם סיכון בינוני להנחיות של סיכון נמוך מאשר גברים עם אותם נתונים, ולכן נשים קיבלו פחות המלצות מניעתיות מגברים כמו טיפול להורדת שומנים (54% לעומת 67%) ואספירין (77% לעומת 91%)[17,18,19]. ישנן עבודות נוספות שהראו כי נשים מקבלות פחות טיפול מונע[13].

• **טיפול אקוטי** – גם בזמן אירוע קורונרי חריף - נשים מטופלות באופן פחות אגרסיבי מגברים[4].

• **טיפול כרוני** – גם אחרי מאורע קורונרי, פחות נשים נשלחות או משתתפות בתוכניות שיקום לבבי[20].

• **תגובה לטיפול** – ייתכן שקיים הבדל גם בתגובה לאותו טיפול. למשל טיפול בנשים אסימפטומטיות עם דיספונקציה של חדר שמאל כמקובל בגברים, לא הראה ירידה בתמותה אצל נשים בעוד שבגברים כן[1].

טיפול נוגד אגרגציה של טסיות: בנשים יש יותר היפראקטיביצציה של טסיות עם טיפול באספירין. מחקרים שונים הראו תגובות שונות לטיפול אנטיאגרגנטי בין המינים. במטא-אנליזה על חולי סוכרת ללא מחלה קרדיווסקולרית ידועה, אספירין הוריד משמעותית סיכון לאוטם לבבי בגברים אבל לא בנשים. לכן יש הטוענים כי אין להמליץ על אספירין כטיפול גורף לנשים למניעה ראשונית, אלא עם יש גורמי סיכון נוספים[6,20].

השפעה שונה של גורמי סיכון

לחלק מגורמי הסיכון השפעה מזיקה יותר בנשים מאשר בגברים[1,4]. לעתים הסיכון לתמותה גבוה יותר בנשים ביחס לגברים בהינתן אותם גורמי סיכון (ללא קשר להמצאות סוכרת)[18]. להלן התייחסות לגורמי הסיכון העיקריים:

• **יתר לחץ דם (יל"ד)** – שכיח יותר בנשים סוכרתיות לעומת גברים סוכרתיים[1]. בנשים כל עלייה של 10 מ"מ כספית בלחץ דם סיסטולי קשורה בעלייה של 30% ב-CVD לעומת 14% גברים[1]. לנשים ללא סוכרת ערכי לחץ דם נמוכים יותר מגברים: הסוכרת מבטלת את האפקט המגן שיש בפני יל"ד[7]. מבחינה פיזיולוגית, חלק מהגנים הקשורים בוויסות לחץ דם נמצאים על כרומוזום X. ייתכן גם כי לתרופות השפעה מגדרית, אך הדבר טרם הוכח[7,17,18].

• **השמנה** – שכיחה יותר בנשים מגברים, וכן הקשר בין השמנה בטנית ו-CHD גבוה יותר בנשים. לנשים עם השמנה סיכון גבוה יותר להתפתחות סוכרת מגברים עם השמנה. במקרה זה קל יותר למנוע מאשר לטפל. העלייה במשקל נובעת מירידה בפעילות הגופנית ועלייה בצריכת אנרגיה (אוכל מוכן, שתיה ממותקת וכד'). הודגם כי נשים חיות יותר אורח חיים סדנטרי מגברים ומוסיפות כל שנה כ-0.5-0.7 ק"ג למשקלן. הפעילות הפיסית בשעות הפנאי יורדת באופן משמעותי במהלך החיים של נשים, בין היתר בשל לידות וגידול משפחה. כדאי לציין כי במניעה וטיפול - לנשים יכולת השפעה על הרגלי חיים של המשפחה[21]. באבחון "השמנה" בנשים ייתכן ש-BMI אינה הבדיקה המשקפת סיכון: מחקר שוודי שעקב במשך 10 שנים על 50,000 נשים, מצא שהיקף מותניים או יחס הקף מותניים לירכיים היה קשור יותר לסיכון ל-CHD. נשים עם השמנה בטנית אך BMI תקין היו בסיכון גבוה של 36.3/100,000 ל-CHD לעומת נשים עם BMI גבוה מעל 24 אבל מעט השמנה בטנית, שלהן היה סיכון נמוך יותר ל-CHD 24.4/100,000[18].

• **דיסליפידמיה** – ייתכן שמשמעותית יותר בנשים מאשר בגברים, במיוחד בסוכרתיים.

• **היפרטריגליצרידמיה-מטא-אנליזה** על 17 מחקרים, שכללו 46,000 גברים ו-11,000 נשים, הראתה כי רמה גבוהה של טריגליצרידים (TG) מעלה סיכון ל-CVD ב-76% בנשים לעומת 32% בגברים. אחרי התאמה לגורמים נוספים ההבדל היה 37% לעומת 14%[17,18].

היפרטריגליצרידמיה הינה גם גורם סיכון להתפתחות סוכרת. מחקר שנכללו בו 2,523 מבוגרים הראה כי הסיכון היחסי להתפתחות סוכרת מסוג 2 באלו בהם רמת ה-TG באחוזון ה-90 של הנורמה (מעל 202 מג% בנשים, ו-334 מג % בגברים) היתה גבוהה יותר בנשים לעומת גברי, (סיכון של 4.4 בנשים לעומת 2.8 בגברים). היפרטריגליצרידמיה קשורה בסטרס תעסוקתית ובהרגלי חיים - 2 גורמי סיכון הניתנים לטיפול[5].

• **LDL Cholesterol** - עד למנופאוזה רמתו נמוכה בנשים, לאחר מכן יש עלייה ברמה ושינוי במבנה החלקיקים לצורה

אטרוגנית יותר. מחקרים מראים כי גם בנשים הורדת רמות ה-LDL כולסטרול משפרת שרידות[17].

• **HDL cholesterol** - השינוי העיקרי אחרי מנופאוזה הוא במבנה החלקיק, מחלקיקים גדולים, החלקיק הופך ליותר צפוף עם פחות סגולות של הגנה. ה-UKPDS הראה תמותה גבוהה פי 4 באותו ערך של HDL בנשים סוכרתיות לעומת לא סוכרתיות ולא היה הבדל כזה בגברים[17].

* **השפעת הסוכרת** – מחקר איטלקי בדק את הקשר בין ערכי סוכר ופרופיל שומנים ביחס למגדר. המחקר בוצע על 1,091 חולים (478 גברים ו-613 נשים) שעברו בדיקת העמסת סוכר, ולפיה הנבדקים חולקו לשלוש קבוצות: א. סבילות נורמאלית לגלוקוז- 54%, ב. טרום סוכרת- 36.5% ג. סוכרת - 9.5%. לכל מטופל נבדקו מדדי השמנה ופרופיל שומנים כולל A-I Apo lipoprotein (Apo) ו-Apo B וחושב היחס ביניהם (Apo b מייצג פוטנציאל אטרוגני, ו-Apo A - החלקיק העיקרי הקשור ב-HDL). לא היה הבדל משמעותי בחלוקת המינים בין הקטגוריות של סוכר. בנשים ערך הסוכר שעתיים אחרי העמסה היה באופן משמעותי גבוה יותר מגברים בקבוצת הבריאים וטרום סוכרת. בבריאים - Apo B ,TG ו-apo A :apoB, היו גבוהים יותר בגברים לעומת נשים יחד עם רמות נמוכות של HDL ו-Apo A. גם בטרום סוכרתיים, Apo A: apo b היה גבוה יותר ו-HDL נמוך יותר באופן משמעותי בגברים לעומת נשים. אבל בסוכרת רק HDL באופן משמעותי היה נמוך יותר בגברים לעומת נשים. בהתחשב בציר הגלוקוז- גברים אופיינו בירידה פרוגרסיבית ב-APO A ונשים בעלייה פרוגרסיבית ב-TG. בגברים שיעור החולים עם הדיספליפדמיה האטרוגנית לא השתנה בין קבוצות הסוכר, בנשים שיעור החולות עם דיסליפידמיה אטרוגנית עלה עם התקדמות האבנורמליות בסוכר. רק בקבוצת הסוכרת, השיעור היה גבוה יותר בנשים לעומת גברים. המסקנות של המחקר - לאישה ההופכת לסוכרתית נוסף סיכון קרדיווסקולרי בגלל פגיעה בפרופיל השומנים. גם המדד של אטרוגניות apo B :apo A החמיר בנשים עם ההתדרדרות בהומוסטסיס של הגלוקוז[22].

חוסר איזון/תת טיפול בגורמי הסיכון

עבודות במדינות מערביות ומתפתחות הראו כי לנשים עם CVD סיכוי נמוך יותר להגיע ליעדי איזון מטבולי (HBA1c LDL כולסטרול, ול"ד סיסטולי) בהשוואה לגברים[23,24]. הסיבות יכולות להיות תת טיפול, השפעה חלשה יותר של הטיפול או אספקטים פסיכולוגים בהיענות לטיפול[10]. דווח כי נשים באופן כללי וכן נשים סוכרתיות, מקבלות פחות טיפול מונע (כדוגמת אספירין) וטיפול פחות אגרסיבי להגעה ליעדי איזון כדוגמת לחץ דם 130/80 מ"מ כספית ומטה, LDL מתחת 70 מג' לד"ל, ו-HbA1c מתחת ל-7%[9,17].

במחקר אוסטרי נבדקה שונות מגדרית בששה פרמטרים של איזון מטבולי, גורמי סיכון קרדיווסקולריים, סיבוכי סוכרת, שימוש בתרופות והענות. נאספו נתונים על 350 חולי סוכרת, עם וללא CHD (שייצגו קבוצה של מניעה שניונית). התוצאות הראו כי לנשים לחץ דם סיסטולי גבוה מגברים, כך גם כולסטרול כללי, אך יחס נמוך יותר של כולסטרול ל-HDL. כשליש מהגברים לעומת רבע מהנשים הגיעו ליעד של HbA1c מתחת 7. בקבוצה של מניעה שניונית - פחות נשים הגיעו ליעדי LDL כולסטרול, והיו עם רמות גבוהות יותר מאשר הגברים. רמת TG בקבוצת הנשים עם השמנה (BMI מעל 30) היו גבוהות מהגברים באותה קבוצה. מבחינת CHD ההיארעות הייתה זהה, אך לגברים היה סיכוי פי 2 להתערבות מנשים. היה הבדל משמעותי בביטוי של איסכמיה מוחית ואוטם (לרעת הנשים). מבחינת טיפול תרופתי- נשים עם משך סוכרת קצר (מתחת 10 שנים) קיבלו פחות תרופות פומיות ובכלל יותר נשים מגברים טופלו באינסולין. פחות נשים הגיעו ליעדי לחץ דם. הצמדות להנחיות טיפוליות הייתה פחותה בנשים, במיוחד באלו שצריכות מניעה שניונית. יותר גברים מנשים קיבלו אספירין כמניעה שניונית. איזון הסוכרת היה לקוי בשני המינים אך גרוע יותר בנשים. בנשים - לחץ דם סיסטולי גבוה יותר מהגברים למרות אותו טיפול[11].

השפעה שונה של הטיפול בגורמי הסיכון בנשים לעומת גברים

• **טיפול בסטטינים**: בשנים האחרונות התעורר הדיון האם הטיפול בסטטינים יעיל בנשים כמו בגברים- הן כמניעה ראשונית של CVD והן כמניעה שניונית.

• **מניעה ראשונית** – מספר עבודותו מטא-אנליזות הראו העדר יעילות בהפחתת תמותה מכל סיבה בנשים ללא CHD (כלומר מניעה ראשונית) ובמניעת שבץ,אם כי ייתכן שהייתה ירידה באירועים קרדיווסקולריים. מספר סקירות הצביעו על השפעה מיטיבה גם כמניעהר אשונית אך רק בנשים עם סיכון גבוה.

• **מניעה שניונית** - להבדיל מסוגיית המניעה הראשונית, בסוגיה זו יש יותר עבודות. מטא-אנליזה שהתבססה על 8,272 נשים הראתה הירידה של כ-20% בתוצאים שונים הקשורים ב-CHD כולל ירידה של 26% בתמותה קרדיווסקולרית; אך לעומתה פורסמה מטא-אנליזה של גוטרייז עם מסקנות שונות. העבודה כללה 11 מחקרים שנעשו בהשתתפות 43,000

חולים והראתה כי גם בנשים הסיכון למאירועים קרדיווסקולריים ירד ל-RR של 0.81 וכי לסטטינים הייתה השפעה מיטיבה בכל הקשור לתוצאים הקשורים ב-CHD. עם זאת, בניגוד לגברים, בנשים לא נצפתה ירידה בתמותה מכל סיבה (RR 0.92 נשים לעומת 0.79 גברים) ובאירועי שבץ (RR 0.92 נשים, 0.72 גברים).
מטא-אנליזה שפורסמה ב-2012 שכללה 18 מחקרים בהשתתפות 141,000 חולים הראתה כי בנשים קיימת לסטטינים יעילות בהפחתת אירועים קרדיווסקולריים והן בהפחתת תמותה מכל סיבה שהיא גם כמניעה ראשונית וגם כמניעה שניונית (תוך הסתייגות שברבים מהמחקרים בהם נבדקה לכאורה מניעה ראשונית, למעשה זו הייתה מניעה שניונית).
ישל ציין כי למטא-אנליזות השונות קיימת ביקורת המתייחסת הן לשיטות הסטטיסטיות להערכת התוצאים והן לשיעור הנמוך שלהנשים הכלולות במחקר, במיוחד במחקרי המניעה הראשונית. אין עבודות רחבות היקף על טיפולים אחרים להיפרליפידמיה ויש צורך בבדיקת סוגיה זו באופן ספציפי כולל בנשים סוכרתיות[1,4,7,25,26,27].

- **טיפול באספירין**: ראה לעיל.

סוכרת וסרטן

בשנים האחרונות נחקר הקשר בין סוכרת וסרטן, ישנן עדויות כי סוכרת הינה גורם סיכון למחלת הסרטן (לא אפרט בסקירה זו), כמו כן ישנן עבודות המראות כי בנשים הסיכון גבוה מאשר בגברים. אפרט כאן 2 דוגמאות, אך יש עבודות על סוגי סרטן נוספים[6].
במטא-אנליזה של Lee, ניבדק קשר בין סרטן ריאה וסוכרת. במטא-אנליזה זו , שכללה 34 מחקרים, נמצא כי לאנשים עם סוכרת סיכון מסוים לחלות בסרטן ראה מאשר לאנשים ללא סוכרת – RR 1.11 (גם עם התאמה לסטטוס עישון). כאשר הפרידו לפי מגדרים, הסיכון לסרטן ריאה בנשים סוכרתיות היה RR 1.14 ולא משמעותי בגברים סוכרתיים RR 1.07[28].
דוגמה נוספת מעבודתו של Moon Yoon, שבדקה את הסוגיה בסרטן קיבה. במטא- אנליזה זו נסקרו 17 מחקרים, נמצא כי לסוכרתיים סיכון מוגבר לחלות בסרטן קיבה RR 1.19-, ובחלוקה מגדרית: הסיכון לחלות בסרטן קיבה בנשים סוכרתיות לעומת לא סוכרתיות הוא פי 1.24. (RR) (בגברים RR 1.10 לא משמעותי)[29].
לא ברור ההסבר הפתופיזיולוגי לתוצאות אלו, ולהבדלים בין הנשים הסוכרתיות לגברים הסוכרתיים. האם זה קשור בסוכרת, בעקה החימצונית או אולי בשילוב עם הורמוני מין? האם קשור בטיפול מונע: העדר טיפול באספירין וסטטין?[29].
כמובן שמעבודות בודדות לא ניתן להסיק מסקנות גורפות, אך בהחלט יש מקום לחקור גם סוגיה זו ואף את הקשר בין איזון סוכרת ותחלואה.

הקשר בין היבטים פסיכולוגיים, מגדר וסוכרת

- **דיכאון** – קיים יחס דו כיווני בין דיכאון וסוכרת לא מאוזנת, ושניהם מובילים לפגיעה בתפקוד. דיכאון שכיח פי שניים בחולי סוכרת מהאוכלוסייה 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. לנשים סוכרתיות סיכון גבוה יותר לדיכאון בהשוואה לגברים סוכרתיים ולנשים לא סוכרתיות. מטא-אנליזה (42 מחקרים) הראתה שבנשים עם סוכרת שכיחות גבוהה יותר של דיכאון (28%) מגברים עם סוכרת (18%). יש מגזרים בהם קיימת עלייה משמעותית בנשים עם סוכרת ומצב סוציואקונומי נמוך (לדוגמה אפרו-אמריקאים בארה"ב). לאותה קבוצה גם פחות גישה לנותני שירות רפואי. יחד עם זאת, הוכח כי טיפול יעיל בדיכאון יכול לשפר טיפול ואיזון של הסוכרת[1,30].
- **מתח stress** – הראו כי בשנים קיים קשר גדול יותר בין העקה תעסוקתית וסוכרת: בנשים OR של 2.4 לעומת 1.2 בגברים[5].

עם כל זאת, התייחסות לאספקטים הנפשיים מביאה לתוצאות טובות יותר בנשים ולכן יש להתייחס למחסומים יותר בנשים. הוכח לנשים שהשתתפו בתוכניות טיפול עצמי יותר הטבה מהגברים[5].

סיכום

בסקירה זו הוצגו מספר ביטויים של שוני מגדרי בחולי סוכרת. מהסקירה עולה הצורך במחקרים המציבים את האישה החולה בסוכרת כנבדקת העיקרית, לצורך שיפור האבחון, הטיפול ומניעת הסיבוכים.

ד"ר רונית קלמנוביץ-דיקשטין, מנהלת מחלקת סוכרת, הקריה הרפואית זבולון, שרותי בריאות כללית

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Legato M J, Gelzer A, Goland R. et al., Gender specific care of the patient with diabetes: review and recommendations, Gender Medicine, 2006; 3, 131-158
2. Keeling A and Dain K, International Diabetes Federation – putting women and diabetes on the global agenda, US Endocrinolgy, 2010; 6, 10-13
3. Satter N., Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013; 27:501-507
4. Szalat A and Raz I, Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women, Diabetes Obesity and Metabolism, 2008; 10, 1135-1156
5. Tenzer- Iglesias P., type 2 diabetes mellitus in women, The Journal of Family Practice, 2014; 63: S21-S26
6. Abbate R. and Mannucci E. Diabtes and sex: from pathphisology to personalized medicine, Inter Emerg Med. 2012; 7(supp 3): s215-219
7. Maric C., Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women with DiabetesED, Gender Medicine, 2010; 7, 551-6
8. Mosca L, Benjamin E J, Berra K et al., Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women -2011 Update, A guideline from the American Heart Association, Circulation, 2011; 123,1243-1262
9. Gregg E W,Gu Q, Cheng Y J et Al., Mortality trends in men and women with diabetes , 1971 to 2000, Annals of Internal Medicine, 2007; 147, 149-155
10. Natarajan S, Liao Y, Cao G et al., Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease, Archives of Internal Medicine, 2003; 163, 1735-1740
11. Kautzky-Willer A, Kamyar M R, Gerhat D, et al., Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 Diabetes Mellitus, Gender Medicine, 2010; 7, 571-83
12. Juutilainen A , Lehto S, ronnemaa T et al, Type 2 Diabetes as a "coronary heart disease equivalent" – an 18 year prospective population study in Finnish Subjects, Diabetes Care, 28, 2005: 2901-7
13. Cobble M., coronary heart disease in women, The Journal of Family Practice, 2014; 63: S9-S14
14. ACSIS- acute coronary syndrome , Israel 2008, The Israel Heart society and Israel Center for disease conrolGertner Institution, 2008, ch 3, 65-94
15. Daniels L.B. et al., Is diabetes mellitus a heart disease equivalent in women? Results from an international study of postmenopausal women in the raloxifene use for the heart (RUTH) trial, Circulation Cardiovascular Qual Outcomes, 2013; 6: 164-170
16. Lee C. et al., Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: A gender – specific meta – analysis, Diabetes & Metabolism 2012; 38: 420-427
17. Jarvie J L and Foody J M, Recognizing and improving health care disparities in the prevention of cardiovascular disease in women, Current Cardiology Rep, 2010; 12, 488-496
18. Evangelista O and McLaughlin A, Review of cardiovascular risk factors in women, Gender Medicine, 2009; 6, 17-36
19. Mosca L, Lifante A.H., Benjamin E.J. et al National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines, Circulation, 2005; 111, 499-510
20. Foody J-A., Antiplatlet therapy in women with acute coronary syndrome, The Journal of Family Practice, 2014; 63 : S3-S8
21. Lombard C. and Teese H. , Preventing obesity in women of all ages- a public health priority, Diabetes Voice, 2009; 54, 12-16
22. CarnevaleSchianca G P, Colli E, Bigliocca M., et al., Sex differences in lipid profile in relation to the progression of glucose abnormalities, Journal of Diabetes, 2012; 4, 95-101
23. Morton-Rias D and McFarlane Sl, Gender disparity in the management and outcomes of cardiovascular risk factors in diabetic and hypertensive patients: A cross cultural phenomenon, Journal of Postgraduate Medicine, 2008; 54, 250-1
24. Damanhori AHH, Khaja KAJ and Sequeira, Gender based treatment outcomes in diabetic hypertension, Journal of Postgraduate Medicine, 2008; 54, 252-8
25. Gutierrez J., Ramirez G., Rundek T. et al., Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events, a sex based meta-analysis,Archives of Internal Medicine, 2012; 172 (12): 909-919
26. Kostis WJ., Cheng JQ., Dobrzynski JM., etal., Meta-analysis of statin effects in women versus men., Journal of the American College of Cardiology, 2012; 59 (6): 572-583
27. Reiner Z., Catapano AL., DeBacker G., et al., ESC/Eas Guidelines for the management of dyslipidemias- TheTask Force for the management of dyslipidemias of the Europeas Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, 2011; 32: 1769-1818
28. Lee J-Y. et al., Diabtes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: A meta-analysis of observational studies,Eur J of Cancer, 2013; 49: 2411-2423
29. Moon - YoonJ., et al., Pre-existing diabtes mellitus increases the risk of gastric cancer: A meta-analysis, World J of gastro., 2013; 19(6):936-945
30. Shea L. and Ownes-Gary M. , Diabetes and Depression in older women – double the risk , double the burden, Diabetes Voice, 2009; 54, 8-11

חשוב לזכור – מגדר וסוכרת

1. גברים ונשים שונים בדרך בה הם חווים מחלות בכלל ואת מחלת הסוכרת בפרט. להשתייכות המגדרית השלכות סוציולוגיות/פסיכולוגיות/חברתיות המתבטאות בתפישה שונה של המחלה על ידי המטופלת ו/או החברה. למגדר גם השלכות ביולוגיות ופיזיולוגיות – מחלות עם הרכב ביולוגי שונה.
2. אבחון סוכרת באמצעות סוכר בצום פחות יעיל אצל נשים מאשר אצל גברים ולכן יש לשקול צורך בשימוש ברמת HbA1c או בהעמסת גלוקוז לצורך אבחון.
3. לעלית סוכר אחרי אכילה אפקט משמעותי יותר בנשים מאשר בגברים.
4. פעילות גופנית בנשים הוכחה כיעילה במניעת סוכרת וסיבוכיה.
5. חסרים מחקרים עם השוואה מגדרית בין יעילות של תרופות/טיפולים שונים לסוכרת ולמחלות קרדיווסקולריות בנשים לעומת גברים.
6. חסר מידע לגבי תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית בראיה מגדרית; יש עבודות המראות כי בנשים וגברים ללא סוכרת ובגברים עם סוכרת חלה ירידה בתחלואה ובתמותה בעוד שבנשים עם סוכרת חלה עלייה בתמותה.
7. האבחון והטיפול במחלות קרדיווסקולריות בנשים יעיל פחות מאשר בגברים.
8. לגורמי סיכון מסוימים כמו יתר לחץ דם, היפרליפדמיה והשמנה השפעה מזיקה יותר בנשים מאשר בגברים.
9. לדיכאון השפעה מזיקה על איזון סוכרת וסיבוכי סוכרת. דיכאון שכיח יותר בנשים סוכרתיות.
10. יחד עם הבדיקה של הקשר בין סוכרת וסרטן יש לבדוק אם יש השפעה מגדרית לקשר זה.
11. חסרות תכניות עם אוריינטציה מגדרית לאבחון, טיפול, מניעת סוכרת ומניעת סיבוכיה.

טיפול:

1. בנשים בסיכון לסוכרת – במידה וסוכר בצום תקין, לשקול העמסת סוכר.
2. יש להדריך מטופלות עם סוכרת לפעילות גופנית, עם דגש לחשיבותה, כולל פעילות מתונה.
3. יש לשקול הערכה קרדיאלית מקיפה (אקו לב? מיפוי לב במאמץ? טומוגרפיה?) לנשים סוכרתיות בסיכון למחלת לב איסכמית.
4. יש להדגיש חשיבות טיפול בגורמי סיכון קרדיווסקולריים בנשים סוכרתיות ובמיוחד במניעה שניונית.
5. יש לוודא טיפול מיטבי בנשים סוכרתיות גם אחרי מאורע ווסקולרי.
6. יש להדגיש ברור מצב דיכאוני בנשים עם סוכרת, במיוחד עם סוכרת לא מאוזנת.
7. יש לשקול תכנית לאומית לאיתור ההבדלים וטיפול בהבדלים בין המגדרים.

הטיפול במשאבת אינסולין

ד"ר מוריאל מצגר

הטיפול במשאבות אינסולין החל בשנות ה-70 של המאה הקודמת, וכיום, במספר מדינות, כ-50% מהמטופלים עם סוכרת מסוג 1 משתמשים בטיפול זה. לאחרונה פורסם מחקר רחב על טיפול במשאבת אינסולין בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 2, הפותח אופציות טיפוליות חדשות.

הפרשת אינסולין פיזיולוגית ע"י הלבלב האנדוקריני הבריא הינה רציפה ועונה על שני צרכים שונים של מטבוליזם הגלוקוזה בגוף:

1. הפרשת אינסולין בזאלית מיועדת לשמור על רמות גלוקוזה תקינות בדם בתקופות שבין הארוחות (בלילה, 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 הגלוקוזה מתחילות לעלות, כתוצאה מארוחה, סטרס, חום גבוה, התרגשות, תרופות או גורמים אחרים. הפרשה נקודתית זו משתנה תמידית מעצם טבעה, אך אצל אנשים בריאים היא מותאמת באופן מושלם לרמת הגלוקוזה באותו זמן. היא מאפשרת לשמור על רמות גלוקוזה בטווח הנורמה בכל עת: תוך מספר רגעים אחרי עלית רמת הגלוקוזה בדם, תאי הביתא של הלבלב מתחילים להפריש ולייצר אינסולין במידה המדויקת הנדרשת, והפרשה נוספת זו נעצרת ברגע שרמת הגלוקוזה חוזרת לנורמה.

במטופלים 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) וזריקות המיועדות לארוחות (בולוסים). הטיפול הבזאלי כולל זריקה אחת או שתיים ביממה של אינסולין בעל טווח פעולה בינוני או ארוך והבולוסים כוללים זריקות אינסולין בעל טווח פעולה קצר לפני כל ארוחה. בשנים האחרונות פותחו אינסולינים אנלוגיים ארוכי וקצרי טווח המחקים טוב יותר את ההפרשה האנדוגנית התקינה. אנלוג ארוך פעיל במשך 24 שעות ובעל פרופיל פעולה שטוח, ואנלוג מהיר נספג מהר יותר ומפסיק להשפיע מהר יותר.

מחקרים שהשוו בין טיפול ע"י זריקות אינסולינים אנלוגיים לעומת אינסולינים הומאנים (רגולארים) הראו שיפור באיזון המטבולי עם תדירות פחותה של אירועי היפוגליקמיה עם האנלוגיים[1]. אך הטיפול הנחשב כיעיל ביותר כיום הינו הטיפול במשאבת אינסולין, המספקת הזלפה תת-עורית מתמשכת של אינסולין[2].

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

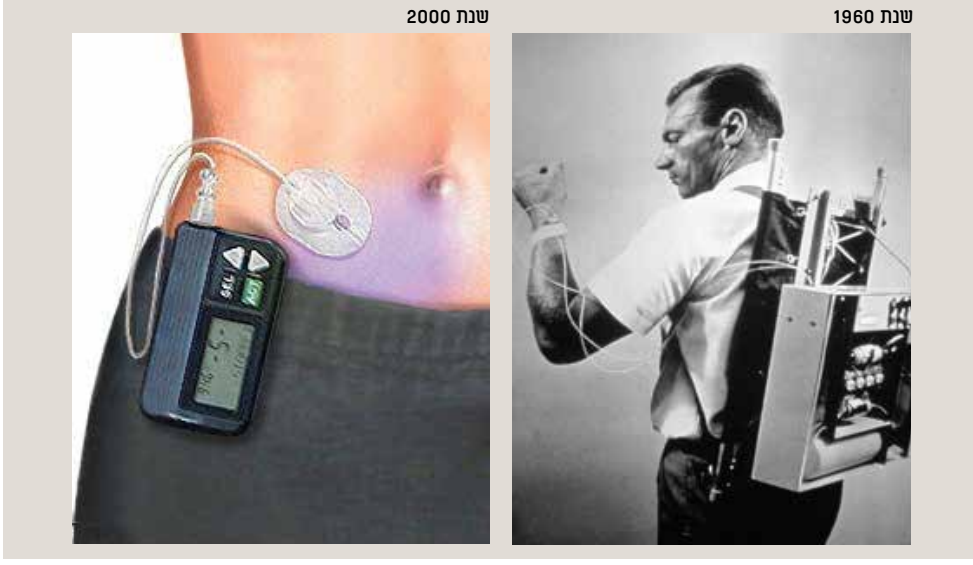
המשאבה מורכבת ממיכל אינסולין (ממולא ב-180 או 300 יחידות אינסולין קצר טווח) ומופעלת ע"י מנוע הפועל באמצעות סוללה. האינסולין מגיע לרקמה התת-עורית דרך צנתר דק המוחדר בעזרת מחט קטנה (כאשר החלק המתכתי של המחט מוצא מיד אחרי ההחדרה), מודבק לעור ומוחלף כל מספר ימים. מומלץ להשתמש באינסולין אנלוגי מהיר אך ניתן גם להשתמש באינסולין הומאני.

המשאבה מעבירה את האינסולין בשני אופנים:

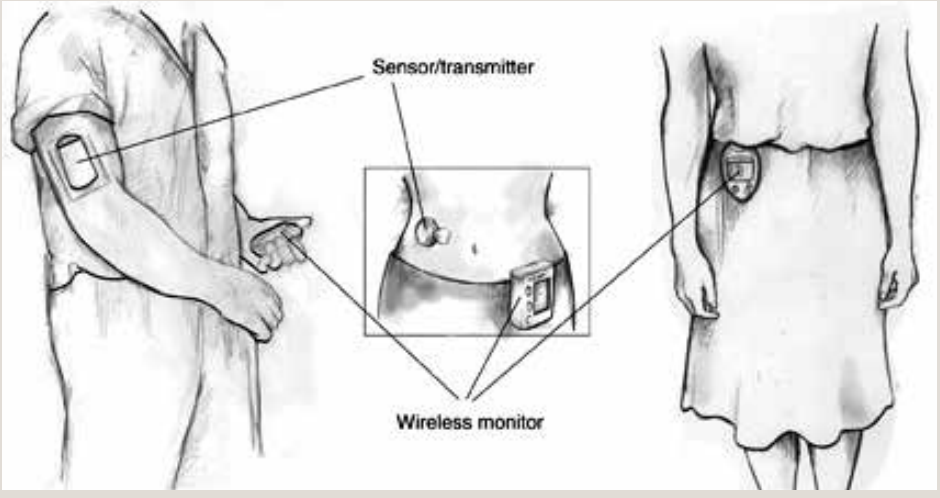
1. קצב בזאלי מתוכנן מראש (בד"כ ע"י הרופא המטפל) קובע את רמת האינסולין הבזאלי לכל היממה לפי תקופות. אינסולין זה ניתן אוטומטית בהזלפה רציפה של כמויות מזעריות כל כמה דקות. ניתן להתאים את קצב ההזלפה של האינסולין הבזאלי לצרכים השונים במהלך היום ובכך להשיג יתרון חשוב של שיטת טיפול זו על פני הטיפול באינסולין 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 גלוקוזה מוגברים.

יש להיות מחוברים למשאבה לאורך כל שעות היום אך ניתן לנתק אותה מהגוף - מבלי להוציא את המחט התת-עורית

תמונה 1. משאבות אינסולין



תמונה 2. סנסור משדר בזמן אמת נתונים לצג



– לתקופות קצרות שלא עולות על שעתיים. 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 לסוכרת מסוג 1 במבוגרים, נערים ולאחרונה גם ילדים ותינוקות. מבחינת המטופלים טיפול זה נחשב ליותר נוח, מאחר וזריקות האינסולין המרובות מתחלפות להחדרת מחט כל 3 ימים בממוצע. התהליך דורש מספר דקות בלבד וכל מתן אינסולין נוסף מוזלף דרך המשאבה תוך מספר שניות. מטופלים המודאגים מההשלכות הפרקטיות של לבישה מתמדת של המכשיר על הגוף כולל בלילה, בזמן פעילות גופנית או יחסים אינטימיים, יכולים להתנסות תחילה במשאבה ממולאה בתמיסה פיזיולוגית. ממחקרים שבדקו את איכות החיים של המטופלים אחרי התחלת טיפול במשאבה עולה כי רוב המטופלים מעדיפים את הטיפול במשאבה על גבי הטיפול בזריקות מרובות[3]. כמו כן, ובניגוד לחששות הראשוניים, לא נצפתה כל עלייה במשקל במהלך טיפול זה, ומטופלים שרצו לרדת במשקל נהנו מהטיפול[4].

תמונה 3. מכשירים שונים לניטור רציף של רמות הסוכר, סנסורים וצגים



הדגמים החדישים של המשאבות בד"כ יותר קלים, קומפקטים, עמידים למים ומציעים מספר שיטות להזלפת הבולוסים (מיידית, מושהית או מושהית-מפוצלת) המותאמות לסוג הארוחה (לדוגמה בעת צריכת ארוחה בעלת מרכיב שומני גבוה ניתן "להורות" למשאבה להזרים חלק מכמות הבולוס באופן מיידי 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 הגלוקוזה בדמו ובכמות האינסולין שהוזלפה לאחרונה לגופו כדי להמליץ על מינון מסוים של אינסולין בבולוס. קיימות גם משאבות חד-פעמיות ללא צנתר, עם שלט רחוק.

מבחינה מטבולית, הטיפול במשאבה מאפשר מתן אינסולין מותאם יותר לצרכי המטופל. לדוגמה, מטופלים הסובלים מתופעת השחר (עלייה ניכרת של רמת הגלוקוזה 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...) יחד עם זאת, ניתן לתת בולוסים נוספים בקלות רבה לתיקון רמות גלוקוזה גבוהות בין הארוחות.

מטא-אנליזות של מחקרים מבוקרים רנדומאליים 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 הסוכר[5,6,7]. 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 אזעקה האמור להתריע במקרה של אי-העברת האינסולין, לא ניתן לסמוך עליו בוודאות ונחוץ שכל מטופל ימדוד את רמות הגלוקוזה לפחות 3 פעמים ביממה. 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 הגלוקוזה ברקמה אינטרסטיציאלית, המספקת מידע רציף על רמות הגלוקוזה ומגמותיהן על מסך המשאבה או על שלט), דורשות כיול מספר פעמים ביממה ע"י מדידה מהאצבע[8].

חידושים

צוותים רבים ממשיכים לנסות לפתח תוכנה אוטומטית שתאפשר "לסגור את המעגל", ותשתמש בניטור רמות הגלוקוזה של הסנסור כדי לתת הוראה למשאבה ולקבוע את כמות האינסולין המדויקת שהמשאבה צריכה להעביר למטופל. שלב ראשון הושג ע"י משאבה מחוברת לסנסור עם אפשרות חדישה של "Low glucose suspend", המפסיקה אוטומטית את העברת

האינסולין כאשר רמת הגלוקוזה הנמדדת ע"י הסנסור יורדת מתחת לסף מסוים, למשך שעתיים או עד שהמטופל יחדש את העברת האינסולין. שימוש בטכנולוגיה זו הביא לירידה משמעותית בתדירות אירועי היפוגליקמיה בלילה, כולל אירועים חמורים[9]. בינתיים, עד השגת מערכות סגורות (Closed loop) מושלמות, בטוחות וזמינות, מינון הבולוסים ימשיך להיקבע ע"י המטופל. לכן, מטופלים בעלי היענות ירודה לניטור עצמי של רמות הסוכר אינם מועמדים טובים לטיפול במשאבה.

מחקר רב-מרכזי בינלאומי בדק לאחרונה את יעלות ובטיחות הטיפול במשאבות אינסולין בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 2. 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 ו/או אינקרטינים. הסיבה העיקרית לכישלון הטיפולי הינה תנגודת קשה לאינסולין, עם או ללא עודף משקל[10]. מחקר אשר פורסם לאחרונה הדגים בקבוצת מטופלים עם תנגודת לאינסולין שיפור באיזון הסוכרת עם טיפול במשאבת אינסולין לעומת המשך הטיפול בזריקות אינסולין[11]. השיפור לא היה כרוך בעלייה במשקל, ונצפתה ירידה משמעותית בצריכת האינסולין היומית באלו אשר חוברו למשאבה. שיפור זה באיזון הסוכרת לא היה מלווה בעלייה בשכיחות היפוגליקמיה.בבדיקה השוואתית של ערכי הסוכר בשתי הקבוצות למשך כשבוע ע"י מדידה רציפה עם סנסור, נמצא כי משך הזמן של רמות הגלוקוזה בתחום ההיפוגליקמיה היה קצר משמעותית במטופלים אשר חוברו למשאבת אינסולין לעומת אלו אשר טופלו בזריקות. לאור תוצאות מחקר זה, יתכן והטיפול במשאבה יהפוך לכלי טיפול נפוץ בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 2 ותנגודת קשה לאינסולין, אך עם זאת יש לקחת בחשבון לאלו מטופלים הסובלים מסוכרת מסוג 2 מתאימה טכנולוגיה זו ומהן עלויות השימוש בה.

ההתוויות המועדפות לטיפול במשאבת אינסולין בסוכרת מסוג 1 הינן:

1. חוסר איזון הסוכרת תחת טיפול בזריקות, כולל תופעת השחר, אירועים חוזרים של היפוגליקמיה וסוכרת שברירה.
2. הכנה להריון והריון.
3. שעות עבודה לא קבועות, משמרות.

התוויות נגד חד-משמעיות לטיפול במשאבה הינן:

1. הפרעה פסיכיאטרית חמורה.
2. רטינופתיה סוכרתית חמורה לפני השלמת הטיפול בלייזר.
3. תנאים סביבתיים קיצוניים של חום או קור.
4. צלילה תת-ימית מקצועית או חובבנית.

ד"ר מוריאל מצגר, מנהלת מכון סוכרת, קופת חולים מאוחדת, מחוז ירושלים, ורופאת סוכרת במרפאת אנדוקרינולוגיה וסוכרת, קופת חולים כללית, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Are analog insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. Colquitt J, Royle G, Waugh N. Diabet Med 2003; 20:863-6.
2. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. Hanairea H, Lassmann-Vagueb V, Jeandidierc N et al. Diabetes&Metabolism 2008; 34:401-423.
3. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents and children with diabetes. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Postgrad Med 2002; 111 : 69-77.
4. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. Raile K, Noelle V, Landgraf R, et al. J PediatrEndocrinolMetab 2002: 15: 607-612
5. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple
daily insulin injections in patients with diabetes mellitus:
systematic review and meta-analysis. Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Diabetologia 2008; 51:941–951.
6. Hypoglycemia with Intensive Insulin Therapy: A
Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized
Trials of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
Versus Multiple Daily Injections. Fatourechi M, Kudva Y, Murad M et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 729–740.
7. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Diabetes Care 1996;19:324-7.
8. Real-time continuous glucose monitoring using Guardian®RT: from research to clinical practice.
Tubiana-Rufia N, Rivelineb JP, Dardarib D. Diabetes & Metabolism 2007; 33: 415–420.
9. Reduction in Duration of Hypoglycemia by Automatic Suspension of Insulin Delivery: The In-Clinic ASPIRE Study. Garg S, Brazg R, Bailey T S, Buchkingham B A, Slover R H, Klonoff D C, Shin J, Welsh J B and Kaufman F R. Diabetes Technology and Therapeutics 2012.
10. Wainstein J, Metzger M, Boaz M et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type2 diabetic patients. Diabet Med 2005;22:1037-46.
11. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): A randomised open-label controlled trial. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, Lee S W, for the OpT2mise Study Group. Lancet 2014, Early online Publication 3 July 2014.

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.
3. הטיפול במשאבה כולל בד"כ מינון בסיסי המוזרק באופן רציף וללא צורך בהתערבות המטופל בכל שעות היממה, ובולוסים הניתנים על ידי המטופל בעת אכילה או לצורך "תיקון" רמות הגלוקוזה.
4. הטיפול משפר את איזון הסוכרת ומאפשר ירידה ברמות ה-HbA1c עם ירידה בתדירות אירועי היפוגליקמיה ויציבות רבה יותר ברמות הסוכר.
5. מחלות כרוניות דורשות תמיד שיתוף פעולה הדוק בין הצוות המטפל לבין המטופל, כך שיושגו ההצלחה והתועלת המרביות מהטיפול.
6. טיפול מוצלח במשאבת אינסולין תלוי במידה רבה ביישום עקרון חשוב זה.

מדי סוכר ומדי סוכר רציפים בטיפול בחולי סוכרת מסוג 1

ד"ר רויטל נימרי, פרופ' משה פיליפ

"The diabetic who knows most will live the longest" - Dr. Elliot P Joslin

טיפול התחליפי באינסולין הינו רק חלק מהטיפול הכולל לחולי סוכרת מסוג 1 המבוסס על אינסולין, תזונה נכונה, פעילות גופנית וניטור הסוכר. מחקרים רבים מדגימים כי ביצוע בדיקות מרובות לאורך היממה המלווה כמובן בתגובה טיפולית מתאימה, משפר את איזון הסוכרת. תדירות בדיקת רמות הסוכר ביממה נמצאה ביחס ישיר לרמת האיזון כפי שהוא מתבטא ע"י ההמוגלובין המסוכרר. לכן, יש להדריך ולעודד את המטופלים לבדוק רמות סוכר לאורך היממה.

החל משנות ה-80 המאוחרות מדידת רמת סוכר בדם הפכה לזמינה לחולה וביתית. עם הזמן הפכו המכשירים מהירים יותר והם דורשים כמות מזערית של דם (0.3-10µl), מספקים רמת סוכר תוך 15-5 שניות, ובדרגת דיוק טובה (10% טווח טעות). כמו כן מדי הסוכר בעלי יכולת לאגור נתונים של מאות בדיקות סוכר ופריקתם לתוכנה ייעודית לאנליזה של התוצאות. קיימות שתי שיטות עיקריות של מדידת סוכר בגלוקומטר ע"י אוקסידציה של גלוקוז (Glucose oxidation) או בשיטת גלוקוז דהידרוגנז (Glucose dehydrogenase).

מצבים המשפיעים על אמינות בדיקת רמות הסוכר

ישנן מספר מגבלות לבדיקת סוכר בגלוקומטר. יש להיות ערים למגבלות אלו ולהדריך את המטופל בהתאם כדי להשיג שימוש אפקטיבי ויעיל במכשיר. באופן כללי, חשוב להדגיש כי האמינות של מד הסוכר ברמות סוכר נמוכות פחות טובה ולכן תמיד צריך לתת יותר חשיבות ומשקל לסימפטומים של היפוגליקמיה מאשר לערך הסוכר הנמדד בגלוקומטר. מומלץ לבצע בדיקת אמינות מד הסוכר במרפאה אחת לחצי שנה.

קבלת בדיקת דם שגויה עלולה לנבוע מהמצבים הבאים:

1. מקלוני הבדיקה: אחסון שגוי של מקלוני הבדיקה כגון השארתם בטמפרטורה גבוהה או לחות גבוהה עלולה לפגום באמינותם, כמו גם שימוש במקלונים שפג תוקפם.
2. גורמים סביבתיים: גורמים פיזיקליים כגון טמפרטורה, גובה ולחץ חמצן עשויים להשפיע על תוצאת הבדיקה. מקלוני בדיקה שחשופים לטמפרטורה גבוהה לאורך זמן יראו לרוב רמת סוכר שגויה גבוהה, ואילו בטמפרטורה נמוכה השגיאה בבדיקה עלולה להיות בשני הכיוונים (רמה גבוהה או נמוכה).
3. שימוש מוטעה ע"י המטופל: לשם בדיקה במד סוכר דרושה כמות קטנה של דם, על כן כמות אף קטנה של "מזהם" עלולה לשנות את הקריאה בצורה משמעותית. שימוש בקרם ידיים או ידיים רטובות יגרום לקריאה נמוכה יותר ואילו נגיעה בממתקים עלולה לגרום לקריאה גבוהה יותר. על כן יש לתדרך את המטופל לשטיפת ידיים וניגובן היטב לפני הבדיקה. הכנסת קוד לא מתאים (יש היום מכשירים ללא קוד כך שהם יותר אמינים לשימוש למטופל) או טכניקת בדיקה לא נכונה עלולים גם כן לשבש את אמינות הבדיקה.
4. מיקום בדיקת רמת הסוכר בגוף: יכולה להשפיע על המדידה. מחקרים הראו כי כאשר בודקים רמת סוכר בעת עלית רמות הסוכר (כגון לאחר ארוחה) באזורי גוף שונים כמו קצות האצבעות, זרוע או שוקיים, הבדיקה בקצות האצבעות מדויקת יותר (האחרות נמוכות יותר). על כן בעת היפוגליקמיה ההמלצה הינה לתדרך את המטופל לבדוק בצידי קצות האצבעות בלבד.
5. חומרים או תרופות: שימוש בתרופות כגון אצטאמינופן (אקמול), דופה, טולזמיד וחומצה אסקורבית עלול להשפיע על אמינות הבדיקה במד סוכר בשיטת גלוקוז אוקסידאז, יחד עם זאת יש להדגיש כי ההשפעה קטנה. רמת טריגליצרידים,

חמצן וחומצה אורית בדם משפיעים גם כן על אמינות הבדיקה במד סוכר בשיטת גלוקוז אוקסידאז. טריגליצרידים גבוהים יגרמו לקריאה נמוכה של רמת הסוכר (מוריד את כמות הגלוקוז בנפח הבדיקה). בדיקת דם עורקי במד סוכר תיתן מדידה נמוכה יותר של רמת הסוכר. לעומת זאת, במדידה של דם ורידי או דם מחולים עם מחלות ריאה כרוניות, הערכים עלולים להיות גבוהים יותר. רמות גבוהות של חומצה אורית כמו בגאוט חמור עלולות לשבש את הבדיקה ולתת קריאה של רמת סוכר גבוהה יותר.

6. סוכרים אחרים: ישנם מדי סוכר המשתמשים בשיטת גלוקוז דהידרוגנז לבדיקה. אנזים זה הינו פחות ספציפי לגלוקוז, כך שסוכרים אחרים, מונוסכרידים גלקטוז, קסילוז, והדיסכריד מלטוז, יכולים להתחרות עם הגלוקוז ולתת קריאה שגויה גבוהה יותר של סוכר. מצבים אלה יכולים להתרחש בבדיקת סוכר בשיטה זו עם שימוש בקו-אנזים PQQ במטופלים בדיאליזה פריטוניאלית (שימוש בדיסכריד: icodextrin, מלטוז) או תינוקות/ילדים עם גלקטוזמיה.

7. השפעה של ההמטוקריט על בדיקת הדם: ככל שההמטוקריט נמוך יותר קריאת הסוכר תהיה גבוהה יותר באופן שגוי. לעומת זאת המטוקריט גבוה גורם לקריאה שגויה, נמוכה יותר של רמת הסוכר.

ניטור רמות סוכר בעזרת מדי סוכר

כיצד להשתמש?

לפני שימוש במד סוכר יש להדריך את המטופלים לגבי שימוש נכון במד הסוכר, במקלוני הבדיקה וטכניקת הבדיקה ובעיקר איך להשתמש בנתונים על מנת להתאים את הטיפול בסוכרת. גם במהלך ביקורי המטופל במרפאה יש לרענן ולבדוק שאכן המטופל יודע להשתמש נכונה במד הסוכר.

יש להדריך את המטופל לבדוק בידיים נקיות (לאחר שטיפה וניגוב טוב), ללא ניקוי עם אלכוהול. ליצור טיפת דם עבה שתמלא את באר הדם במקלון הבדיקה, יש להצמיד את המקלון בתשעים מעלות לטיפת הדם ולא לגרוף דם אל מקלון הבדיקה.

מתי לבדוק?

בדיקות הדם מאפשרות ניטור יומי של איזון הסוכרת ומספקות דגם רמות סוכר לאורך זמן לשם התאמת הטיפול באינסולין בעת ארוחות, פעילות גופנית, צום ועוד. תדירות ועיתוי מדידת רמות הסוכר תלויים בראשונה במטרות האיזון ובצרכיו של המטופל. בדיקות דם נוספות מיועדות לטיפול, ניטור ומניעה של היפוגליקמיה או היפוגליקמיה אסימפטומטית.

חולי סוכרת מסוג 1 המטופלים בטיפול אינטנסיבי (MDI או PUMP) חייבים לבצע בדיקת סוכר לפחות 4 פעמים ביום: לפני כל ארוחה ולפני השינה. כדי להגיע לערכי יעד גם לאחר ארוחות רצוי גם למדוד רמת סוכר שעה וחצי עד שעתיים לאחר הארוחה ומדי פעם במהלך לילה, בשעה 3-2 בלילה.

על המטופל לשאת עימו בכל עת מד סוכר. רצוי להשתמש במד סוכר אחד אך במידה ומשתמשים בשני מדי סוכר, רצוי שיהיו זהים.

ניטור תכוף יותר של רמות הסוכר רצוי לשם איזון טוב יותר בכל חולי הסוכרת ובמיוחד באוכלוסיות הבאות:

1. במטופלים בשיטת בזאל-בולוס (לנטוס, לבמיר ומשאבה) לפני כל אכילה נוספת ובין ארוחות לתיקון של רמות הסוכר. ניטור רמת סוכר בבית הספר או בעבודה רצוי במיוחד במטופלים אלה, לטיפול בארוחות ביניים ולמדידה לפני פעילות גופנית בבית הספר. יחד עם זאת, יש לציין כי ישנם ילדים או מבוגרים שמעוניינים לשמור על פרטיותם בבית הספר/עבודה ולא למדוד בזמנים אלה רמות סוכר. במקרים אלה יש לתכנן זמני מדידות עם הצוות המטפל.
2. בילדים קטנים למניעה וניטור של היפוגליקמיה, שכן לילדים קטנים סימפטומים לא אופייניים.
3. באוכלוסיות מטופלים מאוזנת היטב או עם נטייה לאירועי היפוגליקמיה או חוסר תחושה של אירועי היפוגליקמיה.
4. במטופלי משאבה לזיהוי של חסימה או כל מצב הגורם להפסקת העברת אינסולין במשאבה אשר יוביל לעלייה לא מוסברת ברמות הסוכר.

כמו כן מומלץ לבצע בדיקות סוכר תכופות יותר במצבים הבאים:

1. במצבים של דחק, מחלה, טראומה, ניתוח או כל מצב הגורם להחמרה באיזון הסוכרת. בנוסף לבדיקות הסוכר יש גם לבדוק במצבים אלה קטונים בדם או בשתן. יש לבדוק רמת סוכר כל שעתיים בעת מחלה חריפה המלווה בקטונוריה (בין אם רמת הסוכר גבוהה או נמוכה) וכל כארבע שעות במידה ואין קטונוריה.
2. פעילות גופנית – יש לבדוק רמת סוכר לפני ואחרי פעילות גופנית, במצבים של ספורט ממושך ואינטנסיבי יש לבדוק גם במהלך הפעילות הגופנית. על מנת להכיר את תגובת הגוף לפעילות גופנית יש למדוד רמת סוכר גם מספר שעות

טבלה 1. המלצות לשימוש במד סוכר רציף[15]

המלצות לשימוש רציף במד סוכר	המלצות לשימוש לסירוגין/אבחנתי במד סוכר
מטופלים הבודקים מספר פעמים ביום את רמת הסוכר	זיהוי של היפוגליקמיה לילית או היפרגליקמיה (Dawn phenomenon)
מטופלים החווים אירועים של היפוגליקמיה חמורה	מטופלים בעלי פער בין המוגלובין מסוכרר וממוצע בדיקות הדם העצמוניות
מטופלים עם חוסר מודעות (unawareness) להיפוגליקמיה, במיוחד מטופלים צעירים	בעת שינוי בטיפול בסוכרת (מעבר למשאבה, אינסולין שונה ועוד)
מטופלים החווים היפוגליקמיה לילית	הערכת רמות סוכר במצבים מיוחדים כגון: ארוחה, טיול, צלילה ועוד או מטופלים בעלי חרדה קיצונית מפני היפוגליקמיה
מטופלים בעלי שונות גדולה ברמות הסוכר לאורך היממה, ללא קשר לרמת המוגלובין מסוכרר	היפוגליקמיה ניאונטאלית
מטופלים צעירים שאיזון הסוכרת שלהם מאופיין בשונות גדולה ברמות הסוכר וחוסר יכולת לזהות אירועי היפוגליקמיה	מעקב רמות סוכר ביחידות לטיפול נמרץ
איזון סוכרת לא מיטבי, המוגלובין מסוכרר מתחת לטווח הרצוי	מטופלים בעלי סוכרת על רקע cystic fibrosis
מטופלים בעלי המוגלובין מסוכרר מתחת 7% במטרה לשמור על האיזון יחד עם ירידה באירועי היפוגליקמיה	אבחון היפוגליקמיה במחלות מטבוליות
	ניטור רמות סוכר למחקר
	ניטור רמות סוכר בילדים צעירים במיוחד מטופלים החווים היפוגליקמיה

לאחר פעילות גופנית לניטור של היפוגליקמיה מאוחרת.
3. שינוי באורח חיים כגון אכילת מזונות חדשים.
4. במצבים של שינוי בהרגשה הכללית או בהתנהגות ילדים כגון ישנוניות או התנהגות שונה מהרגיל.

ניטור רמות סוכר בעזרת מד-סוכר רציף

ניטור מתמשך של רמות הסוכר מספק מידע לגבי כיוון, מידה, משך, שכיחות וסיבות לתנודתיות ברמות הסוכר. הניטור הממושך מספק מידע לגבי כיוון רמות הסוכר, עלייה או ירידה, וכך מאפשר זיהוי ומניעה של אירועים לא רצויים של היפו והיפרגליקמיה. במחקרים פרוספקטביים מבוקרים הוכח כי במטופלים אשר יסתכלו באופן תכוף על רמות הסוכר, ימשיכו לבדוק רמות סוכר גם במד סוכר, ישתמשו במידע על מגמת רמות הסוכר כדי להתאים את מינוני האינסולין תוך הבנה של מגבלות הטכנולוגיה, יושג איזון טוב יותר. השימוש במד סוכר רציף משפר רמת המוגלובין מסוכר ומקצר משך הזמן שהחולה מבלה בערכי סוכר הנמוכים מערכי הנורמה (זמן בערכי היפוגליקמיה).
הסנסור מהווה הולטר של רמות הסוכר ובעל מספר יתרונות. הצפייה בערכי הסוכר מאפשרת לחולה ללמוד ולזהות את השינויים המתרחשים ברמות הסוכר בתגובה למצבים שונים כגון: סוגים שונים של מאכלים, פעילות גופנית, שינה ועוד. לאור זאת, שימוש במד סוכר רציף עשוי לתרום ללימוד מתוך הניסיון וליישום הידע להתאמת הטיפול ושיפור באיזון. השימוש במד סוכר רציף מקנה ביטחון עצמי למטפל בסוכרת ותורם לשקט נפשי במיוחד בלילה. חיישני סוכר רציפים הם בעלי יתרון בטיפול בסוכרת הריונית, ואבחנה של אירועי היפוגליקמיה, במיוחד בחולי סוכרת ללא יכולת תחושה מוקדמת. הנתונים ממד הסוכר נאגרים וניתנים לניתוח לאופטימיזציה של הטיפול.
כיום קיימים בשוק שלושה מדי סוכר רציפים (טבלה מספר 1) שאושרו לשימוש על ידי ה-FDA האמריקאי והמציגים רמת סוכר כל 1-5 דקות ובעלי התראות לאירועי היפוגליקמיה והיפרגליקמיה. כולם חיישנים חודרניים למחצה המוחדרים בעזרת מחט תת עורית בדומה להחדרת פרפרית המשאבה, חיישנים אלה מודדים רמות סוכר בשיטת גלוקוז אוקסידז, באופן אוטומטי כל 1-5 דקות מהרקמה התת עורית, 288 מדידות של ערכי סוכר ליום. המכשיר כולל שלושה חלקים: סנסור חד פעמי, משדר (transmitter) ומקלט (receiver). המקלט מציג את ערכי הסוכר על מסך תצוגה ואת מגמת ערכי הסוכר בחיצים (עלייה, יציב או ירידה של ערכי הסוכר) וכמו כן מספק התראה על אירועי היפוגליקמיה (ניתן לכוון 10, 20, 30 דקות התראה לפני חיזוי אירוע של היפוגליקמיה) והיפרגליקמיה ומגמת השינוי בערכי הסוכר (עלייה וירידה).

טבלה 2. מדי סוכר רציפים

	Minimed Paradigm Real Time	Abbott Freestyle Navigator	Dexcom Seven Plus
			
אישור FDA	3.2006 - מעל גיל 7 שנים	3.2008 - למערכת של 10 שעות כיול	3.2006 - מעל גיל 18 שנים
אישור CE	ללא הגבלת גיל	מעל גיל 6 שנים	ללא הגבלת גיל
סל הבריאות	כל גיל	מעל גיל 6 שנים	מעל גיל 18 שנים
משך סנסור	6 ימים, CE 3 ימים FDA	5 ימים	7 ימים
אורך קנולה סנסור	14 מ"מ	5 מ"מ	13 מ"מ
זווית החדרת סנסור	45	90	45
נתונים נצפים	שעתיים	שעה	שעתיים
טווח הקליטה	2 מטר	3 מטר	1.5 מטר

השפעת הטיפול בסנסור על איזון הסוכרת והתנודתיות בערכי הסוכר

הערכה של תרומת הסנסור לטיפול בסוכרת צריכה להימדד במונחים של איזון הסוכרת, כלומר ע"י המוגלובין מסוכרר. כיום, המחיר של הסנסור גבוה, כך שנראה כי יהיה יעיל במטופלים עם איזון גרוע מכיוון ששיפור באיזון ימנע סיבוכים לטווח ארוך.

על פי סקירת הספרות, טיפול בסנסור הינו אפקטיבי בקבוצות מסוימות של מטופלים ביחס להורדה בהמוגלובין מסוכרר, בטווח של 0.3%-0.7% במחקרים השונים. במחקר פרוספקטיבי, שנערך ע"י ה-JDRF (The Juvenile Research Foundation), נבדק האיזון של 322 חולי סוכרת מסוג 1 במבוגרים, מתבגרים וילדים, בעלי המוגלובין מסוכרר 7%-10%. המטופלים חולקו אקראית לשתי קבוצות, זרוע שטופלה במד סוכר רציף וזרוע שביצעה SMBG (Self Measured Blood Glucose) למשך 26 שבועות. בסוף המחקר, השתפר איזון הסוכרת משמעותית ב-0.5% בקבוצת המבוגרים[1]. בקבוצת הילדים והמתבגרים לא נמצא שיפור באיזון הסוכרת, אולם הוצג כי בקבוצה שהשתמשה בסנסור 6 ימים ויותר בשבוע הייתה ירידה דומה ומשמעותית בהמוגלובין המסוכרר בכל הגילאים[2,3]. Deiss ועמיתיה במחקר ה-GURDCONTROL הראו שיפור של 0.6% בהמוגלובין מסוכרר בקרב מטופלי סוכרת מסוג 1 עם איזון בינוני ≤ 8.1%, לאחר 3 חודשים של מחקר[4]. נתון בולט במחקרים הוא הקשר בין השימוש בסנסור והשיפור בהמוגלובין המסוכרר, כל עלייה של 10% בזמן השימוש בסנסור קשור לעליה של 41% בסיכוי לירידה בהמוגלובין מסוכרר של 0.5%-5%, כך שמד סוכר רציף נמצא אפקטיבי בשיפור איזון הסוכרת וירידה בתנודתיות של ערכי הסוכר במטופלים אשר משתמשים במכשיר, ללא עלייה באירועי היפוגליקמיה. מתוך המחקרים עולה גם כי הקבוצה בעלת ההיענות הנמוכה ביותר לשימוש בסנסור הינה ילדים ומתבגרים, כך שערכו בטיפול בקבוצה זו מוגבל למטופלים עם מוטיבציה גבוהה.

בקבוצת המטופלים העוברים מטיפול בזריקות לטיפול במשאבת אינסולין נמצא כי המעבר אפקטיבי יותר אם הוא משולב עם סנסור[8,9]. יש לציין כי רוב המחקרים שהראו שיפור באיזון בעת טיפול במד סוכר רציף כללו מטופלי משאבות. במחקר פרוספקטיבי בדקו 60 מטופלי סוכרת מסוג 1 בשתי קבוצות מטופלי משאבה לעומת MDI בשימוש בסנסור למשך 6 חודשים, השיפור באיזון עם השימוש בסנסור היה דומה בשתי הקבוצות[10]. הטיפול בסנסור הוכח גם בטיפול בנשים בהריון עם סוכרת מסוג 1 כמשפר איזון ומוריד סיכון למקרוזומיה של עוברים במספר מחקרים[11].

השפעת הטיפול בסנסור על אירועי היפוגליקמיה

מספר מועט של מחקרים בדק את השפעת הסנסור על הארעות של היפוגליקמיה כשאלה הראשונית של המחקר. במחקר רב מרכזי, אקראי ומבוקר, חולקו באקראי 120 מטופלי סוכרת מסוג 1, מבוגרים, מתבגרים וילדים בעלי איזון טוב של הסוכרת, המוגלובין מסוכרר מתחת 7.5%, לקבוצה שטופלה במד סוכר רציף וקבוצת בקרה למשך 26 שבועות. זמן השהייה בהיפוגליקמיה ליממה היה נמוך באופן משמעותי ומלווה בירידה בהמוגלובין המסוכרר בקבוצה עם הסנסור לעומת קבוצת הביקורת[12].

יחד עם זאת לא הוכח באופן חד משמעי כי טיפול בסנסור מונע הארעות של היפוגליקמיה חמורה[5]. חוסר היכולת של סנסור למנוע היפוגליקמיה חמורה יכול להיות מוסבר ע"י הסיבות הבאות: בראשונה, בעיית דיוק ואמינות של הסנסור, בהשוואה לרמת הסוכר בפלסמה. הבדל זה אף עלול להיות גדול יותר בטווח הערכים של היפוגליקמיה או במצבים של שינויים חדים ברמת הסוכר בעת עלייה או בירידה. שנית, בעת היפוגליקמיה חמורה יש ירידה בתפקוד הקוגנטיבי והמטופלים פחות מגיבים לאזעקות/התראות וויקליות או של ויברציה. סיבה שלישית, במהלך פעילות גופנית אינטנסיבית, שכיח שהמטופלים מניחים את הסנסור בצד ולא צופים בעת הפעילות בערכי הסוכר. על כן, בקבוצת המטופלים המאוזנים היטב, הערך המוסף של הסנסור הוא במניעה של היפוגליקמיה ושיפור איכות חיים. נציין כי השימוש במד סוכר רציף הוכח כמשפר איכות חיים ושביעות רצון מהטיפול בסוכרת, למרות הצורך לשאת מכשיר נוסף, התמודדות עם טעויות הסנסור וההתראות[8,13].

ה-ADA (American Diabetes Association) פרסם את המלצותיו לגבי שימוש במד סוכר רציף במבוגרים. טיפול אינטנסיבי באינסולין בשילוב מדידת סוכר רציפה בסנסור יכול להוות כלי לשיפור איזון סוכרת בקבוצת מבוגרים סלקטיבית (מעל או שווה גיל 25 שנים)[14]. מד סוכר רציף יכול להוות מכשיר תומך לבדיקות סוכר, במטופלים עם חוסר תחושה להיפוגליקמיה/או מטופלים החווים אירועי היפוגליקמיה חוזרים. ב-2012 פורסמו המלצות פורום מומחים לגבי שימוש במד סוכר רציף בילדים ומתבגרים[15] סיכום ההמלצות לשימוש רציף/לסירוגין או לשימוש אבחנתי מובא בטבלה מספר 2.

המלצות לשימוש במד סוכר רציף

השימוש בסנסור מהווה תמיכה בטיפול בסוכרת ועל כן יכול תיאורטית להיות בעל יתרון בכל מטופלי הסוכרת. יחד עם זאת ישנם מטופלים שהטיפול בסנסור יכול לתרום בצורה משמעותית לאיזון הסוכרת:

1. מטופלים עם איזון סוכרת לא מיטבי:

א. המוגלובין מסוכרר מעל לרמת היעד (7.5%).

שיפור איזון סוכרת במבוגרים (מעל או שווה גיל 25 שנים על פי המלצת ה-ADA).

שיפור איזון סוכרת בילדים ומתבגרים כאשר ההצלחה תלויה במידת השימוש בסנסור.

ב. מטופלים עם תנודתיות גדולה ברמות הסוכר.

2. מד סוכר רציף יכול להוות מכשיר תומך לבדיקת סוכר במטופלים עם נטייה לאירועי היפוגליקמיה:

א. מטופלים עם חוסר תחושה להיפוגליקמיה.

ב. מטופלים אשר חוו אירועי היפוגליקמיה קשה.

ג. מטופלים החווים אירועי היפוגליקמיה חוזרים.

ד. ילדים ותינוקות מתחת גיל 6 שנים.

3. מד סוכר רציף יכול להוות מכשיר תומך לבדיקת סוכר בעת:

א. שינוי טיפול בסוכרת, כגון מעבר לטיפול במשאבת אינסולין.

ב. שינוי אורחות חיים כגון ביצוע פעילות גופנית.

ג. ספורטאים.

ד. מטופלות סוכרת מסוג 1 כהכנה ובמהלך הריון.

4. מומלץ להשתמש תקופתית להערכה של איזון הסוכרת וצורך בשינוי או התאמת הטיפול:

א. בצמוד למעקבי הסוכרת, למשך שבוע אחד כל 3 חודשים (לפני הביקור במרפאה).

ב. שימוש במד סוכר רציף ללא קריאה בזמן אמת של רמות הסוכר (סנסור חסוי).

אינדיקציות על פי סל הבריאות (חוזר המנהל הכללי דצמבר 2011)

הטכנולוגיה תינתן לחולי סוכרת מסוג 1 הסובלים מקושי באיזון ובהתוויות הבאות:

1. נשים חולות סוכרת מסוג 1 בהריון, שאינן מאוזנות לפני ההיריון ובמהלכו. הטכנולוגיה ניתנת לשנה וחצי: לתקופה שלפני הכניסה להריון לצורך השגת איזון, לתקופת ההיריון ולתקופת משכב הלידה. בהמלצת רופא מומחה במרפאת סוכרת או רופא מומחה ברפואת נשים במרפאה להריון בסיכון גבוה.
2. ילדים חולי סוכרת מסוג 1 הסובלים מקושי באיזון רמת סוכר למרות טיפול מיטבי, בהמלצת רופא מומחה במרפאת סוכרת:
א. ילדים מגיל 8 שנים עד גיל 18 שחוו שני אירועים מתועדים של היפוגליקמיה:
שתי אפיזודות לפחות של סוכר נמוך, עם ביטוי קליני משמעותי (כשערכי הסוכר שתועדו ברישומי גלוקומטר בעת האפיזודה מתחת ל-50 מ"ג/ד"ל).
ב. ילדים עד גיל 8 שנים שקיים קושי להשיג איזון בטיפול במחלתם: אפיזודות חוזרות של סוכר נמוך (מתחת ל-70 מ"ג ד"ל) בתדירות העולה על 4 פעמים בשבוע, שתועדו ברישומי הגלוקומטר במשך שבועיים לפחות (לא בהכרח רציפים) במהלך 6 החודשים שקדמו לבקשה.
ג. התוויה משנת 2008: ילדים חולי סוכרת מסוג 1 מגיל 6-18 שנים הסובלים מהיפוגליקמיות חמורות לא מודעות (unawareness), אשר חוו שני אירועים של היפוגליקמיה, שהצריכו הפניה לחדר מיון או הזעקת אמבולנס, במהלך השנה האחרונה.
3. מבוגרים מעל גיל 18 שנים חולי סוכרת מסוג 1, הסובלים מהיפוגליקמיות חמורות לא מודעות (unawareness), אשר חוו לפחות שני אירועים של היפוגליקמיה, שהצריכו הפניה לחדר מיון או הזעקת אמבולנס, במהלך השנה האחרונה.
המידע בטבלה ביחס לגיל אישור ה-FDA וה-CE וכן המידע ביחס לסל הבריאות עשוי להשתנות. לפני מעבר לשימוש במד סוכר רציף, על המטופלים לקבל הדרכה לגבי שימוש במד סוכר רציף בשני מישורים, טכנית וטיפולית.

מקומו של השימוש במדי סוכר ומדי סוכר רציפים בחולי סוכרת מסוג 2

מדידות סוכר לאורך היממה הוכחו כיעילות לאיזון הסוכרת גם בחולי סוכרת מסוג 2 המטופלים במספר זריקות ליום של אינסולין או במשאבת אינסולין[16]. על כן, במטופלים אלה ההמלצה הינה לבדוק את רמות הסוכר 3 פעמים ביום או יותר, בדומה למטופלי סוכרת מסוג 1. השפעת מדידת רמות סוכר על איזון הסוכרת במטופלי סוכרת מסוג 2 שאינם מטופלים באינסולין אינה ברורה דיה[17]. על כן, לא הוגדרה תדירות מיטבית של בדיקת רמות סוכר במטופלים אלה. לאחרונה, פורסם קונצנזוס[18] ע"י קבוצה של מומחי סוכרת מארה"ב ואירופה הדן בצורך במדידת רמות סוכר בחולי סוכרת מסוג 2. הקונצנזוס הדגיש את החשיבות של מדידת רמות סוכר בחולי סוכרת מסוג 2 שאינם מטופלים באינסולין, במיוחד לצורך הכוונה של הטיפול והתאמתו. זמני המדידה הרצויים הינם בבוקר בצום, ומדידה לאחר ארוחות במטרה להשיג איזון רמות סוכר טובות יותר לאחר האוכל.
יעילות השימוש במד סוכר רציף בחולי סוכרת מסוג 2 מטופלי אינסולין דומה ליעילותו בחולי סוכרת מסוג 1. יתרה מכך, נמצא כי חיבור למד סוכר רציף בחולי סוכרת מסוג 2 שאינם מטופלים באינסולין פרנדיאלי למשך 12 שבועות הוביל לשיפור משמעותי באיזון הסוכרת, אשר נשמר 40 שבועות לאחר סיום המחקר[19]. השימוש במד סוכר רציף במטופלי סוכרת מסוג 2 הוא בעל יתרונות נוספים לשיפור באיזון, כולל יכולת שינוי של דיאטה ופעילות גופנית וזיהוי של אירועי היפוגליקמיה והיפרגליקמיה.

ד"ר רויטל נימרי ופרופ' משה פיליפ, המכון לאנדוקרינולוגיה וסוכרת ע"ש ג'סי ושרה לאה שפר, המרכז הארצי לסוכרת נעורים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקוה

{רשימה ביבליוגרפית}

1. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. N Engl J Med 359:1464-1476, 2008
2. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, Chase HP, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Lawrence JM, Milaszewski K, Ruedy KJ, Tamborlane WV: Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 32:1947-1953, 2009
3. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in a Clinical Care Environment. Diabetes Care 33:17-22, 2010
4. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M: Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care 29:2730-2732, 2006
5. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA: Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy: Results of the First Randomized Treat-to-Target Study. Diabetes Technology & Therapeutics 10:377-383, 2008
6. Raccah D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M: Incremental value of continuous

glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: The RealTrend study. Diabetes Care 2009
7. O'Connell M, Donath S, O'Neal D, Colman P, Ambler G, Jones T, Davis E, Cameron F: Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 52:1250-1257, 2009
8. Hermanides J., Nørgaard K., Bruttomesso D., Mathieu C., Frid A., Dayan C.M., Diem P., Fermon C., Wentholt I.M.E., Hoekstra J.B.L., DeVries J.H.: Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type1 diabetes; a randomized controlled trial. Diabet Med 5: 1464-91, 2011
9. Raccah D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M: Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: The RealTrend study. Diabetes Care 2009
10.Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, Hazenfield RM. Use of Continuous Glucose Monitoring in Subjects With Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections Versus Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy: A prospective 6-month study. Diabetes Care 34(3):574-9, 2011
11.Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L: Continuous glucose monitoring during pregnancy. Diabetes Technol Ther. 11 Suppl 1:S105-11,2009
12.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 34(4):795-800, 2011
13. Peyrot M, Rubin RR: Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. Diabetes Technol Ther 11:57-62, 2009
14. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP,Clemons R et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 359: 1464–1476, 2008
15.Phillip M, Danne T Shalitin S, Buckingham B,Laffel L,Tamborlane W, Battelino T and Consensus Forum Participant: Consensus Statement, Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. Pediatric Diabetes 13: 215–228, 2012
16. Nyomba BL, Berard L, Murphy LJ. Facilitating access to glucometer reagents increases blood glucose self-monitoring frequency and improves glycaemic control: a prospective study in insulin-treated diabetic patients. Diabet Med. 2004 ;21(2):129-35
17. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G,et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005;28:1510–1517
18. Klonoff DC et al,Coalition for Clinical Research-Self-Monitoring of Blood Glucose Scientific Board.Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes.J Diabetes Sci Technol. 2011 :1;5(6):1529-48
19. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 ;35(1):32-8.

חשוב לזכור – עקרונות הטיפול במדי סוכר רציפים בטיפול בחולי סוכרת מסוג 1

1. הנטייה בעת שימוש במד סוכר רציף היא לטפל באינסולין על פי רמות הסוכר אולם יש להמתין ולהתחשב במגמת הסוכר לפני התערבות טיפולית.
2. אין השימוש בסנסור מבטל את הצורך בבדיקות הדם. על פי אישור ה-FDA כל התערבות בטיפול מצריכה לפני כן אישור בדיקת דם במד סוכר. חובה לבדוק כל תוצאה שאינה מותאמת לתחושות המטופל.
3. יש להתאים את התראות הסנסור (גבול עליון ותחתון של רמות הסוכר) אישית לכל מטופל כמו גם את זמן ההתראה. המטרה לקבוע ערכים שיתנו התראה בעיתוי המתאים לטיפול בתדירות שאינה מהווה מטרד למטופל.
4. קביעת התראת ערך סוכר נמוך צריכה לקחת בחשבון את האיחור בין רמת הסוכר הנמדדת בנוזל הבין תאי (המדידה של מד הסוכר הרציף) ובדם וכן את יכולת המטופל לחוש היפוגליקמיה. ברוב המטופלים קביעת ערך התראה של 70–80 mg/dl יתאים.

יש להיות ערים למגבלות הסנסור בעת פירוש והערכה של רמת סוכר. ישנם מספר גורמים המשפיעים על רמת הסוכר הנקראת בסנסור:

1. יש להדגיש כי קיים שיהוי של 5–15 דקות בין רמת הסוכר הנמדדת בנוזל הבין-תאי (מד סוכר רציף) למדידה מדם קפילרי (מד סוכר). השיהוי אף יכול להיות גדול יותר בעת עלייה או ירידה חדה ברמות הסוכר.
2. לסנסור כמו גם למד הסוכר יש טווח טעות בבדיקה במיוחד בערכי קיצון (89%–99% מקריאות הסנסור נמצאות באזור A ו-B של Clark error Grid).
3. כיול המכשיר מבוצע ע"י מדידת רמות סוכר במד הסוכר ועל פי הוראות היצרן. ההמלצה לבצע כיול כאשר רמות הסוכר יציבות (לא לאחר ארוחה או בעת ירידה של רמות הסוכר), ביצוע כיול נכון הינו קריטי לשם קריאה אמינה של ערכי הסוכר. רמות יציבות מוגדרות כקצב שינוי של פחות מ-1 mg/dl/min.

זמן מומלץ לכיול – חצי שעה לאחר הקימה בבוקר בצום או לפני ארוחות ושינה. במידה ורמות הסוכר אינן יציבות ניתן לדחות את הכיול למועד אחר. יש לציין כי במד הסוכר הרציף של DEXCOM על פי הוראות היצרן ניתן לכייל את מד הסוכר הרציף בכל עת גם בעת שינויים קיצוניים ברמות הסוכר.

4. אמינות מדידת מד הסוכר הרציף עלולה להיות פחותה יותר לקראת סיום פעילותו או בשעות הראשונות לשימוש.

יש לפרוק את נתוני הסנסור, מד הסוכר והמשאבה בכל ביקורת של המטופל במרפאה או פריקה בעזרת תוכנה בבית המטופל. פריקת הנתונים מאפשרת קבלת נתונים סטטיסטיים לגבי האיזון של המטופל. נתונים אלה ישמשו את הצוות המטפל להתאמת הטיפול בסוכרת.

מקומם של רופא המשפחה והמרפאה הראשונית בניהול מחלת הסוכרת מסוג 2

פרופ' מרגלית גולדפרכט

מחלת הסוכרת נחשבת למגפה של חברת השפע ושל המאה ה-21. דו"ח סוכרת 2009 מטעם מכון גרטנר מעריך כי מספר חולי הסוכרת במדינת ישראל בשנת 2007 היה – 486,400, 6.2% מאוכלוסיית מדינת ישראל. לפי סקר KAP משנת 2006 אשר סקר אוכלוסייה בגילאי 18, 8.1% מכלל הגברים היהודים ו-9.6% מכלל הנשים היהודיות דיווחו שהם חולי סוכרת. סקר INHIS משנת 2007 שבוצע בקרב ישראלים בני 21 ומעלה דווח על אחוז חולי הסוכרת בקרב אוכלוסייה יהודית: 8.3% בקרב גברים ו-7.2% בקרב נשים. תכנית המדדים הלאומית שמדווחת על חולי סוכרת בהתאם לבדיקות מעבדה או משיכת טיפול תרופתי לסוכרת מדווחת כי בשנת 2012 חיו בישראל 458,769 חולי סוכרת, אשר היוו 6.5% מכלל האוכלוסייה. עם הזדקנות האוכלוסייה מצד אחד ותנאי חיים של חברת השפע קיים צפי של עלייה בהיארעות ושכיחות סוכרת בישראל, כמו בכל העולם.

סיבוכי מחלת הסוכרת ותוצאותיה אינם תלויים בלעדית באיזון הסוכרת אלא מושפעים מגורמים נלווים כמו הפסקת עישון, הקפדה על פעילות גופנית ותזונה מתאימה, ואיזון מחלות נלוות כגון יתר לחץ דם והיפרליפידמיה. גם מצב נפשי כגון דיכאון, משפיע על איזון הסוכרת.

איזון הסוכרת נעשה קשה עם הזמן, בהתאם להתקדמות ירידת הפרשת אינסולין מהלבלב, ומושפע גם מגורמים פסיכו-סוציאליים: תרבות, מצב כלכלי, הבנה של המטופל ומשאבי הנפש שיש להשקיע בשליטה במחלה, וכן בעיות רפואיות נלוות לאורך זמן.

בהתאם למחקרים של סטרפילד, חוזק רפואת המשפחה הנו אחד הגורמים המרכזיים לניהול נאות של חולי כרוני, איכות החיים ואורך החיים של האוכלוסייה.

רופא המשפחה נמצא בקשר מתמיד עם המטופל ובני ביתו ומלווה אותם לאורך זמן. לרוב יש לו את ההבנה של הסביבה התרבותית של המטופל והיכרות אינטימית עם משפחתו ותנאי חייו. על רקע הפגישות החוזרות והיכולת להיות עם "אצבע על הדופק", רופא המשפחה וצוות המרפאה הראשונית הם המתאימים ביותר לנהל את מחלת הסוכרת על כל מורכבותה, המחלות והסיבוכים הנלווים לה, תוך כדי התייעצות עם מומחים שונים, בהתאם לצרכי המטופל.

צוות המרפאה הראשונית הוא הראשון שמאבחן לרוב את הסוכרת בהתאם להמלצות של IDF, ADA וגופים מקצועיים לאומיים ובינלאומיים.

הכשרה של צוות מרפאה ראשונית לניהול טיפול מחלת הסוכרת

כ-50% מכלל רופאי המשפחה בישראל הם מומחים ברפואת משפחה אשר עברו התמחות בת 4 שנים עם דגש על ניהול חולי כרוני במרפאה ראשונית (כולל מחלת הסוכרת).

שרותי בריאות כללית משקיעה בתהליכי הכשרה של הצוות הראשוני מדי שנה משנת 1996, ע"י הנהגת השתלמות חובה לכל הצוות המרפאה הראשונית כולל השירות הדיאטני ורוקחות. הייחודיות של ההשתלמות הינה אחידות המסר, הקניית מיומנויות טיפוליות בקבוצות קטנות, השתלמות רב מקצועיות והערכה מדוקדקת של ההשתלמות מבחינת ידע, יכולת ושביעות רצון.

בנוסף, רופאי משפחה משתלמים במרפאות סוכרת, ובקרב סיעוד ברפואה ראשונית קיים עידוד לפנות לקורס בתחום סוכרת.

ניהול חולה סוכרת חדש ברמת המרפאה הראשונית

צוות המרפאה הראשונית מבצע הערכה כוללנית של חולה סוכרת חדש שכוללת אבחון יל"ד, היפרליפידמיה, בדיקת

BMI, הערכת סטטוס עישון וביצוע פעילות גופנית וכן שלילת המצאות מחלות אחרות שיכולות להביא למחלת הסוכרת, כמו דלקת בלבלב או גורמים איאטרוגנים כגון טיפול בסטרואידים. הצוות אחראי על מתן הסבר למטופל על המחלה וסיבוכיה, הצורך להקפיד על הפסקת עישון במקרה הצורך, הפנייה לדיאטנית והמלצה על אורח חיים בריא (תזונה מתאימה, פעילות גופנית והפסקת עישון). כמו כן מבצע הצוות הערכה ראשונית של סיבוכי סוכרת: המלצה לבדיקת רופא עיניים, בדיקת כפות רגליים, בדיקת תפקוד כלייתי ותשאול ובירור של תלונות קרדיאליות.
בשלבים הראשונים של המחלה מומלץ מעקב תכוף אחר המטופל ואיזון הסוכרת ומחלות נלוות. מומלץ להתחיל בטיפול במטפורמין מיד עם גילוי המחלה, בהתאם להנחיות ADA 2012.

מעקב אחר חולה סוכרת

צוות המרפאה הראשונית אחראי על ניהול המעקב השוטף של מחלת הסוכרת והמחלות הנלוות לה. לפי המלצת תכנית המדדים הלאומית, על כל חולה סוכרת לעבור לפחות פעם בשנה מעקב הכולל את הבדיקות הבאות: קרקעית העין, BMI, ל"ד, HbA1c, תפקודי כליה כולל הפרשת חלבון בשתן, LDL כולסטרול וליפידוגרם, חיסון שפעת פעם בשנה וחיסון פנוימובקס פעם אחת עד גיל 65 ופעם אחת מעל גיל 65. בהתאם להנחיות משרד הבריאות יש לבצע לפחות פעם בשנה בדיקה מקיפה של כפות הרגליים, לזיהוי מוקדם של כיבים וגורמי סיכון לכיבים.
בקרב חולים עם מחלת סוכרת/מחלות נלוות לא מאוזנות וכן סיבוכי סוכרת, רצוי לבצע מעקב תכוף יותר, בהתאם לצרכי המטופל.
מומלץ לבדוק בכל מעקב את מידת היצמדות המטופל להנחיות הצוות המטפל, להעצים את המטופל, לשבח אותו על הישגיו ולהמשיך לעודד אותו.

שיתוף פעולה של המטופל והקפדה על טיפול נאות

איזון מחלת הסוכרת והמחלות הנלוות מהווה אתגר קשה עבור המטופל: שינוי באורח החיים כגון הפסקת עישון, הקפדה על תזונה מתאימה ופעילות גופנית, נטילה קבועה של תרופות שונות - כל אלה מהווים מעמסה נפשית, רגשית וכלכלית לא רק על המטופל עצמו אלא גם על בני ביתו. על מנת להתמודד היטב עם מחלת הסוכרת על המטופל לעבור את כל השלבים של תהליך האובדן (אובדן הבריאות), להשלים עם המחלה ולהחליט לקחת אחריות על מצבו. לשם כך יש צורך בתמיכה של המשפחה והקהילה בה חי המטופל. תהליכים אלה מורכבים והצוות המטפל אינו יכול לשלוט בכולם, אך על הצוות לעודד את המטופל להתמיד בטיפול על כל היבטיו ולהתאים לו טיפול בהתאם לצרכיו.

התאמה תרבותית

הגישה לסוכרת מוכתבת גם בהתאם למטען התרבותי של המטופל וסביבתו הקרובה. במחקר שנעשה בשירותי בריאות כללית ע"י קבוצות מיקוד בקרב אוכלוסייה ערבית נמצא כי המטופלים דיווחו על קושי להקפיד על תזונה נאותה על רקע תרבות האירוח המקובלת בקרב אוכלוסייה זו. אדם שאוכל אוכל שונה מזה של כלל הסובבים אותו, מוציא את עצמו מהקהילה שלו ומבודד את עצמו. כמו כן קיים קושי להתמיד בטיפול תרופתי. מחקר אשר בוצע בשירותי בריאות כללית בדק את אחוז המטופלים אשר נטלו לפחות 80% מהטיפול התרופתי בסוכרת. נמצא כי במגזר הערבי רק 30% מחולי הסוכרת נצמדו לטיפול, דבר המקשה על איזון הסוכרת ומחלות נלוות. זוהי תמונת המצב למרות ביצוע תכנית מקיפה בת 17 שנה לשיפור הטיפול בסוכרת לכלל המטופלים בשירותי בריאות כללית וכן תכניות ייחודיות לאוכלוסייה ערבית: מתן מידע על סוכרת לאוכלוסייה ערבית, סדנאות בנושא סוכרת בערבית והנגשת שירותים הקשורים למחלה לאוכלוסייה ערבית. כמו כל שינוי תרבותי, השינוי הוא איטי ונדרשת גם מעורבות של משרד הבריאות לצורך העלאת המודעות לאורח חיים בריא מחד גיסא ושיפור ההיצמדות לטיפול בקרב אוכלוסיות מיעוטים בישראל, מאידך גיסא.

יעדי טיפול אישיים למטופל

בהתאם למחקרים אחרונים והנחיות ADA 2012, מומלץ כי לכל מטופל יקבעו ערכי איזון של סוכרת ומחלות נלוות בהתאם לגילו, משך המחלה, עומס התחלואה הנלווית ומשאבי המטופל.
רצוי כי מטופלים עם תוחלת חיים ארוכה, משך מחלה קצר וללא סיבוכים, יקפידו על יעד איזון סוכרת מתחת ל-HbA1c7%.
לעומת זאת בקרב חולי סוכרת מעל גיל 75, חולי סוכרת עם סיבוכים קרדיווסקולריים או עם אי ספיקת לב, ניתן להסתפק באיזון קפדני פחות של HbA1c עם יעד מטרה הנמוך מ-8%. לפי מחקרי ACCORD, ADVANCE ו-VADT

איזון אינטנסיבי של סוכרת בקרב חולי סוכרת עם משך מחלה ממושך אינו מוריד את אחוזי התמותה הכללית או את סך התחלואה הקרדיווסקולרית.
לשם מניעת סיבוכי סוכרת קיימת חשיבות מרבית לאיזון יל"ד ויתר כולסטרול. כיום שונו מדדי איזון בתכנית המדדים הלאומית לאיזון ערכי ל"ד בקרב חולי סוכרת ל-140/90.
מצד שני, לפי NCEP, יש להמשיך לאזן את ערכי כולסטרול LDL לערכים מתחת 100 מ"ג% לשם מניעת אירועים קרדיווסקולריים.

צוות המרפאה הראשונית והיועצים

מחלת הסוכרת, על מורכבותה הרבה וסיבוכיה, דורשת תיאום בין המטפלים. לרופא המשפחה יש שותפים רבים לטיפול בחולה הסוכרת ומתפקידו לכוון את המטופל ליועצים המתאימים לו. המחקרים מראים כי להמשכיות הטיפול ותקשורת טובה בין היועצים יש השפעה מיטיבה על תוצאות הטיפול. כמו כן, הופעת סיבוכים בתחום אחד כמו עיניים מנבאת סיבוכים בתחום אחר כמו נפרולוגיה. ערנות של הגורם המתאם מביאה לגילוי מוקדם וטיפול נאות יכול לעכב את התקדמות מחלת הסוכרת וסיבוכיה.
השותף החשוב ביותר היא אחות במרפאה הראשונית, שיחד עם רופא המשפחה אחראית על ניהול המעקב של חולה הסוכרת, הדרכתו וכד'. תקשורת טובה חיונית בין גורמים אלה לשם מתן טיפול אופטימאלי.
מרפאת סוכרת הנה מרפאה מייעצת, אליה מופנים חולי סוכרת שלא מגיעים ליעדי האיזון האישיים שלהם תוך חצי שנה בטיפול מירבי. תקשורת הדדית בין רופא המשפחה ורופא הסוכרת היא חיונית. בהתאם לסקר שבוצע של מרפאות סוכרת, רוב החולים המבקרים במרפאות סוכרת (65%) נמצאים במעקב מעל ל-5 שנים, משך מחלת סוכרת מעל 10 שנים ומטופלים באינסולין. על רקע מורכבות החולים, סיבוכי הסוכרת שלהם ורמת החולי הגבוהה, יחסית למרפאה ראשונית, חשוב להקפיד על העברת ידע מהירה וברורה.
השירות הדיאטני מהווה שותף לטיפול שוטף בחולה הסוכרת. לפי סל הבריאות, חולה סוכרת זכאי ל-7 טיפולים בשנה, כל שנה, ול-14 טיפולים בשנה הראשונה. רופאי העיניים שותפים במעקב שוטף אחר חולה הסוכרת בבדיקת קרקעית העין וזיהוי בעיות עיניים נוספות.
המטופל מופנה לשירותים נוספים בהתאם לחומרת המחלות הנלוות והופעת סיבוכי סוכרת כמו מרפאה קרדיולוגית, מרפאת כלי דם, מרפאה נפרולוגית, מרפאת פצעים מורכבים, מרפאה נוירולוגית, מרפאה קוגניטיבית, אורתופדיה וכן מרפאת בריאות הנפש. מחקרים מראים על שכיחות גבוהה של דיכאון בקרב חולי סוכרת.

פרופ' מרגלית גולדפרכט, מנהלת המחלקה לקידום איכות, אגף רפואה, חטיבת הקהילה הנהלה כללית, שירותי בריאות כללית והמחלקה לרפואת המשפחה, הפקולטה לרפואה ע"ש רפופורט, הטכניון, חיפה

{רשימה ביבליוגרפית}

1. www.old.health.gov.il/pages/default.asp?maincat=25&catid=939&pageid=4800
2. www.old.health.gov.il/Download/pages/KAP2006.pdf
3. www.israelhpr.org.il/1043/470.htm
4. http://www.israelhpr.org.il/
5. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2012 Diabetes Care 2012 35:S4-S10
6. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Foldes SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: implications for the importance of primary care in 'case' management. Ann Fam Med. 2003 May-Jun;1(1):8-14
7. Starfield B, Primary care visits and health policy, CMAJ 1998 159; 795-6
8. www.idf.org/guidelines/
9. גולדפרכט מ, צור ע, פלד ע, שטרן א, זינגר ג', סולומון ג, גבעון ש, פליישמן ס. הנחיות קלינות לטיפול לסוכרת מסוג 2, חטיבת הקהילה, שירותי בריאות כללית, ספטמבר 2010
10. Goldfracht M1,2,Levin-Zamir D1, Stern E all. The Use of Focus Groups as a Basis for Planning and Implementing Culturally Appropriate Intervention among Diabetics from the Arab Community in Israel WONCA Conference Oct 2012 Malaga Spain
11. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, and all. Depression Predicts All-Cause Mortality: Epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudyDiabetes Care. 2012 May 22
12. Surwit RS, van Tilburg MAL, Zucker N, et al. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:30-34.

חשוב לזכור – מקומם של רופא המשפחה והמרפאה הראשונית בניהול מחלת הסוכרת מסוג 2

1. הצוות הרפואי במרפאה הראשונית, רופא המשפחה ואחות המרפאה, הם המטפלים המרכזיים במחלת הסוכרת ומתאמי הטיפול עבור החולה הסוכרתי.
2. הצוות הרפואי במרפאה הראשונית מאבחן את מחלת הסוכרת, אחראי על ניהול המחלה וניהול הטיפול בה בהתאם לצרכים האינדיבידואלים של המטופל, בהתאמה תרבותית ופסיכוסוציאלית.
3. יעדי איזון של מחלת הסוכרת ומחלות נלוות יותאמו למטופל בהתאם לגילו, משך המחלה, עומס התחלואה הנלווית וצרכי המטופל.
4. מומלץ להזמין את המטופל למעקב תכוף (בתדירות של פעם בחודש) עד הגעה ליעדי איזון.
5. יש לבצע הערכה כוללנית של איזון מחלת הסוכרת, היארעות סיבוכים ואיזון מחלות נלוות לפחות פעם בשנה.
6. מומלץ להתחיל את הטיפול בחולה סוכרת מסוג 2 בהתאמה של אורח חיים למחלת הסוכרת ובטיפול במטפורמין.
7. אם המטופל לא הגיע לאיזון סוכרת תוך 3 חודשים מומלץ לשקול הוספת תרופה שנייה לטיפול.
8. חשוב לבדוק שהמטופל אכן נוטל את הטיפול בהתאם להנחיות הצוות המטפל בכל מפגש העוסק בטיפול בסוכרת.
9. כאשר מטופל אינו מגיע ליעדי איזון אישיים של הסוכרת בטיפול של 2 תרופות לפחות יש מקום לשקול ייעוץ עם רופא סוכרת.
10. רופא המשפחה, כמנהל הטיפול, מפנה את המטופל ליועצים שונים בהתאם לצרכי המטופל ושיקול דעתו הרפואי של רופא המשפחה. תקשורת טובה בין היועצים לרופא המשפחה חיונית לשם הצלחת הטיפול במטופל.
11. צוות המרפאה הראשונית יעשיר את המידע של המטופל על מחלת הסוכרת, יעצים אותו ויעודד את ההתמדה במעקב ובטיפול במחלת הסוכרת והמחלות הנלוות.
12. נכון להיום יש ירידה בתמותה של יותר מ-30% בתמותת חולי סוכרת בהתאם לממצאים של משרד הבריאות ושרותי בריאות כללית.

אחות הסוכרת – החזון והתפקיד

אהובה ספיץ, רחל מאיר, רוחמה כהן

בשנת 2006 הכריז ארגון הבריאות העולמי (WHO) על מחלת הסוכרת כעל מגיפה. מחלת הסוכרת, בעיקר מסוג 2, נפוצה ביותר. שכיחות מחלת הסוכרת נמצאת בעלייה מתמדת בעשורים האחרונים. לפי הערכת ארגון הבריאות העולמי חיים כיום בעולם 374 מיליון איש הסובלים מסוכרת. בשנת 2030 צפוי מספר החולים להאמיר ל-439 מיליון איש, עם הימצאות עולמית של 7.7% והסוכרת צפויה להפוך לגורם המוות השביעי בחשיבותו בעולם. בישראל, על פי סקרי הבריאות הלאומיים, שיעור חולי הסוכרת בקרב בני 18 שנים ומעלה נע בין 7.6%–8.8%[1].

גורמי הסיכון לסוכרת הם, בין היתר, סוכרת בבני המשפחה הקרובה, השמנת יתר (BMI מעל 27 ק"ג/מ"ר), יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, בעיקר HDL נמוך וטריגליצרידים גבוהים, סוכרת הריונית בעבר ו/או לידת תינוק במשקל מעל 4 ק"ג[2]. גורמים התנהגותיים הידועים כמעלים את הסכנה להתפתחות סוכרת הם היעדר פעילות גופנית, ישיבה ממושכת מול מחשב/טלוויזיה, עישון, תזונה עתירת פחמימות ושומנים כגון: מזון מהיר, משקאות מתוקים, שומן צמחי ועוד. מבין גורמי הסיכון המוזכרים, השמנת יתר וחוסר פעילות גופנית גורמים לעלייה בתנגודת לאינסולין שהיא ההפרעה הפתופיזיולוגית העיקרית העלולה לגרום למצב של טרום סוכרת ובהמשך לסוכרת מסוג 2[3].

האחות, מנהלת הטיפול בסוכרת, ניצבת כיום בפני אתגרים שלא היו בעבר. ראשית, עלייה מתמדת במספר חולי הסוכרת וכן השינוי האפידמיולוגי, קרי היארעות של סוכרת מסוג 1 בגיל מבוגר יותר והיארעות של סוכרת מסוג 2 בקרב צעירים. אתגר נוסף הינו כניסתן של טכנולוגיות מתוחכמות וסוגי טיפול חדשניים המחייבים עדכון הידע ושיפור מיומנויות טיפוליות באופן מתמשך כגון שימוש בתוכנות ממוחשבות לפענוח נתונים של תוצאות הניטור העצמי ונתוני משאבות אינסולין.

אתגר נוסף לאחות הינו ניהול המחלה בשיתוף צוות רב תחומי. האחות אחראית לתכנון, תאום וטיפול בחולים בכל שלבי המחלה, להצגת חלופות טיפוליות בהתאמה אישית למטופל ולהפנייתו למומחים בעת הצורך. היא מהווה משאב מקצועי מייעץ ומנחה בתחומה לאחיות ולבעלי מקצועות רפואיים ופרה רפואיים השותפים לטיפול[4]. אתגרים אלה דורשים מיומנות ומומחיות של אחות מומחית בסוכרת. על מנת להעצים ולהגשים את תפקידה ראינו לנכון לבנות חזון לאחות המומחית לסוכרת במאה ה-21. החזון יהווה תשתית רעיונית וערכית לעבודת האחות ואתגריה.

חזון האחות המומחית בסוכרת:

לשאוף למצוינות מקצועית, ערכית ואנושית, המתבטאת ביכולת:

- לקיים תקשורת איכותית עם החולה ומשפחתו.
- לתאם טיפול של צוות רב מקצועי.
- לקדם ידע ומיומנויות בטיפול.
- לקדם בריאות למניעת סוכרת וסיבוכיה.
- להשיג שיפור באיזון מטבולי ואיכות חיים מיטבית לחולי הסוכרת.

מחזון למציאות

מנהל הסיעוד במשרד הבריאות מקדם את תפקיד האחות המומחית הקלינית בסוכרת אשר יעגן באופן חוקי את העשייה המקצועית. התפקיד יקנה סמכות ואחריות לניהול הטיפול בסוכרת. הכשרה ייעודית תכוון לגוף הידע הנדרש כולל מיומנויות, התנסות קלינית ומבחן רישוי.

החל משנת 2006 מתקיימים בישראל קורסים על-בסיסיים בסוכרת. לאחר עמידה בבחינות הממשלתיות מקבלות בוגרות הקורס אישור לפעולות סיעוד המעוגנות בתפקידן של אחיות סוכרת. הפעולות מתבצעות במסגרת ניהול הטיפול ההמשכי בקהילה ובהתאם לפרוטוקולים רפואיים[5]. הקורס העל-בסיסי בסוכרת מאפשר לחנך את דור ההמשך ומקדם את השאיפה להצבת אחות בוגרת קורס על בסיסי בסוכרת בכל מרפאה ראשונית.

מודלים טיפוליים

בספרות קיימים מודלים לניהול מחלות כרוניות. המודל הרווח כיום מכונה "ניהול הטיפול", ה-C.M. (Case Management). מודל זה מכוון לניהול ותיאום הטיפול במחלה כרונית כדוגמת סוכרת ומבוצע ע"י אחיות[8,9]. ניהול הטיפול בסוכרת התפתח כמענה לצורך בטיפול מורכב, כוללני ורב צוותי בחולי הסוכרת. בהיותו תהליך מתמשך הוא מאפשר מעקב והערכת תוצאות.

במרכזים רפואיים בעולם נערכו מחקרים על יעילות התפקיד כמקדם תוצאים מטבוליים וכמשפר מדדי סוכרת. NCM[12] (Nurse Case Management), זוהה כאסטרטגיה היעילה ביותר להשגת שיפור במדדי איזון סוכרת[14]. הפרמטרים שנבדקו היו: ערכי לחץ דם, אומדן כף רגל, בדיקת עיניים תקופתית, פרופיל שומנים ורמת HbA1c בדם. התוצאות תמכו בפיתוח מודל של ניהול טיפול ע"י אחות case manager כשיטה עדכנית[15].

במרכז הרפואי Veterans Health Care System Cleveland הוכשרו אחיות מתוך הצוות הקיים של המרפאות הראשוניות להעניק טיפול מקצועי בסוכרת במודל של Case Manager. שאלוני שביעות רצון העידו על שביעות רצון גבוהה בקרב האחיות. הן סברו שהטיפול על פי מודל זה היה משמעותי עבור המטופלים. כתוצאה מכך, אחיות שעבדו במשרה חלקית לאחר ההכשרה הביעו רצון להגדיל את היקף משרתן. בשל השיפור במצב חולי הסוכרת, הנהלת הסיעוד תמכה בהרחבת סמכויותיהן של האחיות שעברו את ההכשרה[13].

תפקיד זה מחייב כישורים ארגוניים, מיומנות תקשורת עם מטופלים ובין חברי הצוות וכן הכרת ארגוני הבריאות השונים ומערכת הבריאות. כיום, כאשר מספר חולי הסוכרת נמצא בעלייה מתמדת, Case management הוגדר ע"י איגוד האחיות האמריקאי כמודל דינאמי ושיתופי המתאם ומנגיש שירותי בריאות קיימים לחולים במחלות כרוניות[12].

הגישות והשיטות לניהול הטיפול מבוססות על התהליך הסיעודי, המהווה את עמוד השדרה בניהול הטיפול הסיעודי בסוכרת וכולל: אומדן, קביעת מטרות טיפוליות, התערבות, תיעוד והערכה.

גישה טיפולית נוספת מציבה את המטופל במרכז ומכונה – Patient Centered Approach.

לפי גישה זו נמצא המטופל במרכז, כשותף בקבלת ההחלטות ובבניית תוכנית טיפול אישית, בראיה כוללת של צרכים, מניעים, רצונות, עמדות, תרבות וקשיים ביחס לסוכרת[6].

פיתוח גישת המטופל במרכז מותנית בשני עקרונות: הראשון, יצירת יחסי אמון של מטפל -מטופל המאפשרים למטופל לבטא באופן חופשי את דאגותיו, צרכיו ועמדותיו, ובמיוחד רגשות אשמה ובושה. לשם כך יש לאמץ גישה של שותפות לעומת גישה פטרנליסטית[7]. העיקרון השני הוא תקשורת – הכלי החשוב ביותר להשגת המטרה – הבאה לידי ביטוי בהקשבה פעילה, גילוי אמפתיה ומתן חיזוקים חיוביים בכל מפגש טיפולי[7,8].

במחקר שנערך במרכז האוניברסיטאי Kaise Permanente Medical Center נבדקו תוצאות המדדים הקליניים של חולי סוכרת במשך שנה כמדד להערכת תוכנית מובנית של מעקב אחות, שכללה מפגשים אישיים וקיום שיחות טלפוניות. במחקר, אשר בדק את הקריטריונים הבאים: משך המחלה, נוכחות סיבוך אחד לפחות של סוכרת, HbA1c< 10%, השתתפו 169 חולי סוכרת. המחקר השווה בין שתי קבוצות חולים; האחת הייתה במעקב שיגרתי כאשר הקשר העיקרי של החולה היה עם רופא. הקבוצה השנייה כללה, בנוסף לביקור אצל הרופא, גם מפגשים אישיים סדירים עם האחות מנהלת הטיפול, מעקב טלפוני והשתתפות בקבוצות לימוד.

תוצאות המחקר הוכיחו באופן מובהק שמעקב רציף וקבוע שכלל מפגשים אישיים, קשר טלפוני, מסרונים ופקסים עם האחות מנהלת הטיפול, תרם לשיפור משמעותי באיזון הסוכרת. מדד ה-HbA1c ירד מ-<10% לפחות מ-7.5% והמדדים המטבוליים השתפרו אף הם באופן משמעותי. בנוסף, ניהול הטיפול העצמי של החולה השתפר והובעה שביעות רצון גבוהה בקרב המטופלים מהתמיכה והמעקב הקבוע, המובנה האישי והטלפוני[9]. פרט למרכזיותו של המטופל בתהליך, מחקר זה מדגיש את חשיבות המעקב השיטתי המתוכנן של האחות.

במאמר נוסף נמצא שהמנבא הטוב ביותר לשיפור הטיפול העצמי של חולי הסוכרת הינו "משך" זמן ההדרכה על ידי המטפל העיקרי, שהוא בדרך כלל האחות[10]. גישה זו תואמת גם את שיטת ה-TPE (Therapeutic Patient Education), המוכרת בעולם הרפואי ככלי מרכזי בטיפול במחלות כרוניות. השיטה משלבת ידע ומיומנויות המפתחים עמדות והתנהגויות לטיפול עצמי, שליטה בסוכרת והשגת איכות חיים מיטבית[11].

דבקות בטיפול בסוכרת

דבקות בטיפול מהווה גורם חיוני ומשמעותי בהצלחת הטיפול במחלה כרונית. אולם, אחוז החולים במחלות כרוניות המאוזנים אינו עולה על 50% וזאת למרות תוצאות המחקרים המוכיחות יעילות בטיפולים קיימים. על פי הספרות המקצועית נמצא כי הגורם לתופעה זו הוא שכ-50% מהחולים במחלות כרוניות אינו דבק בטיפול התרופתי שלו.

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 לא מתאים ותקשורת לקויה מצד המטפל מהווים אף הם גורמים לחוסר דבקות. חוסר דבקות הינה בעיה מורכבת הדורשת מאמץ מהמטופל כמו מכל חברי הצוות המטפל והשותפים הפרטיים בחיי היום יום של המטופל.

קיים מודל בספרות המכונה: IMS (3 Factor Model) Information, Motivation Strategy; מידע, מוטיבציה ותכנון. המודל מדגיש את חשיבות הקשר בין המטפל למטופל כמנבא להצלחת טיפול. הפשטות והגמישות של המודל מאפשרת השגת מטרות טיפוליות מיטביות לפי צרכים אישיים של המטופל.

מידע: מתייחס להסבר מדוע לטפל בסוכרת, יחד עם הקשבה פעילה למטופל אודות קשיים, חסמים, יצירת אמון, עידוד, השתתפות וקשר לאורך זמן.

מוטיבציה: מתייחסת לעידוד המטופל להאמין בטיפול וליצור מוטיבציה לנטילת הטיפול וזאת בהתאם ליכולת הקוגניטיבית, הפסיכו סוציאלית, התרבותית ולעמדות - ברגש על המשכיות הקשר לאורך זמן.

תכנון: מסייע למטופל להתמודד עם חסמים פיזיים להתמדה, לפתח יחד עם המטופל תכנית עבודה לטווח ארוך לניהול המחלה כולל הרחבת התמיכה החברתית והמשפחתית. מסייע גם בטיפול בדיכאון ובקשיים כלכליים[16].

מטופלים מעדיפים לעזוב את המרפאה והצוות המטפל עם מידע מדויק ושימושי וקל לזכירה שניתן ע"י הצוות. מתן מטרות התואמות את ההבנה הבריאותית והתרבותית מונע אי הבנות ומאפשר למטופל להשתמש במידע שקיבל. תקשורת טובה ונכונה מהווה בסיס להמשך שיתוף פעולה.

לאחות יתרון מוכח בניהול הטיפול, בהעברת מידע מתאים, בעידוד, מתן מוטיבציה ובניית תכנית טיפול לפי הנחיות רפואיות, גם בהתחשב בהיבט התרבותי להשגת שיתוף פעולה ושביעות רצון של המטופלים[11]. בבניית תכנית טיפול משתלבות הגישות השונות לטיפול בחולי סוכרת, המאפשרות למטופל השגת איכות חיים על ציר הזמן, ברצף החיים. מעל לכל תלויה היכולת "להגיע" למטופל, לקדם ולהניע אותו בתהליך הטיפולי, בתקשורת אישית פתוחה ומועילה[8,14].

הנחיות לסיעוד בסוכרת מסוג 2

חוברת ההנחיות לסיעוד בסוכרת מסוג 2 מהווה מענה מקצועי ואיכותי לעשייה הסיעודית בטיפול בחולים אלו ובני משפחותיהם. הכלי נוצר בצמידות להנחיות הרפואיות של האגודה הישראלית לסוכרת. הרעיון לכתיבת החוברת נהגה ע"י פורום אחיות סוכרת ונכתב על ידן, מתוך מטרה ליצור אחידות בטיפול בסוכרת, במגמה לשפר את האיזון המטבולי ולמנוע סיבוכי סוכרת. המדריך המוצע כולל הנחיות לאחות הראשונית ולאחות הסוכרת, בהתאם לסמכויות ולדרישות התפקיד.

המדריך משמש כלי עבודה והדרכה לכלל האחיות בקהילה ובבתי החולים. המדריך קיבל את חסות המועצה הלאומית לסוכרת ומשרד הבריאות ומפרט הנחיות ייחודיות לטיפול בסוכרת על ציר הזמן ברצף החיים, בהתנהלות היומיומית ובמצבים מיוחדים. ההנחיות מבוססות על התהליך הסיעודי.

המדריך ידידותי למשתמש, ערוך בצורה סדורה ומקיף נושאים מגוונים כגון: פעילות גופנית, כף רגל סוכרתית, הריון וסוכרת, בריאות הפה,סוכרת בגיל המבוגר ועוד.

המדריך מהווה חוליה חשובה במיצוב תפקידה של האחות בטיפול בחולה הסוכרת מסוג 2. המדריך הופץ בכל מערכת הבריאות: קופות חולים ובתי חולים ובכנסים מקצועיים. ההנחיות משמשות כלי למידה בקורסים על בסיסים בסוכרת כחלק מהביבליוגרפיה של הקורס.

בסקר שביעות רצון נבחנו המדדים המתייחסים לתוכן המדריך, מידת השימוש בו ועריכתו. התוצאות מלמדות שקיימת שביעות רצון גבוהה מארגון ובהירות הכלי (62%), היותו מקיף תחומי סיעוד בסוכרת (67%) והיות התוכן עדכני (67%). בימים אלו נכתבת מהדורה מעודכנת ומורחבת של החוברת.

לאן פנינו מועדות

יעד מרכזי הינו מימוש החזון. יש לערב גורמים קובעי מדיניות, מקצועיים וחברתיים ואת המטופלים עצמם - חולי הסוכרת. שינוי מדיניות בריאות מושתת על שלושת עקרונות ה-P: Problem, Policy, Politics[7] שהם: זיהוי הבעיה, קביעת המדיניות ותאום בין הרשויות המבצעות.

מחקר ה-DAWN (2001)[7] מדגיש את חשיבות הגישה הכוללנית בטיפול בחולי סוכרת. הגישה הכוללנית מתייחסת להיבטים הסיעודיים, הפסיכו-סוציאליים והתרבותיים המהווים את הבסיס להבנת המטופל. נושאים אלה תורגמו לתוכניות הדרכה למטפלים ולמטופלים לאורך זמן. התכניות מהוות בסיס לדרישת קובעי המדיניות ומקבלי ההחלטות

לתקצוב המודל הטיפולי, החינוכי וההתנהגותי.
השאיפה היא שבכל מרפאה/מחלקה תוצב אחות מומחית בסוכרת, במטרה לתתהמענה מקצועי לחולי הסוכרת.
בראיה לעתיד נציע המלצות להטמעת החזון:

- יישום ההרשאות לאחיות בוגרות קורס על בסיסי בסוכרת.
- יישום תכנית הכשרה לאחות מומחית בסוכרת.
- פיתוח מקצועי אקדמאי לתואר שני במומחיות קלינית בסוכרת, כהמשך לקורס על בסיסי בסוכרת.
- הטמעת ההנחיות לסיעוד בסוכרת מסוג 2 ככלי עבודה להדרכת אחיות.
- הרחבת הפעילות של הקבוצה הישראלית לחינוך טיפולי בסוכרת (IDESG) ומחלות כרוניות.
- שותפות בפורומים ארציים של קובעי מדיניות ומקבלי החלטות.
- הקמת עמותה מקצועית של אחיות סוכרת.
- עריכת מחקרים בתחום הסיעוד בסוכרת ובסיבוכיה.
- פיתוח תכניות הכשרה בתקשורת, הנחיית קבוצות.

סיכום

הגדרת החזון מהווה ראשיתו של תהליך למינוף תפקיד האחות המומחית בסוכרת ומצטרף לעשייה המבורכת במיצוב תפקידה.
כדי למנוע ככל האפשר את התפשטות מגפת הסוכרת עלינו לאמץ נורמות מקצועיות, ערכיות ואנושיות מהמעלה הראשונה ובכך למלא את הייעוד של האחות המומחית בסוכרת.

"הצלחה אינה החלטית, כישלון אינו סופי – זה האומץ להמשיך שקובע". (וינסטון צ'רצ'יל)

אהובה ספיץ, MPA, RN, מתאמת מחקר, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים
רחל מאיר, RN, MA, אחות סוכרת, ירושלים
רוחמה כהן, MPA, RN, אחות סוכרת מחוזית, מחוז דרום, מאוחדת

{רשימה ביבליוגרפית}

1. התוכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל, משרד הבריאות, המכון הלאומי לחקר שרותי בריאות, מועצת הבריאות, דו"ח לשנים 2012–2010
2. קווי הנחיה לסוכרת מסוג 2, אגודה ישראלית לסוכרת, מהדורה שנייה, 2010
3. דגן ב. סוכרת מסוג 2, בתוך: סוכרת (י. יודפת, עורך) אגודה ישראלית לסוכרת, 2007
4. קרמר-רוזן, ט. ומאיר, ה. "ניהול הטיפול ועידוד לעצמאות, תפקודה של האחות בטיפול בחולי הסוכרת". בתוך: פרקים נבחרים בסוכרת (מ. גולדפרכט, עורכת), קבוצת אורורה, 2001
5. חוזר מינהל הסיעוד מס' 70, 2007 , הנחיה ליישום פעולות סיעוד שהוגדרו בחוזר מנכ"ל, משרד הבריאות, מספר 07\ 9
6. Inzucchi, S. E., Bergenstal,R.M., Buse,J.b.et al, Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a patient-centered approach.Diabetes Care.2012
7. DAWN (Diabetes Attitudes Wishes & Needs) Novo Nordisk research, presented at a conference, Italy, 2006.
8. Anderson,M. A., Helms,L.B.&Kelly,N.R. Realigning the communication, paradigm in nursing case management. Care Management Journal.5 (2), 2004.
9. Taylor, C.B., Miller, N.H. & Reilly, K.R. Evaluation of a nurse care management system to improve outcomes in patients with complicated diabetes, Diabetes Care, 26, (4), 2003.
10. Funnell, M.M.&Mesing,C.R. Diabetes education in the management of diabetes. (In Complete Nurse's Guide to Diabetes Care 2nd Ed.) ADA, 2009, pp. 222-226.
11. Evaluating Diabetes Education. DESG Teaching Letterno.24.
12. 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.
13. 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.
14.Pamela, W. & Hall, M. E., Mapping the literature of case management nursing. Journal of Medical Library Association Supplement. 2006.
15. 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. DiMatteo, R., Haskard-Zolnierеck, K.B., & Martin, L.R., Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. Health Psychology Review. 2012. pp 74-91.

חשוב לזכור – חזון האחות המומחית בסוכרת

לשאוף למצוינות מקצועית, ערכית ואנושית, המתבטאת ביכולת:

- לקיים תקשורת איכותית עם חולה ומשפחתו.
- לתאם טיפול של צוות רב מקצועי.
- לקדם ידע ומיומנויות בטיפול.
- לקדם בריאות למניעת סוכרת וסיבוכיה.
- להשיג שיפור באיזון מטבולי ואיכות חיים מיטבית לחולי הסוכרת.

הטיפול הנפשי בסוכרת

עודד המרמן

לקראת סוף שנות ה-70 של המאה ה-20, בעקבות עבודותיהם של חוקרים כמו George Engel, Harold Wolff ואחרים, החל המודל הביו-פסיכו-סוציאלי לצבור תאוצה בעולם הרפואי. לפי מודל זה, לא די במשתנים ביו-רפואיים בכדי למדוד ולהסביר מחלות, ועל המדע להתחשב בתרכובת של גורמים שונים, הכוללים מדדים ביולוגיים, נטיות גנטיות, גורמים אישיותיים, חברתיים ותרבותיים אשר משפיעים יחדיו במכלול אחד על מצבו הרפואי של החולה[1]. 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 חייו[2]. 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 יתמקד בשלושה מוקדים בהתמודדות הנפשית עם הסוכרת:

1. מתן אבחנה והסתגלות ראשונית למחלה
2. החיים עם המחלה
3. קשיים נפשיים הנלווים לסוכרת

זאת, תוך כדי תיאור ההיבטים הטיפוליים הרלוונטיים ומתן 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 בסוכרת נאלץ להתמודד עם העובדה כי מרגע זה והלאה, השתנו חייו. 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 בהיכנסות לתוך מערכת חדשה של מגבלות, אתגרים והתנהגויות הקשורות בשמירה על אורח חיים בריא, אשר ייתכן ולא היו מוכרות לאותו אדם קודם לכן. שינויים אלו, בין ההתנהגותיים ובין התפיסתיים, עלולים להוביל למצבי רגש בלתי שגרתיים, כגון: חרדה, כעס, עצבנות, מתח ודכדוך ולחייב תקופת הסתגלות למחלה. במרבית המקרים, רגשות אלו אינם בעייתיים, אלא מהווים תגובה בריאה ונורמאלית למצב של אובדן הבריאות[2]. במקרים בהם תגובתו של האדם קשה במיוחד, נמשכת זמן רב או מלווה בהפרעות חמורות בתפקוד, כדאי לפנות לאבחון מקיף יותר אצל איש מקצוע בבריאות 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 שהעתיד ייראה ומה יידרש 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 באותן 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 יעמיס 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 הדורשת 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". על הטיפול ומתן האינפורמציה הראשוני להתמקד באיזון מטבולי ובהגעה ליציבות גליקמית בטווח הקצר, כאשר, עם הזמן, ניתן להקנות ידע מעמיק יותר וכלים להתמודדות ארוכת טווח עם הסוכרת[3]. קיימים מספר כללים למתן אינפורמציה לחולה בצורה יעילה, המעודדים היענות טובה[2]:
היה מודע לאפקט הראשונות (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 הביו-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 מניעתן[4]. 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
• רקע רפואי • תפיסת המחלה הסובייקטיבית של החולה (תסמינים ובעיות מרכזיות, אמונות בנוגע להיווצרות המחלה ולהמשך התפתחותה, מידת השליטה הנתפסת של החולה על מחלתו, מידת ההשפעה של המחלה) • ציפיותיו של החולה בנוגע לטיפול הרפואי • יחסו של החולה לצוות הרפואי • מצב הביטוח הרפואי של החולה	• רקע דמוגראפי ומשפחתי • מערכות תמיכה • גורמי דחק (Stressors) • אמונות או התנהגויות תרבותיות/ דתיות הקשורות למחלה • מצב תעסוקתי	• 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 מוכנתו 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 והמקרווסקולריות הקשורות במחלת הסוכרת ומשפרת את בריאותם ואיכות חייהם של החולים. אולם, איזון גליקמי טוב תלוי במספר התנהגויות בריאות חשובות. ה-AADE (Association of American Diabetes Educators) קבע כי ישנם 7 תחומי התנהגות אשר נחוצים לניהול מיטבי של מחלת הסוכרת: (א) תזונה נכונה (ב) פעילות גופנית (ג) התמדה בנטילת תרופות (ד) מעקב אחרי רמות הסוכר בדם (ה) סגנונות התמודדות בריאים (ו) יכולת פתרון בעיות (ז) הקטנת סיכונים[5]. על אף שדברים אלו ידועים היטב, מחקרים מראים שבמקרים רבים ניהול טוב של המחלה הינו מטרה קשה להשגה ומדדי החולים הינם, לעיתים קרובות, רחוקים מהרצוי[6]. כחלק ממחקר DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs), שאלו Peyrot ועמיתיו[7] 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 ספורטיבית, ועל קשיים פסיכו-סוציאליים רבים הקשורים למחלה ומסבכים את הטיפול בה. האתגרים שבניהול טוב של

טבלה 1. כלים שונים אשר מופעלים בטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי

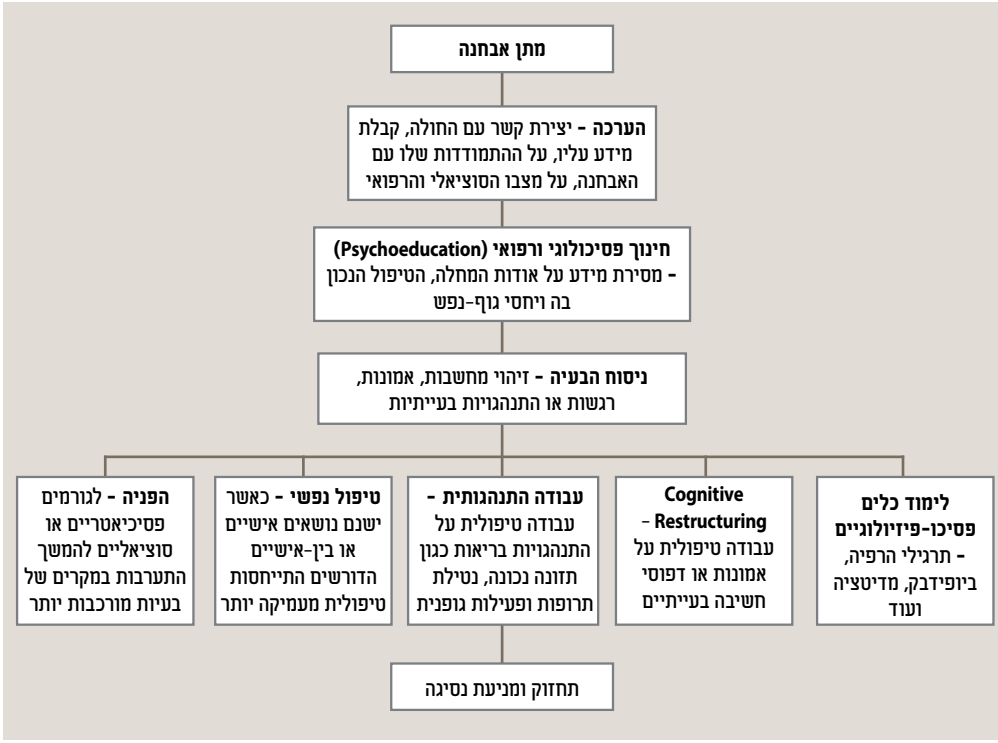
שם ההתערבות	מטרה
ניתוח תועלת מחיר	הגברת המודעות לסיכונים שבהתנהגויות לא יעילות
Cognitive Restructuring	זיהוי ושינוי טעויות חשיבה ודפוסי חשיבה לא יעילים
הפעלת תוכניות להגברת מוטיבציה ושימור שינויים התנהגותיים	
יומני ניטור	בקרה וניהול טוב יותר של התנהגויות כגון: אכילה, ספורט או מדידת רמות סוכר בדם
כלים פסיכו-פיזיולוגיים שונים (תרגילי הרפיה, ביופידבק ומדיטציה)	שליטה על מתחים, ניהול כאב ופיתוח יכולת זיהוי ורגישות לתחושות גופניות

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 והקניית ידע למטופלים מועילות בטווח הקצר לשיפור מדדי הסוכר (GHb), 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 בניתור התנהגויות ומתן פידבק בנוגע לניתור, 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 שלהם דועך בצורה הדרגתית[7,9]. אי לכך, נראה כי הטיפול בחולה הסוכרתי צריך לקחת בחשבון אלמנטים נוספים בניהול עצמי של הסוכרת, מעבר להקניית ידע. שינוי ושמירה על התנהגויות בריאות בסיסיות, כגון אכילה ופעילות גופנית, כרוך 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 Albert Bandura.[10] 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. בנדורה 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[11]. לתחושת המסוגלות העצמית, אם כן, יש אפקט מעגלי מובנה של חיזוק עצמי. אדם בעל תפיסת מסוגלות עצמית גבוהה עלול יותר לבחור בפעולה מסוימת 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 יכול לסייע לאנשי טיפול בהקשרים שונים. בנדורה 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[10]. 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 סמכותית אשר שופטת ומבקרת את החולה כאשר הוא איננו נענה להוראות[12]. מחקרים רבים הראו קשר חזק בין מסוגלות עצמית גבוהה לניהול טוב של הסוכרת[13], והתערבויות טיפוליות אשר מבוססות על חיזוק תחושת המסוגלות העצמית הוכחו כיעילות לשיפור מדדים סוכרתיים[14,15], לירידה במשקל[11] ולביצוע פעילות גופנית[16]. פרוטוקולים טיפוליים אלו נכנסים ברובם תחת הרובריקה של הגישה הקוגניטיבית-

תרשים 2. אלגוריתם טיפולי לחולה הסוכרתי



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 דפוסים 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[17,18].

קשיים נפשיים הנלווים למחלה: חרדה ודיכאון בסוכרת

מעבר למחויבויות השוטפות של המחלה, נאלץ החולה הסוכרתי, לעתים, 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. גם כאשר הם אינם משפיעים 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 עקיפה[19]. 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 וחוזר חלילה[20]. כפי שצוין לעיל, במהלך ההתמודדות עם המחלה ייתכנו תגובות דיכאוניות תואמות אשר קשורות לתקופת הסתגלות, לאבדן הבריאות או להתמודדות עם מצבים רפואיים קשים. אמנם, כאשר ההפרעות 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 הנפש[21]. גם חרדה עלולה להיות תגובה נורמאלית לסוכרת, אך כאשר מדובר בחרדה ממושכת המלווה בסבל נפשי, תחושת 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 ורגישה[3].

עודד המרמן, פסיכולוג רפואי, היחידה למחקר קליני בסוכרת, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

{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,inClinical health psychology in medical settings: a practitioner's guidebook. 1999;American Psychological Association, pp: 39-67.
5. vanVugt M, de Wit M, Cleijne WH, SnoekFJ.Use of behavioral change techniques in web-based self-management programs for type 2 diabetespatients: 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 AmericanAcademy 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 glycemic control. Diabetes Care. 2002; 25(7):1159-1171.
10. Bandura, A. Self efficacy mechanism in human agency. American Psychologist. 1982; 37(2): 122-147.
11. Kreausukon, P., Gellert, P., Lippke, 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bodenheimer, T., Lorig, K., Holman, H. &Grumbach, K. Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA: The Journal of the AmericanMedical Association. 2002;288: 2469–2475.
15. 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.
16. 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.
17. 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).
18. McGrady, A. The effects of biofeedback in diabetes and essential hypertension. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2010;.77(3): S68-S71.
19. 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.
20. 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
21. American Psychiatric Association..Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. Text revision). 2000;Arlington, VA: American Psychiatric Association.

חשוב לזכור – הטיפול הנפשי בסוכרת

- במסגרת הגישה הביו-פסיכו-סוציאלית, על אנשי הצוות הרפואי להיות ערים להשפעת המצב הפסיכולוגי והחברתי של החולה על מצבו הרפואי.

מתן אבחנה

- מטופלים צריכים לקבל את העובדה שאובחנו 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 האפשר.
- בתחילת הטיפול הרפואי, חשוב לאסוף מידע מגוון מתחומי חיים שונים (רפואיים, חברתיים ופסיכולוגיים) בכדי להכיר את המטופל בצורה מקיפה.

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.

בעיות נפשיות נלוות בסוכרת

- הפרעות חרדה ודיכאון קיימות באחוזים גבוהים יותר בקרב חולי סוכרת.
- חרדה ודיכאון משפיעים על המדדים הביולוגיים 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.

זכויות סוציאליות של חולי הסוכרת בישראל ותפקידה של העובדת הסוציאלית במרפאת הסוכרת

עתרת וינשטוק

מחלת הסוכרת מהווה נטל כבד על החולה. לאור זאת, מומלץ לאנשי הצוות הרפואי להיות מודעים לנושא הזכויות, על מנת להקל על המבוטח עד כמה שניתן. בפרק זה אפרט את עיקרי הזכויות הרלוונטיות הקיימות עבור חולי סוכרת בישראל, הן בקופות החולים והן בקהילה.

המאמר מספק מידע כללי בלבד ואינו מהווה יעוץ משפטי. בשל שינויים החלים מעת לעת, יתכנו אי דיוקים במידע. לצורך קבלת מידע מפורט ומעודכן יש לפנות ישירות אל המוסדות המתאימים.

זכויות במסגרת קופות החולים

עבודה סוציאלית רפואית

מטרתה המוצהרת של העבודה הסוציאלית היא שיפור תפקודם האישי והחברתי של הפרט, המשפחה והקהילה בדרך של טיפול, שיקום, ייעוץ והדרכה[1]. עבודה סוציאלית בתחום הבריאות כלולה במסגרת השירותים הקיימים בסל הבריאות[2]. מומלץ להפנות לעובדת סוציאלית מטעם קופת החולים במידה והמבוטח מתמודד עם בעיות הנובעות ממצבי חולי ונכות, המשפיעים על אחד או יותר מהתחומים הבאים: גופני, רגשי, נפשי, משפחתי, חברתי ותעסוקתי[3].

תחומי העיסוק של העבודה הסוציאלית הרפואית:

- מיצוי משאבים אישיים, משפחתיים וקהילתיים לשיפור איכות החיים של החולה ובני משפחתו[3].
- העברת ידע לחולה ובני משפחתו על המחלה ועל הטיפול בה[1].
- יעוץ והדרכה לצוותי המרפאות לקידום הבריאות ואיכות החיים של המטופלים[3].
- סיוע בהתמודדות רגשית עם המחלה והשלכותיה ועזרה בהסתגלות למצב החדש[4].
- הדרכה לשינוי באורחות חיים, למניעת סיבוכי מחלה וקידום בריאות המבוטח[4].

יש לציין כי בחלק ממרפאות הסוכרת קיימות עובדות סוציאליות המתמחות בתחום הסוכרת. במצב זה ינתן דגש נוסף בטיפול העו"ס על יעדים כגון השגת הענות לטיפול הרפואי והתערבות טיפולית במשברי חיים ומצבי לחץ, המשפיעים על ההתמודדות הייחודית עם מחלת הסוכרת.

מערך הסוכרת בקופות החולים

סל הבריאות כולל סוגי טיפולים רבים אך הצוות הרפואי קובע מהו הטיפול הרלוונטי והמומלץ. לצורך הטיפול בסוכרת רשאי המבוטח לקבל טיפול או יעוץ מאת רופא המשפחה, אנדוקרינולוג, אחות סוכרת, דיאטנית קלינית, עובדת סוציאלית רפואית, רופא עיניים, פודיאטור ועוד.

בחלק מהמרפאות מופעלות סדנאות תמיכה המונחות על ידי עובדת סוציאלית בשיתוף עם הצוות הרפואי. בסדנה משלבים מתן מידע והדרכה לצד מפגשי תמיכה המסייעים בהתמודדות הרגשית עם הסוכרת והשלכותיה. כל זאת, בהתאם למודל העבודה הביו-פסיכו-סוציאלי.

הנחות ופטורים

בהתאם לתקנות ביטוח בריאות ממלכתי קיימים סכומים קבועים להשתתפויות העצמיות בגין שירותים רפואיים ואוכלוסיות הזכאיות לפטורים. המידע נלקח מתוך אתרי האינטרנט של קופות החולים. למידע מדויק יותר יש לפנות לקופה המבטחת.

סוג השירות הרפואי	גובה ההשתתפות העצמית לרבעון			
	כללית	מכבי	מאוחדת	לאומית
ביקור אצל רופא ראשוני	חינם	8 ₪	חינם	חינם
ביקור אצל רופא שניוני (מקצועי), כולל תזונאית ופודיאטר	23 ₪	24 ₪	24 ₪	23 ₪
ביקור במכונים מקצועיים ומרפאות חוץ	31 ₪	28 ₪	31 ₪	31 ₪
תקרת השתתפות רבעונית למשפחה בגין ההשתתפות הנ"ל	189 ₪	126 ₪	162 ₪	187 ₪
תקרת השתתפות לעולים חדשים בשנה הראשונה ומבוטחים מגיל 65 ומעלה	כמחצית מהסכומים הנ"ל			

קיימות מספר סוגי אוכלוסיות הזכאיות לפטור/הנחה על ההשתתפות העצמית, כגון מבוטחים שהגיעו לגיל פריישה ומקבלים גמלת הבטחת הכנסה, עולים חדשים וחולי דיאליזה.ישנם מספר סוגי אוכלוסיות הזכאיות לפטור/הנחה על ההשתתפות העצמית בגין רכישת שירותי בריאות ותרופות הכלולות בסל הבריאות כגון חולים כרוניים, חולי דיאליזה ועוד.

טכנולוגיות ומכשור רפואי

שיעור ההשתתפות העצמית של המבוטח ברכישת מחטים לבדיקה עצמית, מקלונים לבדיקת סוכר בדם ומזרקים הינו 10%. ההנחה ניתנת על כמות מוגדרת מראש וניתן להגדילה באמצעות מכתב מהרופא המטפל.

משאבת אינסולין: מבוטח חולה סוכרת העומד בהתוויות ובתנאים המתאימים זכאי להשתתפות הקופה בשיעור 100% ובנוסף זכאי לקבלת ציוד מתכלה בחינם.

מכשיר לקריאה רצופה של סוכר בזמן אמת: מד הסוכר הרציף (סנסור) על פי ההתוויות המקובלות.

חולי דיאליזה

פטור מתשלום עבור ביקור אצל רופא, במכונים, במרפאות חוץ ועבור פניות לחדר מיון.

החזר הוצאות נסיעה לטיפולים מקופות החולים על פי נהלי הקופה המבטחת.

זכויות בקהילה

המוסד לביטוח לאומי

הקצבאות שיפורטו להלן ניתנות לתושבי ישראל או ילדיהם.

להלן הסבר קצר על ההטבות השונות. תהליך מימוש הזכויות מפורט בהמשך.

ביטוח נכות כללית

קצבת נכות משולמת בין הגילאים 18 שנים ועד 12 חודשים לאחר גיל פריישה למי שעקב נכותו צומצם כושרו להשתכר ב-50% לפחות או לאישה עקרת בית שכושרה לתפקד במשק בית צומצם ב-50%.

וועדה רפואית מטעם המוסד לביטוח לאומי קובעת את אחוזי הנכות הרפואית[7] בהתאם לחומרת הסוכרת וסיבוכיה. התובע יהיה זכאי לקצבת נכות במידה ועמד בקריטריונים של אחוזי נכות רפואית, דרגת אי-כושר השתכרות ומבחן הכנסות.

לתשומת לב: חוק לרון, תיקון חוק הביטוח הלאומי, מעודד כיום נכים לצאת לעבוד.

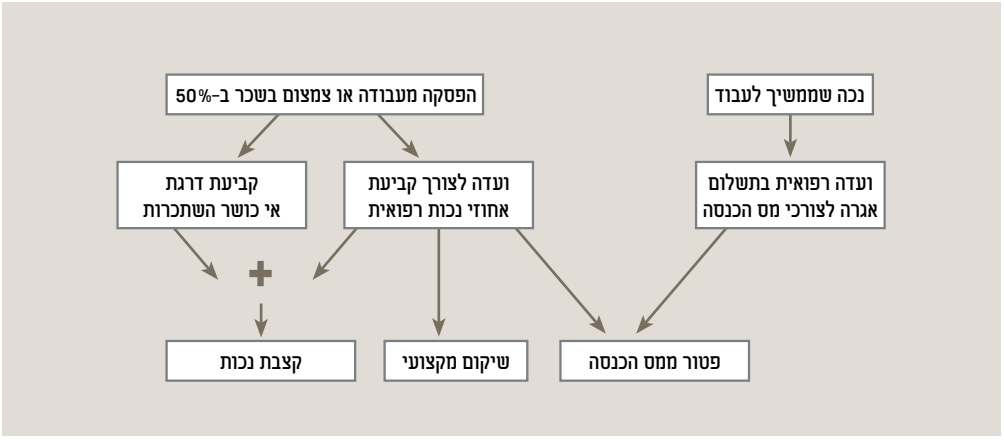
תוספת תלויים: נכה שיש אנשים התלויים בו זכאי לתוספת בעדם.
כדאי לשקול ברצינות הגשת בקשה להכרה בנכות גם אם הסיכוי לזכאות לקצבה הוא נמוך כיוון שישנה אפשרות שהתובע יהיה זכאי לשיקום מקצועי.

שיקום מקצועי

לשיקום מקצועי זכאי מבוטח שנקבעה לו נכות רפואית בשיעור של 20% לפחות והוא מתחת לגיל הפרישה ועומד בתנאים מסוימים נוספים. מטרת השיקום המקצועי היא הקניית מקצוע או מיומנויות במטרה לסייע לנכה להשתלב בעבודה. הזכאי לשיקום עשוי לקבל הכוונה מקצועית, קצבת מחיה חודשית בזמן הלימודים ועזרה בהשתלבות בעבודה.

קצבת שירותים מיוחדים

קצבת שירותים מיוחדים ניתנת לאדם הזקוק לעזרה רבה של אדם אחר בביצוע פעולות היום יום (ADL) ואשר עומד בתנאים נוספים. ניתן לקבל את הקצבה גם בזמן שממשיכים לעבוד.
זכאים לקצבה נכים מגיל 18 ועד גיל פרישה אשר מוכרים למחלקת נכות כללית במוסד לביטוח לאומי.



מערכת החינוך

משרד החינוך הוציא חוזר המתייחס לזכויות תלמידים עם סוכרת. בחוזר יש הנחיות למצבים שונים: יציאה לטיול, מצבי חירום, מתן טיפול תרופתי במוסד, סייעות רפואיות, מתן תוספת זמן בבחינות ועוד. מומלץ לעיין ישירות בחוזר, באתר האינטרנט של משרד החינוך.

סייעות רפואיות

ילד עם סוכרת עשוי להזדקק לסייעת במסגרת החינוכית במיוחד בגילאים צעירים. ניתן להגיש בקשה לסייעת לצורך רפואי ממשרד החינוך.
למימוש הזכות יש לפנות לאגף החינוך ברשות המקומית ולהגיש בקשה בצירוף מסמכים רפואיים עדכניים ודוח פסיכו-סוציאלי מפורט. במידת הצורך ניתן לפנות לאגודה לסוכרת נעורים בבקשה לעזרה בעניין זה[12].

גמלת ילד נכה

הגמלה ניתנת עבור ילדים בני 90 יום ועד 18 שנה ושלושה חודשים שהוכרו כנכים. בהקשר של ילדים עם סוכרת ישנן הנחיות ספציפיות בחוזר המוסד לביטוח הלאומי מספר 55/07 כדלהלן:

תינתן גמלה בסך 50% לילדים הבאים:

- בשנה הראשונה של המחלה.
- עד הגיעו של הילד לגיל בו הוא יכול לתת ביטוי מילולי לשינויים ברמת הסוכר.
- ילדים הסובלים מחוסר איזון מטבולי ואשר סובלים מאירועי היפוגליקמיה לא מודעים[12].

פטור ממס הכנסה על קרנות או קופות גמל

הורים לילד נכה זכאים לבקש שלא ינכו מהם מס הכנסה בשיעור של 35% בעת משיכת הכספים מקרן או קופת גמל. [על פי בקשת עמית למשיכת כספים מקופת תגמולים ללא ניכוי מס בהתאם לתקנות 34 ו-38 לתקנות מס הכנסה (כללים לאישור וניהול קופת גמל), התשכ"ד-1964].

הזכאים:

- הורים לילד עם נכות מעל 70%.
- הורים לילד נכה, שהכנסתם אינה עולה על 3,850 ש"ח לחודש (נכון לינואר 2011).
- הורים לילד נכה אשר ההוצאות הרפואיות עבורו מגיעות למחצית מן ההכנסה השנתית[14].

סיכום

יש שירותים נוספים שמפאת קוצר היריעה לא נכללו בפרק זה, כגון: זכויות החולה באופן כללי על פי חוק זכויות החולה, זכויות רפואיות נוספות במסגרת שירותי הבריאות המשלימים ועוד. המדריך נכתב על מנת שכל הצוות הרפואי יהיה מודע למגוון הזכויות הקיימות עבור אנשים עם סוכרת וידע להיכן ניתן להפנות את המטופלים לצורך מיצוי זכויותיהם. אני מקווה כי פרק זה הדגים את חשיבותה ותרומתה המרכזית של העבודה הסוציאלית בתחום הבריאות, הן במתן סיוע וטיפול במבוטח עצמו, והן בעבודה משותפת עם הצוות הרפואי העמל על איזון הסוכרת של מטופליו.

גמלת סיעוד

גמלת סיעוד ניתנת לאדם מגיל פרישה הזקוק לעזרה של אדם אחר בביצוע פעולות היום-יום (ADL) ומתגורר בביתו ועומד במבחן הכנסות ומבחן תלות. הגמלה כוללת סל שירותי סיעוד כגון: טיפול בבית על ידי מטפל סיעודי, ביקור במרכז יום ועוד.

גמלת ניידות

גמלת ניידות מעניקה הטבות שונות למוגבלים בניידות מגיל 3 שנים ועד לגיל פרישה, אשר ועדה רפואית של משרד הבריאות קבעה לו אחוזי מוגבלות בניידות עקב ליקויים ברגליו לפי רשימת ליקויים מוגדרת.
הזכאות עשויה לכלול הלוואה עומדת לרכישת רכב, קצבה חודשית ופטור מתשלום אגרת רכב שנתית.

סיוע משפטי

אדם רשאי לערער על החלטת המוסד לביטוח לאומי לפני בית הדין לעבודה, ורשאי לבקש סיוע משפטי חינם מלשכות הסיוע המשפטי שעל יד משרד המשפטים. פרטים באתר משרד המשפטים.

הטבות נוספות

משרד האוצר - פטור ממס הכנסה

ניתן לקבל פטור מסיבות רפואיות מתשלום מס הכנסה במקרים מסוימים, לדוגמה עיוור או נכה בשיעור של 90% נכות. מי שאינו עונה על הקריטריונים הללו רשאי לגשת לוועדה רפואית של מס הכנסה הנערכת על ידי המוסד לביטוח לאומי. קיימים קריטריונים נוספים המפורטים באתר משרד האוצר. ניתן לקבל החזרי מס רטרואקטיבית לתקופה של מספר שנים[8].

הנחה בתשלום מיסי ארנונה

- ניתן לקבל הנחה על פי זכאויות שונות. לדוגמה:
- הורים לילד נכה זכאים להנחה עד ל-33% ל-100 מ"ר משטח הנכס.
- אדם הזכאי לקצבת נכות כללית בגין אי כושר השתכרות בגובה 75% ומעלה.
- אדם שנקבעה לו דרגת נכות רפואית בשיעור 90% ומעלה.
- אדם אשר טרם קבלת קצבת הזקנה נקבעה לו לצמיתות דרגת אי כושר השתכרות בשיעור של 75%.
- בעל תעודת עיוור.
- למימוש הזכאות יש לפנות ליחידת הגביה ברשות המקומית.

הנחה בתשלומי הטלפון של חברת בזק

ההנחה ניתנת על פי הזכאויות הבאות:

- נכים בעלי נכות רפואית בשיעור של 80% ומעלה ומקבלים מהמוסד לביטוח לאומי קצבת נכות לצמיתות בשיעור של 75% ומעלה.
- חולי דיאליזה הנמצאים בטיפול דיאליזה קבוע, ובעלי תעודת עיוור/לקוי ראיה.
- במידת הצורך ניתן ליצור קשר עם אגף השיקום במשרד הרווחה בטלפון 02-67081110[9].

משרד התחבורה

- פטור מאגרת רישוי ותו חניה לנכה.

תו חניה לנכה ניתן על פי הזכאויות הבאות:

- אדם שנקבעו לו 60% נכות רפואית לפחות ותנועתו ללא רכב עלולה לערער את מצב בריאותו.
- אדם המוגבל בהליכה וזקוק לכיסא גלגלים לצורך ניידותו.
- אדם הזקוק לרכב כאמצעי תנועה בגלל רגליו הנכות.
- בעל תעודת עיוור בכפוף לאישור משרד הרווחה.

במידה ומבקש תג החניה אינו בעל הרכב עליו להמציא את האישורים הרלוונטיים, כפי שמפורט באתר משרד התחבורה www.he.mot.gov.il.

ניתן לפנות למוקד המידע הארצי של רשות הרישוי בטל' 5678*[10].

הנחה בעמלות בנק

ההנחה: זכאות לארבע פעולות בחודש ע"י פקיד בנק במחיר פעולה בערוץ ישיר.
הזכאות תינתן לאזרח ותיק וללקוח נכה הסובל מנכות בשיעור של 40% לפחות[11].

טבלה 1. המוסד לביטוח לאומי

הקצבה/ההטבה	הטפסים הנדרשים	מה לצרף
קצבת נכות כללית	טופס תביעה לקצבת נכות והצהרה למחלקת הביטוח והגבייה. הצהרה על עבודה והכנסות של נכה ובן/זוג	מסמכים רפואיים, אישורים על עבודה ושכר ממקומות העבודה וכל מסמך שיש בו כדי להוכיח את הזכאות לקצבה. **עובד עצמאי** יציהר במחלקת הביטוח והגבייה שבסניף המוסד לביטוח לאומי על השינויים בעבודתו ובהכנסותיו עקב הנכות, וימציא את השומות האחרונות שבידו
שיקום מקצועי	טופס תביעה למתן שיקום מקצועי	
קצבת שירותים מיוחדים	תביעה לקצבת שירותים מיוחדים למקבלי קצבת נכות/תביעה לגמלה מיוחדת לעולה או שירותים מיוחדים למי שלא מקבל קצבת נכות	אישורים רפואיים עדכניים
גמלת סיעוד	תביעה לגמלת סיעוד	1. תדפיס מידע רפואי ממוחשב (תמצית תיק רפואי, אבחנות ותרופות) חתום על ידי רופא מטפל. ו/או סיכום אשפוז שהתקיים ב-3 חודשים אחרונים. 2. אישורי הכנסות של התובע ובן/בת זוגו.
גמלת ילד נכה	תביעה לגמלת ילד נכה	בצירוף מסמכים רפואיים ואישור על השתתפות הילד במסגרת חינוכית
גמלת ניידות *	בקשה לבדיקה רפואית לקביעת מוגבלות בניידות (רק לאחר קבלת תוצאות בדיקה זו ניתן לתבוע גמלת ניידות מהמוסד לביטוח לאומי)	מסמכים רפואיים עדכניים צילום רישיון נהיגה בר תוקף במידה ויש * יש להגיש את הטפסים בלשכת הבריאות המחוזית הקרובה לאזור המגורים

ניתן להשיג את הטפסים בסניפי המוסד לביטוח הלאומי או באתר האינטרנט של המוסד לביטוח לאומי. www.btl.gov.il
את הטפסים יש לשלוח בדואר או להביא אל סניף המוסד לביטוח לאומי הקרוב למקום המגורים.

טבלה 2.

הקצבה/ ההטבה	הטפסים הנדרשים	מה לצרף	היכן להשיג את הטופס	כתובת להגשת הטופס
פטור מאגרת רישוי ותו חניה לנכה	טופס בקשה לתג נכה	1. צילום תעודת זהות וספח. 2. מכתב בחתימתו של הנכה, המציין את מספרי הרכב המבוקשים על התג. 3. צילום רישיונות רכב. 4. צילום פרוטוקול רפואי או אישור על מוגבלות בניידות מאת משרד הבריאות או מסמכים רפואיים רלוונטיים	אתר משרד התחבורה www.he.mot.gov.il	לשלוח בדואר למשרד התחבורה ליחידה לטיפול במוגבלי ניידות מרכז עדכון ובקרה ת"ד 72 חולון 58100
בקשה לפטור ממס הכנסה	* טופס 1516 – "בקשה לפטור ממס" * טופס הבקשה לוועדה רפואית (169א). יש למלא את הטופס במלואו ולציין במפורש מהן המחלות והליקויים מהם התובע סובל או סבל בעבר. *טופס ויתור סודיות (169ב)	מסמכים רפואיים ו/או עותק "נאמן למקור" של פרוטוקול הוועדה הרפואית או צילום תעודת העיוור. לצרף שובר אגרה ששולמה למוסד לביטוח לאומי חתום על ידי הבנק	ספריית הטפסים באתר האינטרנט של רשות המסים ניתן להשיג את השובר במשרדי השומה או במשרדי המוסד לביטוח לאומי	את הטפסים, שובר התשלום, וכל המסמכים יש לשלוח בדואר רשום לפקיד השומה באזור המגורים או להגיש במשרד השומה בשעות קבלת הקהל
הנחה בתשלומי הטלפון של חברת בזק	בקשה לקבלת הנחה	**1**.תצלום תעודת הזהות 2. תצלום תעודת עיוור/ לקוי ראיה או אישור ממכון הדיאליזה המעיד שהחולה נמצא בטיפול דיאליזה קבוע 3. תצלום חשבון הטלפון האחרון. 4. במקרה של מגורים בשכירות יש לצרף חוזה שכירות בתוקף	אתר חברת בזק www.bezeq.co.il	לשלוח בדואר לאגף השיקום – משרד והרווחה ת.ד 1260 ירושלים 91012
סיוע משפטי	טופס בקשה לסיוע משפטי עפ"י חוק הסיוע המשפטי		אתר משרד המשפטים סניף המוסד לביטוח לאומי בית הדין לעבודה	לשכת הסיוע המשפטי באזור המגורים
פטור ממס הכנסה על קרנות או קופות גמל	טופס 159א.	1. אישורים המעידים על רמת ההכנסה של ההורים. 2. אישורים המעידים על ההכנסות של הילדים הקטינים. 3. אישורים על הנכסים שברשות המשפחה לרבות חשבונות בנק, חסכונות, וקופות גמל. 4. פירוט הוצאות אחרות וייחודיות בגין נכות הילד		יש לפנות למנהל/סגן מנהל סניף הבנק שבו נפתחה קופת הגמל/הקרן
אישור לרישיון נהיגה	1. טופס ממצאים רפואיים 2. טופס הצהרה לסוכרת			למשרד הרישוי

למידע נוסף: טבלת אתרי אינטרנט של גופים פורמליים ועמותות

שם	כתובת האתר	טלפון
משרד הבריאות	www.health.gov.il	
המוסד לביטוח לאומי	www.btl.gov.il	04-8812345 או 6050*
משרד המשפטים	www.justice.gov.il	
משרד החינוך	www.cms.education.gov.il	
שירותי בריאות כללית	www.clalit.co.il	0072*
מכבי שירותי בריאות	www.maccabi4u.co.il	5553*
מאוחדת	www.meuhedet.co.il	1-222-3833 - או 3383*
לשכת הסיוע המשפטי	www.justice.gov.il	02-6211350

עמותות ואגודות

האגודה הישראלית לסוכרת	www.sukeret.co.il	
האגודה לסוכרת נעורים	www.jdrf.org.il	
אתר הקהילות והמומחים המקיף בישראל בתחום המוגבלויות	www.abiliko.co.il	
ארגון אמון הציבור	www. ong.nana10.co.il	
אתר מתוקים	www.metukim.co.il	
האגודה לזכויות החולה בישראל	www.patients-rights.org	03-6022934
עמותת חברים לרפואה	www.haverim.org.il	טל. 03-5792220, פקס 03-5792223

אישור לרישיון נהיגה

על פי החוק אנשים עם סוכרת יכולים להוציא רשיון נהיגה ברכב פרטי, רכב מקצועי (משאית עד 3 טון) ורכב דו-גלגלי (אופנוע עד 500 סמ"ק). לא ניתן לגשת למבחן העיוני ולמבחן המעשי, עד שלא יתקבל במשרד הרישוי אישור מהמכון הארצי לבטיחות בדרכים.

רצוי להתחיל את התהליך מול משרד הרישוי לפני התחלת שיעורי הנהיגה בכדי למנוע עיכובים.

חשוב לדעת שהמכון לבטיחות בדרכים בודק ביסודיות את מידת האיזון של מבקש הרשיון, וקריטריון זה הוא מרכזי וחיוני להחלטת המכון לגבי האישור לגשת למבחני הנהיגה.

חשוב לדעת: אם A1c>10% לא ינתן אישור להיבחן.

ניתן באמצעות אישורים מיוחדים לקבל רישיון לאופנוע כבד.

מומלץ לצלם את כל החומר המוגש למשרד הרישוי ולברר היכן עומדת הבקשה אחת לחודש.

טלפונים שימושיים:

משרד הרישוי - מוקד ארצי (מענה אנושי) טל' 1-222-5678.

המכון הרפואי לבטיחות בדרכים (רח' הארבעה 12, ת"א) טל' 03-5634702,

פקס: 03-5626022[12].

הקלות במבחן הפסיכומטרי

ניתן להגיש בקשה לבחינה בתנאים מותאמים במרכז הארצי לבחינות ולהערכה. לפרטים יש להיעזר באתר היחידה:

www.nite.org.il

גיוס לצבא ולשרות הלאומי

למתגייסים עם סוכרת נעורים נרשם פרופיל 25 במקום פרופיל 21, המיועד לפטורים משירות בצה"ל מסיבות בריאותיות

ואחרות. הפרופיל מקנה באופן אוטומטי פטור משירות צבאי מטעמי בריאות ואינו משקף בעיה נפשית. ניתן להתנדב לצבא ולשמש כחיילים לכל דבר עם הגבלות מסוימות. אורך השירות הוא כשנה וחצי אלא אם כן הוחתמו ביחידות ספציפיות הדורשות שירות ארוך יותר. מי שאינם מעוניינים להתגייס לצה"ל יכולים להתנדב לשרות הלאומי וליהנות מזכויות כמו אלו המוקנות ליוצאי צבא[12].

הגנה במקום העבודה

- חולי סוכרת אשר אינם יכולים לעבוד בשל מצבם הבריאותי הלקוי, זכאים לקבל מהמעסיק תשלום בעבור ימי מחלה, בסך 18 ימי מחלה בשנה ועד לתקופה מקסימלית של 90 ימים.
- כאשר החולה תלוי לחלוטין בעזרת הזולת בביצוע פעולות יום-יום גם בן הזוג זכאי לדמי מחלה.
- במקרים מסוימים של התפטרות מסיבה בריאותית ובכפוף להוכחות על סיבה מספקת להתפטרות, החולה יהיה זכאי לפיצויי פיטורין. הדבר נכון גם לגבי קרובי משפחה מדרגה ראשונה המטפלים בחולה.
- החוק אוסר על הפלית עובדים או בין דורשי עבודה מחמת מוגבלותם[13].

מערכת החינוך

משרד החינוך הוציא חוזר המתייחס לזכויות תלמידים עם סוכרת. בחוזר יש הנחיות למצבים שונים: יציאה לטיול, מצבי חירום, מתן טיפול תרופתי במוסד, סייעות רפואיות, מתן תוספת זמן בבחינות ועוד. מומלץ לעיין ישירות בחוזר, באתר האינטרנט של משרד החינוך.

סייעות רפואיות

ילד עם סוכרת עשוי להזדקק לסייעת במסגרת החינוכית במיוחד בגילאים צעירים. ניתן להגיש בקשה לסייעת לצורך רפואי ממשרד החינוך.
למימוש הזכות יש לפנות לאגף החינוך ברשות המקומית ולהגיש בקשה בצירוף מסמכים רפואיים עדכניים ודוח פסיכו-סוציאלי מפורט. במידת הצורך ניתן לפנות לאגודה לסוכרת נעורים בבקשה לעזרה בעניין זה[12].

גמלת ילד נכה

הגמלה ניתנת עבור ילדים בני 90 יום ועד 18 שנה ושלושה חודשים שהוכרו כנכים. בהקשר של ילדים עם סוכרת ישנן הנחיות ספציפיות בחוזר המוסד לביטוח הלאומי מספר 55/07 כדלהלן:

תינתן גמלה בסך 50% לילדים הבאים:

- בשנה הראשונה של המחלה.
- עד הגיעו של הילד לגיל בו הוא יכול לתת ביטוי מילולי לשינויים ברמת הסוכר.
- ילדים הסובלים מחוסר איזון מטבולי ואשר סובלים מאירועי היפוגליקמיה לא מודעים[12].

פטור ממס הכנסה על קרנות או קופות גמל

הורים לילד נכה זכאים לבקש שלא ינכו מהם מס הכנסה בשיעור של 35% בעת משיכת הכספים מקרן או קופת גמל. (על פי בקשת עמית למשיכת כספים מקופת תגמולים ללא ניכוי מס בהתאם לתקנות 34 ו-38 לתקנות מס הכנסה (כללים לאישור וניהול קופת גמל), התשכ"ד-1964.

הזכאים:

- הורים לילד עם נכות מעל 70%.
- הורים לילד נכה, שהכנסתם אינה עולה על 3,850 ש"ח לחודש (נכון לינואר 2011).
- הורים לילד נכה אשר ההוצאות הרפואיות עבורו מגיעות למחצית מן ההכנסה השנתית[14].

סיכום

יש שירותים נוספים שמפאת קוצר היריעה לא נכללו בפרק זה, כגון: זכויות החולה באופן כללי על פי חוק זכויות החולה, זכויות רפואיות נוספות במסגרת שירותי הבריאות המשלימים ועוד. המדריך נכתב במטרה שכל הצוות הרפואי יהיה מודע למגוון הזכויות הקיימות עבור אנשים עם סוכרת וידע להיכן ניתן להפנות את המטופלים לצורך מיצוי זכויותיהם. אני מקווה כי פרק זה הדגים את חשיבותה ותרומתה המרכזית של העבודה הסוציאלית בתחום

הבריאות, הן במתן סיוע וטיפול במבוטח עצמו, והן בעבודה משותפת עם הצוות הרפואי העמל על איזון הסוכרת של מטופליו.

עתרת וינשטוק, עובדת סוציאלית, מרפאת סוכרת מחוז ירושלים, מאוחדת

{רשימה ביבליוגרפית}

1. חוק העובדים הסוציאליים, תשנ"ו–1996
2. רשימת שירותי הבריאות הכלולים בסל שירותי הבריאות, מתוך אתר משרד הבריאות. www.health.gov.il
3. אתר מאוחדת www.meuhedet.co.il
4. מכבי שירותי בריאות www.maccabi4u.co.il
5. לאומית שירותי בריאות www.leumit.co.il
6. מתוך מאמר של ד"ר חוליו ויישטיין באתר האגודה הישראלית לסוכרת http://www.sukeret.co.il
7. המוסד לביטוח הלאומי
8. אתר משרד האוצר www.ozar.mof.gov.il
9. אתר כל זכות www.kolzchut.org.il
10. אתר משרד התחבורה www.he.mot.gov.il
11. על פי קובץ התקנות 6705, כללי הבנקאות (שירות ללקוח) (עמלות) (תיקון מס' 2), התשס"ח–2008
מתוך הבלוג של אריה סעדה בתוך אתר הקהילות והמומחים המקיף בישראל בתחום המוגבלויות, www.abiliko.co.il
12. אתר האגודה לסוכרת נעורים www.jdrf.org.il
13. מדריך זכויות חולי סוכרת ובני משפחותיהם ארגון אמון הציבור (מלכ"ר) מאי 2010, www.emun.org
14. אתר הקהילות והמומחים המקיף בישראל בתחום המוגבלויות www.abiliko.co.il

חשוב לזכור – זכויות סוציאליות של חולי הסוכרת בישראל ותפקידה של העובדת הסוציאלית במרפאת הסוכרת

1. עבודה סוציאלית בתחום הבריאות כלולה במסגרת השירותים הקיימים בסל הבריאות.
2. מומלץ להפנות לעובדת סוציאלית מטעם קופת החולים במידה והמבוטח מתמודד עם בעיות הנובעות ממצבי חולי ונכות, המשפיעים על אחד או יותר מהתחומים הבאים: גופני, רגשי, נפשי, משפחתי, חברתי ותעסוקתי.
3. ישנן מספר סוגי אוכלוסיות הזכאיות לפטור/הנחה על ההשתתפות העצמית בגין רכישת שירותי בריאות ותרופות הכלולות בסל הבריאות כגון, חולים כרוניים, חולי דיאליזה ועוד.
4. כדאי לנסות לתבוע מהמוסד לביטוח לאומי הכרה בנכות גם אם הסיכוי לזכאות לקצבה הוא נמוך, כיוון שישנה אפשרות שהתובע יהיה זכאי לשיקום מקצועי.
5. לאדם המוכר כנכה מומלץ לבדוק האם הוא ממצה את זכויותיו הנוספות מטעם גופים אחרים כגון משרד התקשורת, הרשות המקומית וכד' כמפורט בפרק זה.
6. אדם אשר עובד ומשתכר ואינו מעוניין לקבל קצבת נכות, רשאי לבקש זכאות לפטור ממס הכנסה בשל נכותו הרפואית.
7. לילדים עם סוכרת יש זכויות חינוכיות שונות ואפשרות לקבלת קצבת נכות.
8. הורים לילד נכה זכאים לבקש פטור ממס הכנסה על קרנות או קופות גמל.
9. מתן רישיון נהיגה לאנשים עם סוכרת: רצוי להתחיל את התהליך מול משרד הרישוי לפני התחלת שיעורי הנהיגה בכדי למנוע עיכובים. כמו כן, חשוב לדעת שהמכון לבטיחות בדרכים בודק ביסודיות את מידת האיזון של מבקש הרישיון וקריטריון זה הוא מרכזי וחיוני להחלטת המכון לגבי האישור לגשת למבחני הנהיגה.
10. לנערים/ות עם סוכרת יש אפשרות להתנדב לשירות צבאי או לאומי.
11. אנשים עם סוכרת מסוג 1 רשאים להגיש בקשה לבחינה מותאמת (הקלות) במבחן הפסיכומטרי.

מעבר מ-patient ל-e-patient: רשתות חברתיות, אינטרנט ורפואה מקוונת

ד"ר דינה ראלט

רשתות חברתיות תפסו את מקומן בשנים האחרונות בתחומי חיים רבים כמו שיווק, פוליטיקה או קידום עסקי. היה זה רק עניין של זמן עד שיתפסו מקום גם בתחום הרפואה והבריאות.

אתרים המספקים מידע בנושאי בריאות משגשגים וגם האתרים החברתיים החדשים בנושא זה זוכים לפופולאריות רבה. ממצב של פורומים בהם שואלים החולים שאלות רק את הרופא המנהל את הפורום, התפתחו הרשתות החברתיות בהן לוקחים הגולשים חלק גדל והולך בניהול מחלתם.

האינטרנט שינה את הגישה של כולנו להשגת מידע. יחד עם זאת, תחום הרפואה נשאר וכנראה יישאר תמיד התחום בו תפקיד המוביל בהנחיית המטופל שמור עדיין לרופא או למומחה הבריאות, ההופכים למוביל/מנתב במערך החברתי ברשתות הבריאות.

עם התפתחות העולם הדיגיטלי המשתנה בקצב מהיר, מתאים יותר להשתמש במודל משתנה (evolving) שבו כל גורם או שלב מקבל את ערכו בהתאם לנסיבות ולא בהכרח באופן קבוע מראש.

סוכרת היא מחלה מטבולית המתאימה בהתנהלותה למודל כזה. ההתייחסות לפתרון בעיות הסוכרת צריכה ויכולה להיות תלויה במשתנים רבים, ואכן הגענו לעידן חדש בו יש בידינו את הכלים הדרושים לניהול מערכות משתנות כאלו. מחד עומד לרשותנו מערך טכנולוגי מתקדם המאפשר לכל אחד לעקוב בקלות אחרי משתני בריאותו[1] ומאידך מתהווה מערך רשתות חברתיות המאפשר למטופל לדון עם אנשים רבים בבעיה שלו, לכתוב יומן מקוון (בלוג), לקרוא חדשות בריאות ולהתיידד עם שותפים לדרך וכל זאת בקלות, נוחיות וזמינות.

על מנת להמחיש זאת ניקח לדוגמה עצה בריאותית פשוטה - להתעמל (האם יש סוכרתי שלא שמע המלצה זו מהרופא או האחות המטפלים בו?). עצה זו, הסיכוי להוציאה לפועל תלוי בגורמים רבים.

לא תמיד טריויאלי לאתר את הגורמים הנוספים המנתבים את דרכו הבריאותית של הסוכרתי, אך זמינות המידע באינטרנט וברשתות החברתיות מהווה כח ניכר במימושם.

יותר ויותר מחקרים מראים שהרגלי הבריאות "מדבקים", לכן משתלם להסתובב ברשתות חברתיות בעלות זיקה לבריאות. כך, למשל, הראו שלחולי סוכרת שאינם ידידותיים סיכוי תמותה גבוה יותר בהשוואה לחולים החברותיים[2] ושחולי סוכרת שהשתתפו בקבוצה חברתית הצליחו להגיע להפחתה ברמות ה-HbA1c[3].

מחקרים מוכיחים את כוחן של הרשתות החברתיות ואת תרומתו של האינטרנט לקידום הבריאות

השפעה על הרגלי תנועה ותזונה

במעקב אחר 3,600 נשים באוסטרליה, נמצא שהרגלי התנועה והתזונה מושפעים חברתית מהסטנדרט המקובל בסביבה. ההשפעה נובעת לא רק מהתמיכה החברתית אלא גם מהקונצנזוס לו זוכים מנהגים מקובלים.

כדי לבחון את ההשפעה, נתבקשו הנשים לדרג עד כמה רלבנטיים עבורן המשפטים שהוצגו להן, כמו למשל:

- אני רואה לעתים תכופות אנשים צועדים או נוסעים באופניים בשכונתי
- נשים רבות שאני מכירה אוכלות מזון מהיר
- נשים רבות שותות משקאות קלים כמו קולה
- נשים רבות מקפידות לאכול בריא בחוץ

אחר כך מילאו המשתתפות שאלונים לגבי התנהגותן, כמו כמה הן שותות משקאות קלים, אוכלות פירות וירקות, צועדות, מתעמלות לבד או עם חברים וכד׳.
ניתוח השאלונים הראה שאלו המסתובבות במעגלים יותר בריאים היו בעצמן עם סיכוי גבוה יותר לאכול בריא ולהתעמל יותר[4].

השפעה על פעילות גופנית

בניסוי שנערך חולקו המשתתפים לצוותים והחוקרים עקבו אחר הפעילות הגופנית או ההרזיה שלהם במשך 12 שבועות. התכנית האינטרנטית הייתה פתוחה לכל מבוגרי לונג-איילנד, מהם 3,300 משתתפים שמנים (BMI=31).
השגת יעד ההרזיה של 5% מהמשקל הראשוני התבצע בצוותים. ככל שהיו בצוות יותר משתתפים בתכנית ההרזיה, היה הסיכוי של החברים בצוות זה לרזות גבוה יותר[5].

שינוי מהלכי בריאות

זמינות האינטרנט והמידע הבריאותי המקוון נותנים הזדמנות לסוכרתיים לשנות מהלכי בריאות בעצמם ולהתמיד בשינוי ההתנהגות לשיפור הבריאות. האם זה רלבנטי גם לחולים מבוגרים? במחקר שנעשה בארה״ב נבחנו מגוון מדדים באתר אינטרנט רפואי שמטרתו הייתה קידום הניהול העצמי של הרגלי בריאות לסוכרת ולהשמנה ובמהלכו עקבו אחר הרגלים של 270 משתתפים (גיל ממוצע 60 שנה, BMI ממוצע = 35) במשך 4 חודשים.
האתר הציע כלי תכנון להצבת יעדים, לתכנון פעילות, למעקב בריאות עצמי כמו גם מדורי ״שאל את המומחה״ לקידום אכילה בריאה, פעילות גופנית ושימוש נכון ועקבי בתרופות.
המשתתפים חולקו אקראית ל–2 קבוצות:

- רק שימוש באינטרנט – 137 משתתפים.
- שימוש באינטרנט + תמיכה אישית (שיחות טלפון ומפגשים קבוצתיים) – 133 משתתפים.

לא נמצא הבדל בין שתי קבוצות המשתתפים, עם או בלי התמיכה האישית מחוץ לאינטרנט.
75% מהמשתתפים עקבו אחר נתוני הבריאות שלהם לפחות פעם בשבוע. מספר הביקורים בעמודי הפעילות הגופנית היה כמעט כפול לעומת עמודי התרופות או עמודי התזונה.
לא נמצאה התאמה בין מידת השימוש באתר הבריאות ובין גיל, מוצא, מידע הנוגע לבריאות וחינוך או מידע בנוגע לשימוש באינטרנט.
נמצאה התאמה בין פעילות המעקב האישי באתר ובין שיפור בהרגלי תנועה, הרגלי תזונה נכונה וירידה בצריכת שומן.
נראה שהאינטרנט מתאים לכולם ומסייע בשיפור הרגלי הבריאות, אבל כדאי לחקור מה יגביר את עניין הגולש הממוצע באתרי בריאות, כדי שיישאר באתר לאורך זמן וישיג שיפור ארוך טווח בבריאותו[6].

עידוד ומוטיבציה לפעולה

בעידן האינטרנט אי אפשר שלא להשתמש בכלי כל כך זמין, ושאלה מובילה למתכנני קידום הבריאות היא כיצד להפיץ מידע בענייני בריאות ולעודד שינוי התנהגות באוכלוסייה ביעילות.
לרשתות חברתיות יש פוטנציאל לעודד שינויי התנהגות. חוקרים מבוסטון בחנו האם ניתן להשפיע על מספר הנרשמים לפורום בריאות על ידי יצירה מלאכותית של רשת שכנים שיירשמו לאותו פורום.
הממצאים הראו שפיזור המידע נעשה יותר ברצון ובמרץ כשהרשת הייתה הדוקה ולא אקראית ודלילה. למשל, קידום השינוי חזק יותר אם המשתתפים ברשימת החברים שלנו מכירים גם ביניהם, בנוסף לכך שהם מכירים אותנו. כמו כן, יש בהתנהגותנו מרכיב המקדם שינוי התנהגות אם אחרים בסביבתנו שינו כבר את התנהגותם[7].

הפצת מידע רפואי

רשתות בריאות חברתיות לא מהוות רק מקור תמיכה לחולים, הן גם מכילות מידע רפואי רב.
חוקרים מבית החולים לילדים בבוסטון בחנו מה מידת הנכונות של חולי סוכרת מארצות הברית וממדינות אחרות בעולם,

הגולשים ברשתות חברתיות, לשתף במידע הרפואי שלהם.
גולשי הרשת החברתית TuDiabetes (סביבה דמוית פייסבוק בנושא סוכרת) הוזמנו לתרום מידע על מצב רמות ההמוגלובין A1c שלהם.
באמצעות אפליקציה המכונה TuAnalyze, הגולשים יכלו לשתף את המידע הרפואי שלהם ומיקומם הגיאוגרפי בעילום שם או באופן פומבי. כל המידע שהתקבל הוצג בזמן אמת על מפות גיאוגרפיות. כל הגולשים יכלו לראות את המפות והנתונים, ולהחליט אם לתרום גם את נתוניהם למצבור הקולקטיבי.
תוך שלושה חודשים, מתוך כ-6,500 גולשים פעילים ברשת, נרשמו 17% לאפליקציה. 83% מהנרשמים הסכימו להציג את נתוני ה-A1c במאגר הקבוצתי וכשליש מהנרשמים אף הציגו את נתוניהם בפרופיל האישי שלהם.
החוקרים מצאו כי רמת ה-A1c הממוצעת עליה דיווחו הגולשים הייתה 6.9% - רמה דומה לממוצע שנמצא בסקר האחרון של המרכז האמריקאי למניעת ובקרת מחלות. עוד מצאו החוקרים כי לגולשים שנרשמו לתכנית בשבועיים הראשונים היו רמות A1c נמוכות יותר בממוצע משל אלה שנרשמו מאוחר יותר. גם בקרב הגולשים שהיו השיתופיים ביותר וחשפו את המידע על רמות ה-A1c בפרופיל האישי, היה ממוצע A1c של 6.8%, נמוך מהממוצע של הגולשים שלא רצו לשתף את נתוניהם באופן פומבי, שעמד על 7.1%.
כבר בניסוי הראשוני הזה אפשר לראות את כוחה של הרשת החברתית באינטראקציה דו-כיוונית לצבירת מידע באוכלוסייה עם חולים. במחקרים כאלה חשוב יהיה להקפיד על אלמוניות ופרטיות הגולשים ולשים לב איזו אוכלוסייה בוחרת להשתתף במחקרים.
נראה שגם חקר המדע משתנה עם התפתחות הרשתות החברתיות והמשתתפים רוצים להיות מעורבים יותר, לאחר ש"תרמו" את נתוניהם למחקר. במסגרות של רשתות חברתיות הם יכולים להישאר בקשר וללמוד על מחלתם ועל דרכי הטיפול בה[8].

קבוצות תמיכה

קבוצות תמיכה עזורות, אך יותר ויותר מחקרים מראים כי אנשים נוטים להיות מושפעים כשאחרים הדומים להם מתקבצים (homophily) ומפיצים יחד את המידע הבריאותי הנכון/החדש.
מידע ממשתתפים רבים בעלי מצב בריאותי דומה, מאפשר לגולש היחיד לצבור כח ולהגיע יותר בקלות למסקנות נכונות לבריאותו.
בעזרת מודל של מידת קירבה באוכלוסייה, הראו החוקרים שמידע המתקבל בדרך זו מגביר את ההשפעה על אימוץ דרכי הבריאות (למשל, לכתוב יומן בריאות) והדבר נכון עקרונית לדרכים בריאות אך גם לפחות בריאות.
היות שלא קל לבחון, בנו החוקרים ניסוי מבוקר של אימוץ הרגלי בריאות ברשתות חברתיות קבועות, בהן שינו את מידת הדמיון homophily.
הם מצאו שמידת הדמיון הגדילה משמעותית את אימוץ הרגלי הבריאות, בייחוד אצל הנזקקים להם ביותר. לדוגמה, מה שהשפיע ביותר על הנכונות של אוכלוסייה עם עודף משקל לאמץ את הרגלי הבריאות היה הימצאות של משתתפים עם תכונות בריאות דומות.
המסקנה - קידום הבריאות יהיה יעיל יותר דרך רשתות חברתיות און-ליין לעומת פיזור מידע בין פרטים, כמו שמקובל היום.
כדאי להשקיע בתכנון קבוצות דומות (על פי נתוני הבריאות של הגולשים) ברשתות החברתיות ובכך להגביר את אימוץ דרכי בריאות[9].

שימוש בסמארטפונים - היעד הבריאותי החדש

המכשיר הסלולרי החכם חודר גם לתחום תקשורת הבריאות ברשתות. כבר עכשיו, שליש מהחיפושים בגוגל מגיעים מהסלולרים[10] וכששאלו את בעלי הסמארטפונים, השיבו 80% שהיו רוצים לקבל הודעות בריאות לנייד שלהם[11].
ההערכה היא ששיעור העלייה בשימוש באפליקציות לסלולרי[12] יהיה השנה כ-500% והצורך לאפשר לנתוני הבריאות להיות זמינים גם בסלולרי הופך לחיוני.
שימושיות יותר תהיינה אפליקציות שילוו את המטופל בניהול "תחזוקת" הבריאות שלו. ראו לדוגמה את האפליקציה החכמה הלבלב המלאכותי בטלפון הסלולרי[13]. או את הסקר האחרון שנעשה עם 500 גולשי PatientsLikeMe על המטופל כשותף[14].
שינוי התנהגותי כזה בהתנהלות הבריאות מחייב את כולם להיות מעורבים. אולם כדי שהדבר יקרה בהיקף נרחב, צריך

הפיתוח בסלולרי להיות פשוט, חכם, מעביר מידע שימושי וחשוב (גם למטופל וגם לרופא). ואם בנוסף יהיה גם מהנה, יש לו סיכוי מוגבר להצליח.
רבים מרגישים שיהיו אלה החולים שיובילו מהפך כזה[15] ולכן לא בכדי כדאי להתייעץ איתם בתכנון.

סיכום

תוצאת התפתחות המערך הממוחשב בתחום הבריאות היא הגברת מעורבות המטופל בהתמודדות עם מחלתו. מעורבות כזו תאפשר לרופא להנחות את המטופלים ביתר דיוק ובפחות זמן.
הרשת נוחה כיום לשימוש וזמינה גם בטלפונים הסלולריים ובמחשבים הניידים, וכך מתאפשרת בקלות מעורבות החולה בניהול בריאותו. התחום החדש של מיקור ההמונים - Crowd-sourcing[16] - תופס תאוצה גם בתחום הרפואה, ובגלל רגישות הנושא, למומחים תפקיד מוביל בו.
יחד עם תפוצת המידע בקרב כולם חשוב לשים לב שלא תמיד דעת הרוב היא הדעה הנכונה, וכדי להנות מחוכמת ההמונים כדאי להתייחס להפרדה בין חוכמת הבטוחים וחוכמת ההמונים[17].

ד"ר דינה ראלט, מנהלת קהילות השמנה וסוכרת באתר הבריאות החברתי "כמוני", מכון גרטנר, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

{רשימה ביבליוגרפית}

1. Cohen J, The Patient of the Future. MIT Technology Review, March/April 2012
www.technologyreview.com/biomedicine/39636/?nlid=nldly&nld=2012-02-21
2. Ciechanowski P, Russo J, Katon WJ et al. Relationship styles and mortality in patients with diabetes. Diabetes Care. 2010, 33(3), 539-44
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007946
3. Tobin G, Armbrecht E. Diabetes Patients Lead Peers to Healthier Status. Presented at the ADA 71st Scientific Sessions, 2011, San Diego
www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&view=article&id=11131&catid=1&Itemid=17
4. Ball K, Jeffery RW, Abbott G et al. Is healthy behavior contagious: associations of social norms with physical activity and healthy eating, Int J Behav Nutr Phys Act. 2010, 7, 86
www.ijbnpa.org/content/7/1/86/abstract
5. Leahey TM, Kumar R, Weinberg BM, et al. Teammates and Social Influence Affect Weight Loss Outcomes in a Team-Based Weight Loss Competition, Obesity (Silver Spring). 2012 Feb 7. [Epub ahead of print]
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310234
6. Glasgow RE, Christiansen SM, Kurz D, et al. Engagement in a Diabetes Self-management Website: Usage Patterns and Generalizability of Program Use, J Med Internet Res 2011, 13(1), e9
www.jmir.org/2011/1/e9
7. Centola D. The Spread of Behavior in an Online Social Network Experiment, Science, 2010, 329 (5996), 1194-1197
www.sciencemag.org/content/329/5996/1194.abstract
8. Weitzman ER, Adida B, Kelemen S, et al. Sharing Data for Public Health Research by Members of an International Online Diabetes Social Network. PLoS ONE, 2011, 6(4), e19256
www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0019256
9. Centola D. An experimental study of homophily in the adoption of health behavior. Science. 2011, 334(6060), 1269-1272
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=An%20Experimental%20Study%20of%20Homophily%20
10. Mobile Now One-Third of Google Organic Search Visits
www.marketingcharts.com/wp/online/mobile-now-one-third-of-google-organic-search-visits-42043/
11. 80% of Smartphone Users Want Health Care Alerts
http://mhealthwatch.com/80-of-smartphone-users-want-health-care-alerts-23460/
12. Why Mobile EHR Access is Healthcare's Next Big Thing
http://internetmedicine.com/2014/07/08/why-mobile-ehr-access-is-healthcares-next-big-thing/
13. לבלב מלאכותי בטלפון הסלולרי
www.camoni.co.il/index.php?idr=402&pid=26540
14. High Blood Pressure Management, Adherence, Attitudes and Health Behavior Instrument
http://patientslikeme_mkting.s3.amazonaws.com/OREGiveback_Hypertension_5.28.14.pdf
15. Physician entrepreneur: Patients will drive startups to success
http://medcitynews.com/2014/07/surgeon-mhealth-entrepreneur-says-mobile-technologies-can-scale-healthcare/
16. החבר'ה עושים מדע Extreme Science
הרצאתו של פרופ' שייזף רפאלי, מרכז שגיא לחקר האינטרנט, אוניברסיטת חיפה
יום עיון על טכנולוגיות המידע ושיתוף הציבור במחקרים האקדמיים, 23 במאי 2012
http://bit.ly/SheizafCitizenScience
17. Forget the Wisdom of Crowds; Neurobiologists Reveal the Wisdom of the Confident
www.technologyreview.com/view/528941/forget-the-wisdom-of-crowds-neurobiologists-reveal-the-wisdom-of-the-confident/

חשוב לזכור – הטיפול בסוכרת בצוות רב מקצועי

- יש להנחות את המטופלים למקורות אינטרנט אמינים, רצוי שיהיה אחראי רשת מיומן שיהיה זמין לשאלות און-ליין. ברשת "כמוני" בקהילת סוכרת, לדוגמה, בנוסף לרופא מומחה מנהל הקהילה, צורפו גם "מובילי קהילה" שהם גולשים סוכרתיים בעלי ידע, המסייעים לגולשים נוספים.
- יש לעודד את מקורבי המטופל להצטרף לרשת הבריאות החברתית שכן רשת "סמיכה" פועלת טוב יותר.
- מומלץ להשתתף ברשת חברתית כרופא או כגולש כדי להיות חלק ממיקור ההמונים.
- ניתן לחקור את התועלות ברשתות החברתיות באמצעות איסוף מידע מחולים על יתרונות האינטרנט בניהול המחלה ומעקב אחרי חולים משתמשים בהשוואה ללא משתמשי רשת.
- תכניות לעתיד – שימוש בכח החברתי להחלמה באמצעות בניית צוותי חולים עם רקע משותף לתמיכה און-ליין בניהול מחלת הסוכרת.

חשיבותן של סדנאות קבוצתיות בטיפול בחולי סוכרת בקהילה

שושי להבי

מחלה כרונית הינה מצב רפואי או בעיה בריאותית הקשורה בתסמינים או במוגבלויות הדורשים טיפול ארוך טווח. היא מתפתחת בשלבים והטיפול בה מורכב ומקיף את כלל תחומי החיים. מחלה כרונית אחת יכולה לגרום לתסמינים של מחלות כרוניות נוספות.

ניהול מחלה כרונית מחייב שילוב של צוות רב מקצועי הפועל בגישה פסיכוסוציאלית, שליטה עצמית ומחויבות למשטר טיפולים קבוע של המטופל.

ניהול יעיל של המחלה דורש תוכנית מורכבת לטיפול עצמי שוטף ומתמיד, שינוי באורח חיים ושאיפה לאורח חיים מאוזן ובריא.

עקרונות הטיפול במחלה כרונית:

- זיהוי שלב המחלה.
- בניית מטרות בשיתוף המטופל ומשפחתו.
- בניית תכנית טיפול להשגת המטרות – רצויות ואפשריות.
- זיהוי גורמים מסייעים ומעכבים להשגת המטרות.
- יישום ההתערבות.
- ביצוע הערכה הבודקת את השפעת ההתערבות.

מטרות הטיפול במחלה כרונית:

- הקלה ושליטה בתסמינים.
- הסתגלות נפשית ופיזית למוגבלות.
- מניעה וטיפול במשברים וסיבוכים.
- בנייה וביצוע של תכניות טיפול גמישות.
- העצמת המטופל לצורך הקנית יכולת ניהול עצמי של המחלה.
- בניית מערכות תמיכה משפחתיות וחברתיות.

סוכרת כמחלה כרונית

מחלת הסוכרת הוכרזה כמגפה על ידי ארגון הבריאות העולמי (WHO) בשנת 2006 ושכיחותה נמצאת בעלייה מתמדת בעשורים האחרונים. על פי הערכת ארגון הבריאות העולמי היו בשנת 2013 בעולם 382 מיליון חולי סוכרת ועד שנת 2035 צפוי מספרם להגיע ל-592 מיליון חולים[1]. בין הגורמים לעלייה המתמדת והמהירה במספר החולים ניתן למנות את השיפור בתוחלת החיים והזדקנות, עלייה במספר האנשים עם גורמי סיכון למחלה, עודף משקל וחוסר בפעילות גופנית ועלייה בתוחלת החיים של חולי הסוכרת הודות לשיפור בטיפול. עלייה תלולה זו במספר מאפיינת הן את הארצות המפותחות והן את הארצות המתפתחות.

הטיפול בחולה הסוכרת מתבסס על 4 צירים עיקריים:

1. תזונה מתאימה.
2. פעילות גופנית.
3. טיפול תרופתי.
4. היבטים נפשיים.

רק כאשר ארבעת צירים אלו מאוזנים ומטופלים יכול המטופל להגיע לאיזון איתן ויציב.

סדנאות לחולי סוכרת

אחת השיטות המקובלות כיום לתמיכה ושיפור הטיפול בחולי הסוכרת היא על ידי טיפול קבוצתי. נמצא כי טיפול קבוצתי תורם להעלאת הידע והמודעות וכי השתתפות בקבוצה משפרת איזון מדדים קליניים[2,3].

בקבוצה קיימים גורמים מרפאים, היכולים ליצור שינוי אצל הפרט:

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.

בסדנאות לחולי הסוכרת אנו משתדלים להעלות את מדדי ההתנהגות בשלושת המושגים הבאים:

1. היענות (adherence) לטיפול עצמי הינה מושג מהותי בתחום הטיפול בחולי הסוכרת המצביע על המידה בה התנהגותו של המטופל תואמת את המלצות הצוות הרפואי. מושג זה החליף את המושג ציות (compliance) בו השתמשו בעבר.
2. התמדה (persistence) זמן שבו נלקח הטיפול (המלצה) ממתן ההוראה ועד הפסקת הטיפול.
3. דבקות - שילוב של היענות והתמדה.

ניהול המחלה והענות לטיפול מושפעים בו זמנית ממספר רב של המשתנים הקשורים למטפל, למטופל ולסביבה. כ-10% מהמטופלים אינם מחדשים את המרשם לטיפול התרופתי לסוכרת אותו הם מקבלים ועד 40% מפסיקים את הטיפול תוך כשנה[4].

התמודדות עם מחלת הסוכרת תובעת התעסקות יומיומית העשויה להביא לשחיקה ולהורדת המוטיבציה לטיפול עצמי. בקבוצות הסוכרת פועלים להעצמת הפרט החולה ולהגדלת תחושת המסוגלות העצמית.

סדנאות הסוכרת במכבי שירותי בריאות

בכלל קופות החולים בישראל קיימות היום סדנאות עבור חולי הסוכרת, מתוך הבנה והכרה בחשיבות הדבר. אפרט לגבי נסיוני בקיום סדנאות במכון הסוכרת של מכבי שירותי בריאות בירושלים.

הנחיית הקבוצה במכבי שרותי בריאות נעשית על ידי שני מנחים קבועים ומרצה אורחת העובדים יחד עם הקבוצה. שני המנחים חולקים יחד את האחריות על כיוון התהליך הקבוצתי, ניהולו והפעלתו. שילוב שני מנחים נובע מהתפישה הרואה בקבוצה משפחה ומקבילה בין שני המנחים לשני ההורים. המשתתפים בקבוצה זו צופים בשני המנחים פותרים קונפליקטים בדרך פרודוקטיבית המעודדת צמיחה. כמו כן כל משתתף יכול להזדהות עם מנחה אחר.

ההנחיה בצמד מעשירה ומתגמלת את חברי הקבוצה והמנחים. היא מקבילה למציאות הממשית יותר מאשר מנחה בודד. המנחים מספקים לחברי הקבוצה מודל של יחסים בין אישיים ודגמי תפקוד שונים בפתרון קונפליקטים.

בכל סדנה מתגבשת קבוצת משתתפים. לתהליכים המתרחשים בתוך הקבוצה יש משקל רב בהצלחת הטיפול.

במכון הסוכרת בירושלים מופעלות מס׳ סוגי סדנאות:

1. סדנה לקראת עצמאות: 8 מפגשים בתדירות של אחת לשבוע. הסדנה מיועדת לחולי סוכרת אשר לא השתתפו בסדנאות בעבר ומעוניינים להעשיר את הידע והמסוגלות שלהם בהתמודדות עם מחלת הסוכרת.

הסדנה מתקיימת בהנחיית צוות מומחים:

- אחות מומחית בסוכרת.
- עובדת סוציאלית.
- דיאטנית.

בתוכנית הסדנאות:

- סוכרת מאוזנת מהי?
- הטיפול התרופתי.
- תזונה מתאימה.
- פעילות גופנית.
- היבטים נפשיים.

בקרב משתתפים בקבוצות סוכרת במחוזות ירושלים, שפלה, מרכז ודרום בשנים 2009-2007 נערך סקר[5]. המשתתפים

מלאו שאלונים בהם לצד מידע ופרטים אישים נמדדה גם רמת התנגדותם לטיפול בתחילת הסדנה, בתום הסדנה ולאחר שנה וחצי מסיום הסדנה. בנוסף נבדקו מדדים קליניים מתוך רשם הסוכרת שנה וחצי לאחר סיום הסדנה. מממצאי המחקר עולה:

- רמת ההתנגדות לטיפול ירדה באופן מובהק לאחר הסדנה.
- רמת ההתנגדות הנמוכה לטיפול נשתמרה גם לאחר חצי שנה מתום הסדנה.
- נמצא מתאם מובהק בין רמת ההתנגדות לטיפול ורמת האיזון של המשתתפים לפני הסדנה.
- בתום הסדנה ושנה לאחריה נמצאה ירידה מובהקת סטטיסטית ברמת ה-A1c וערכי לחץ דם בהשוואה לרמות שלפני הסדנה.

בקבוצת הסוכרת מתקיימים תנאים של תמיכה הדדית. בסיום הסדנה עולים בקרב המשתתפים חששות ופחדים הנוגעים ליכולתם להתמיד בתהליך השינוי אותו החלו בקבוצה. תחושות אלו הובילו והעלו את הצורך בקרב המטופלים להמשך המפגשים. בעקבות זאת הוקמה סדנת הבוגרים.

2. סדנת הבוגרים: סדנאות הבוגרים הן פרויקט ייחודי למכון הסוכרת בירושלים.

סדנה זו משמשת להעמקה והרחבת הידע של המטופלים בנושאים שונים ומאפשרת להם לשאוב כוח מחברי הקבוצה. המפגשים מתקיימים אחת לחודש ומונחים על ידי אחות ועובדת סוציאלית. לעיתים מוזמנים מרצים אורחים. בכל קבוצה משתתפים כ-25 מטופלים, חלקם עם בני או בנות זוגם. ההנחיה מתבססת על תכנים מובנים וניתן מקום לצרכים העולים מהמשתתפים ונוגעים להתמודדות רגשית. בסדנה מתקיים דיון קבוצתי שמטרתו להעצים ולחזק את חברי הקבוצה בהשגת היעדים הטיפוליים באיזון הסוכרת.

התכנים העולים במהלך מפגשי הסדנה:

- סוכרת: מנהלת או מנוהלת.
- איזון תוך ניטור בקרה ומניעת סיבוכים.
- תפקיד חולה הסוכרת ביחס לעצמו ולסביבה (משפחה, קהילה, מקום עבודה).
- תפיסת מחלת הסוכרת והשפעתה על הטיפול העצמי.
- קשר מטפל-מטופל בהשגת יעדי הטיפול.
- מעגל השינוי: התמודדות עם מעידות ונפילות וחזרה לשגרה לאחר מעידות.
- תזונה מתאימה: התמודדות עם אכילה במינונים נכונים והתגברות על פיתויי האוכל.
- סדנאות בישול.

חברי סדנאות הבוגרים מביעים שביעות רצון גבוהה מהקבוצה המעניקה להם כוח ותמיכה. מטופלים דווחו כי רכשו עצמאות בניהול המחלה. פרמטר חשוב להצלחת הסדנה הנו הגברת ההיענות לטיפול, המתבטאת גם בהגעה למעקב הרפואי.

3. סדנת מפות שיחה: שיטה נוספת ליצירת שינוי, למידה ומעורבות בריאותית של הפרט מושגת בדרך שונה מצורת הלמידה הדידקטית המסורתית. בסדנאות אלו נעשה שימוש במשחק לצורך השגת יעדי הטיפול במחלת הסוכרת. ניתוח תאורטי של משחק מלמד כי הוא מעורר באדם מחשבות הקשורות לחייו ולחיי החברה שמסביבו. חוקרי התנהגות ראו במשחק כלי לבדיקת אפשרויות הקיימות בפעילות גומלין והזדמנות להתנסויות חדשות ללא חשש מהתוצאות.

מפות שיחה הינן כלי המזמין את המטפלים לחווית למידה מילולית וחזותית המאפשרת הפנמת ידע בצורה טובה יותר. מבנה הקבוצה קטן והדיון אינטראקטיבי ונערך בגישה סוקרטית מאתגרת (גישה בה מוצגות שאלות המובילות לדיאלוג ולמסקנות). המרכיב העיקרי במפגשים הוא מפה חזותית גדולה המציגה מידע או נושאים הקשורים למחלת הסוכרת באופן מילולי או חזותי. מנחה במפות שיח נדרש להקשבה פעילה, קשר עין מתוך אמפתיה, פתיחות לדברי המטופל, חזרה על הנאמר והבהרה של דברי המשתתפים, שיקוף והרחבה של זווית הראייה של משתתפי הסדנה ולבסוף - איסוף וארגון המידע שעולה בקבוצה. בסיומה של הסדנה מוענקת לכל משתתף תעודת סיום מהמנחה.

מפות השיחה הושקו ב-38 שפות והוצגו ב-121 מדינות בעולם.

שושי להבי, אחות אחראית, מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות, ירושלים

{רשימה ביבליוגרפית}

1. www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures
2. Lieberman, M. A., Yalom, I. D., & Miles, M. B. (1973). Encounter groups: First facts. New York: Basic Books.
3. Yalom, I.D., The Theory and Practice of Group Psychotherapy. New York: Second edition, Basic Books, 1975
4. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. ClinTher. 2005 Jul;27(7):1064-73.
5. ליאורה ולינסקי, רחל פרייס, הדסה ופמן, שוש אבן, שרה אלפרוביץ', נורית זילברבוש, ד"ר טוניהיימן. סיכום מחקר הערכה: סדנאות להעצמת חולי סוכרת, מכבי שירותי בריאות, אפריל 2102

חשוב לזכור – חשיבותן של סדנאות קבוצתיות בטיפול בחולי סוכרת בקהילה

1. סוכרת הינה מחלה כרונית אשר דורשת מהמטופל התמדה והסתגלות.
2. טיפול קבוצתי בעזרת סדנאות יכול להעלות את הידע והמודעות למחלה ולהקנות כלים להתמודדות.
3. נמצא כי השתתפות בקבוצה יכולה לשפר את המדדים הקליניים של המטופלים.
4. סדנת מפות שיחה משתמשת בכלי המשחק ליצירת אינטראקציה מסוג אחר המאפשרת הפנמה של הידע ופתיחת נכונות לשינוי ע"י עידוד דיאלוג והתנסויות חדשות.