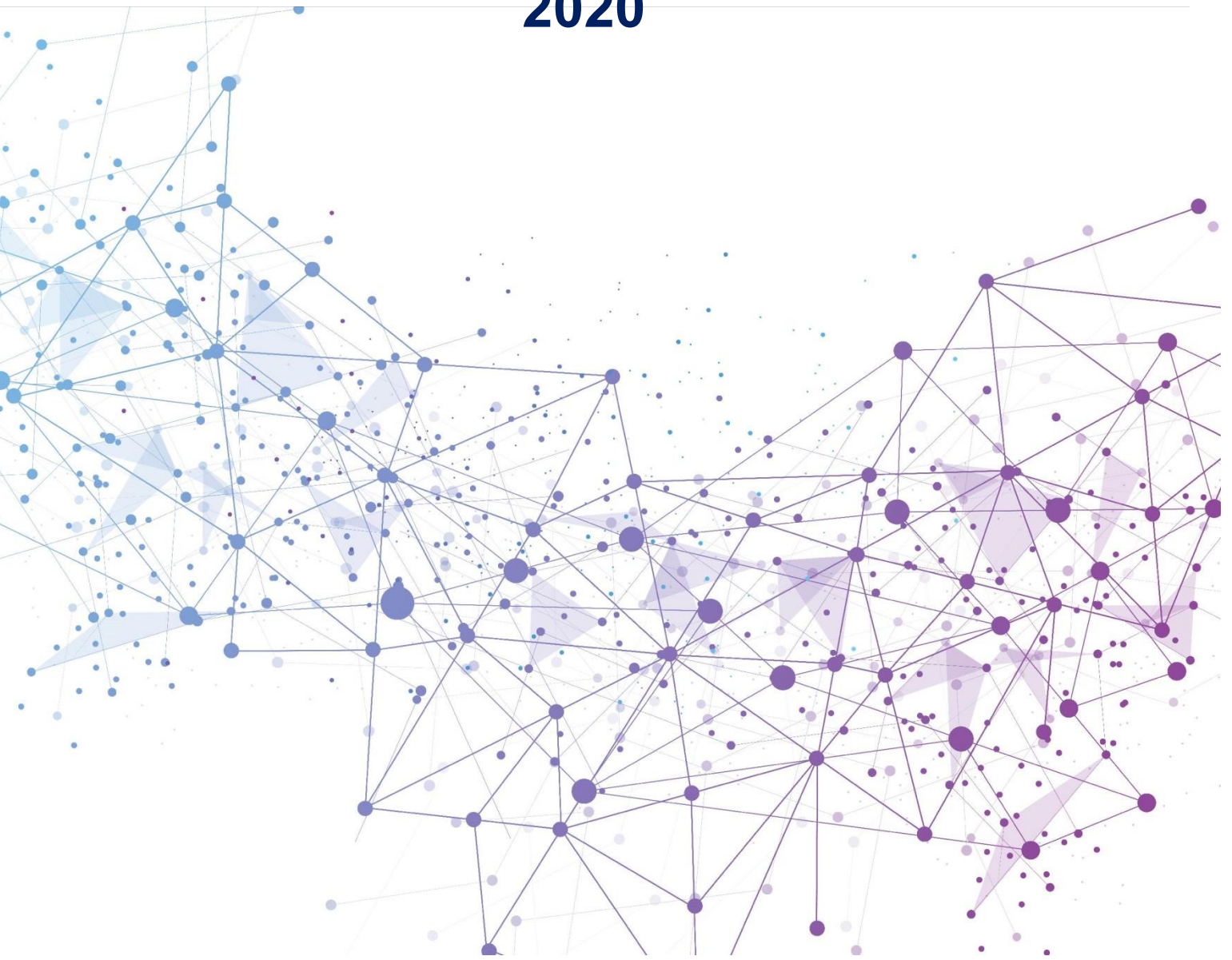




חטיבת הקהילה

קווי הכוונה לטיפול בסוכרת סוג 2 2020



מילים לזכרה של פרופ' מרגלית גולדפרכט (1956-2017)

פרופ' מרגלית גולדפרכט ז"ל, ממייסדות ומובילות תוכנית מדדי האיכות בארץ, הטמיעה את מערכת המדדים הקליניים בחטיבת הקהילה, בנתה ופיתחה גם את תוכנית הטיפול בסוכרת בכללית. התוכנית משקפת תפיסת עולם לפיה, מרבית החולים עם סוכרת מטופלים ע"י צוותים רב מקצועיים במרפאות ראשוניות בקהילה ומטופלים הנדרשים לטיפול מורכב, במרפאות סוכרת ייעודיות. פרופ' גולדפרכט ז"ל עמדה בראש צוותים שגיבשו קווים מנחים לטיפול בסוכרת ופיתחו תהליכי הכשרה עבור צוותים מטפלים במרפאות ראשוניות. פרופ' גולדפרכט ז"ל יזמה, הובילה וקידמה תהליכי איכות ומחקרים מגוונים בקופה. בין שאר תפקידיה, היא ייצגה את הכללית במועצה הלאומית לסוכרת, בתוכנית המדדים הלאומית ובפורום האירופאי לאיכות. מורשתה ואבני הדרך המקצועיות אותן סימנה עבורנו פרופ' גולדפרכט, נוכחים וימשיכו ללוות אותנו גם בהמשך הדרך.

תוכן עניינים

5	מבוא
8	פרק 1- אבחון סוכרת וסיווגה
11	פרק 2 – עקרונות הטיפול בסוכרת סוג 2
16	פרק 3 – מחלות נלוות
21	פרק 4- טרום סוכרת
24	פרק 5- אורח חיים בריא וטיפול עצמי בסוכרת
26	פרק 6- הטיפול התזונתי
29	פרק 7- פעילות גופנית וסוכרת
32	פרק 8- עישון וסוכרת
34	פרק 9 היבטים פסיכולוגיים- סוציאליים
36	פרק 10 – הטיפול התרופתי בסוכרת מסוג 2
36	אלגוריתם טיפולי ושיקולים בקביעת יעדים אישיים ובהתאמת הטיפול
41	קבוצות טיפוליות
41	Metformin Biguanides
43	SGLT2 inhibitors
46	GLP-1 RA
50	DPP-4 inhibitors
52	Sulfonylurea
53	Meglitinide
55	Alpha Glucosidase inhibitors
56	Thiazolidinedione
57	Insulin
68	פרק 11 – מצבים מיוחדים בחירת טיפול מועדף בהתאם למצבים קליניים
68	מטופלים עם סוכרת הסובלים מעודף משקל/השמנה
68	מטופלים עם סוכרת הסובלים מפגיעה כלייתית
69	מטופלים עם סוכרת הסובלים ממחלת לב איסכמית
69	מטופלים עם סוכרת הסובלים מאי ספיקת לב
69	מטופלים עם סוכרת הסובלים מאי ספיקת כבד
70	מטופלים עם סוכרת הסובלים מדיכאון ומהפרעות נפשיות אחרות
70	מטופלים עם סוכרת בני 75 ומעלה
70	נשים עם סוכרת היריון
71	פרק 12- טכנולוגיות בטיפול בסוכרת
76	פרק 13 – סיבוכים חריפים
76	היפוגליקמיה
78	היפרגליקמיה
80	פרק 14- סיבוכים ארוכי טווח
80	14-1 סיבוכים קרדיווסקולריים

86	14-2 אי ספיקת לב
87	14-3 נפרופתיה
91	14-4 רטינופתיה וסיבוכי עיניים אחרים
94	14-5 נירופתיה
100	14-6 הרגל הסוכרתית
105	14-7 הפרעות בתפקוד מיני
108	14-8 בריאות הפה
109	פרק 15-תדירות המעקב
110	פרק 16 -תהליכי עבודה במרפאה ראשונית
111	פרק 17- רצף טיפולי בין מטפלים
113	פרק 18- הכנת אדם עם סוכרת לרמדאן
132	נספחים
	נספח 1 - הדרכה להזרקה של אינסולין ושל GLP-1 RA
	נספח 2 - טבלת תרופות לטיפול בסוכרת מסוג 2 (ללא אינסולין)
	נספח 3 - זכויות רפואיות למטופל עם סוכרת
	נספח 4 - מצבים מיוחדים ומצבי צום (קישורית)
	- הכנת החולה לקולונוסקופיה,
	- טיפול בסוכרת סביב צום קצר לבדיקות, פעולות וניתוחים אמבולטוריים
	נספח 5 - רשימת קיצורים שכיחים ברפואת עיניים הקשורים לסוכרת
	נספח 6 - פירוט ההמלצות התזונתיות לטיפול התזונתי בסוכרת

מבוא

תוכנית הסוכרת בכללית מבוססת על תפיסת עולם, לפיה המרפאה הראשונית מהווה גורם מרכזי ומשמעותי בטיפול ומעקב אחר חולים עם סוכרת. חולים בדרגת מורכבות גבוהה והנדרשים לטיפול מורכב, מופנים לטיפול במרפאות סוכרת ייעודיות. לצוות המטפל תפקיד מוביל בהתאמת הטיפול באיזון גליקמי של המטופל, בהדרכת המטופל אודות חשיבות היצמדות לתכנית הטיפול, במניעה ואיתור מוקדם של סיבוכי המחלה.

התוכנית הטיפולית המקובלת היום מכוונת להשיג יעדי איזון אישיים, מוקדם ככל הניתן במהלך המחלה, כדי למנוע סיבוכים לטווח קצר ולטווח ארוך, תוך כדי שמירה על איכות החיים והארכת תוחלת החיים. על מנת להגיע ליעדים אלו, על הצוות לאמץ את תפיסת המטופל במרכז

(Patient centered approach) וביחד עימו לבנות תוכנית טיפול המתחשבת במאפייניו האישיים, העדפותיו, ערכיו וצרכיו.

הבסיס לטיפול בכל שלבי המחלה הוא אורח חיים בריא מותאם אישית: תזונה נכונה, פעילות גופנית, הימנעות מעישון ומהשמנת יתר, התמודדות עם מתח נפשי, שינה מספקת וטיפול תרופתי.

הכוונה לאורח חיים בריא הינה בסיס לטיפול בתסמונת מטבולית המלווה במקרים רבים את מחלת הסוכרת.

בשנים האחרונות חל שינוי בגישה לטיפול בסוכרת, לאור פרסומים של מחקרים לגבי הטיפול בתרופות חדשות בסוכרת אשר בחנו גם תוצאות הקשורות לבטיחות קרדיווסקולרית וכלייתית, והדגימו בחלקם השפעה מיטיבה בנושא של אירועים קרדיווסקולריים ותפקוד כלייתי.

המסמך שלהלן מהווה עדכון להנחיות טיפול בסוכרת מ-2010 ולקווי הכוונה לטיפול תרופתי בסוכרת סוג 2 מינואר 2019. מסמך זה לא דן בטיפול בסוכרת באוכלוסיית הילדים, בנשים הרות או מניקות ובחולים עם סוכרת סוג 1.

קווי הכוונה אלו מתווים כללים ועקרונות המקובלים לטיפול, אולם על הרופא המטפל להתאימם למטופל הבודד. מסמך קווי הכוונה נכתב בשיתוף מומחים לתחום המטפלים באנשים עם סוכרת, לרבות: רופאי משפחה, אחיות סוכרת, רופאי סוכרת, מומחים באנדוקרינולוגיה, דיאטניות, מקדמי בריאות, עובדים סוציאליים ומנהלים בכירים בכללית.

תודתנו לאנשי המקצוע הבאים על תרומתם בכתיבת קווי ההכוונה. הרשימה הוכנה לפי סדר א', ב':

מרכז סוכרת מחוז צפון	מר אטרש ראיד,
פסיכולוגית ארצית, הנהלה ראשית	גב' אלון-סידליק סיגל
מומחה ברפואת משפחה, מחוז שו"ש	ד"ר גבעון שמואל,
מנהלת השירות הסוציאלי הנהלה ראשית	גב' גוטמן נורית,
ז"ל, מנהלת המחלקה לקידום איכות, הנהלה ראשית	פרופ' גולדפרכט מרגלית
דיאטנית קלינית, מכון סוכרת ואנדוקרינולוגיה, בי"ח שניידר	ד"ר גילאון קרן מיכל,
מומחה ברפואת משפחה, מחוז שרון שומרון	ד"ר גינזבורג יואב,
המחלקה לחינוך וקידום בריאות, הנהלה ראשית	גב' גן-נוי שוש
מנהלת מרפאת סוכרת מחוז דרום, ומחוז אילת	ד"ר הרמן בהם אילנה,
מומחית קלינית בסוכרת, מרכז לין, רכזת סוכרת, חיפה וג"מ	גב' ויזינגר אורית,
יו"ר ארגון "אלומה", מומחית באנדוקרינולוגיה	ד"ר זינגר ג'ואל,
מנהל מחלקה אנדוקרינולוגיה, מרכז זבולון, חיפה וג"מ	ד"ר זינה עדנאן,
מומחה בפנימית ואנדוקרינולוגיה, בי"ח רמב"ם, רכז סוכרת	ד"ר טאהר ריאד,
ואנדוקרינולוגיה, מחוז שו"ש.	
מומחה בפנימית וקרדיולוגיה, מנהל מכון הלב-חולון, רכז	ד"ר יעקבישילי זאזא,
קרדיולוגיה מחוז תל אביב יפו	
מרפאת סוכרת לין, רכז סוכרת מחוז חיפה וג"מ	ד"ר יצחק ברוך
סגנית ראש אגף רפואה בקהילה, הנהלה ראשית	ד"ר ירון שלומית,
קמ"ר – קידום מידע ומחקר רפואי, מחוז חיפה וגליל מערבי	גב' כהן אורלי,
פזיותרפיסט ארצי, אגף הרפואה בקהילה	מר לברן יגאל,
מעקב בטיחות תכשירים, המחלקה לרוקחות, הנהלה ראשית	מגר' לוביץ אסתר,
מנהלת היחידה לתזונה ודיאטה, מחוז שו"ש	גב' לוין דורית,
מנהלת המחלקה לחינוך וקידום בריאות, הנהלה ראשית	פרופ' לוין דיאן,
ראש אגף מדיניות רפואית הנהלה ראשית	ד"ר ליברמן ניקי,
מומחית קלינית בסוכרת, מחוז ירושלים	גב' מאיר רחל,
מנהל מרפאה לטיפול מיני וזוגי בי"ח מאיר	ד"ר מוק משה,
מנהל מרפאת סוכרת ורכז סוכרת מחוז דן פ"ת	ד"ר מושקוביץ יבגני,
אחראית מערך אישורי תרופות, הנהלה ראשית	ד"ר מזר מריאנה,
מומחה לרפואת עיניים, אחראי רפואה יועצת, הנהלה ראשית	ד"ר מן אורן,
רכזת קידום מידע ומחקר רפואי, הנהלה ראשית, מחוז דרום	גב' נח קוטלר ליאת,
מנהלת מרפאה אנדוקרינולוגית וסוכרת, מגדל המאה, תל אביב	ד"ר נס-אברמוף רוזני,

ראש אגף רפואה בקהילה הנהלה ראשית	ד"ר נצר דורון,
ראש תחום בריאות השן, חטיבת הקהילה	ד"ר סהר-לאור אווה,
רכזת תוכנית סוכרת חטיבת הקהילה, הנהלה ראשית	ד"ר סולומון גבי,
מקדמת בריאות מחוזית, מחוז חיפה וג"מ	גב' ספרוני ענת
דיאטנית ראשית, הנהלה ראשית	גב' פורז אירית,
דיאטנית קלינית, ס' מנהלת יחידה לתזונה, בי"ח שניידר	גב' פיינמן גילה,
רכזת סוכרת מחוז דן פ"ת	גב' פריד יצחק יפעת,
מנהלת אנדוקרינולוגיה וסוכרת וסינוף אקדמי, מחוז ירושלים	ד"ר צור ענת,
אחות רפואה מקצועית, מינהלת רנ"ר מחוז מרכז	גב' ציפל דלית,
רוקחת אחראית קלינית מחוז ירושלים	ד"ר קלמנוביץ דיקשטין רונית,
מומחה בפנימית, מרפאת סוכרת מחוז שו"ש, מכון למחקר	ד"ר רוטשילד ויקטוריה
מנהלת מחלקה לאיכות ובטיחות, אגף סיעוד, הנהלה ראשית	ד"ר רויטמן איתן,
מומחית קלינית בסוכרת, רכזת סוכרת, מחוז שרון ושומרון.	ד"ר רותם מינה,
	גב' שמעוני פנינה,

פרק 1- אבחון סוכרת וסיווגה



בהעדר סימפטומטולוגיה, דרושות 2 בדיקות לקביעת אבחנת סוכרת

קלסיפיקציה מדויקת של הסוכרת
חשובה לבניית תכנית טיפולית

סוכרת היא מחלה המאופיינת על ידי ערכי גלוקוז גבוהים בדם ונובעת מדרגות שונות של עמידות לאינסולין ומחסר חלקי או מלא בהפרשת אינסולין. איתור מוקדם ואיזון מטבולי מיטבי, הכולל איזון ערכי גלוקוז, לחץ הדם ושומני הדם כבר בשלבים ההתחלתיים של המחלה, מפחיתים סיכון לסיבוכים או דוחים את הופעת הסיבוכים ארוכי הטווח. בקביעת אבחנה יש להתבסס על בדיקות אמינות וקליניקה של המטופל. ישנם מצבים בהן רצוי לא לתת אבחנה קבועה של סוכרת מסוג 2. מצבים אלו כוללים בין השאר: כאשר הבדיקות בוצעו במהלך מחלה חריפה, לאחר טראומה או ניתוח, כאשר המטופל מקבל טיפול קצר טווח בתרופות העלולות להעלות את רמת הגלוקוז כגון: סטרואידים. במצבים אלה, לאחר חלוף המחלה החריפה, מומלץ לחזור על הבדיקות. במגביל לקלסיפיקציה קיימת ישנם ניסיונות להגדיר את הסוכרת לפי מנגנון המחלה והשלכותיה: Severe Autoimmune Diabetes SAID עם סיכון גבוה יותר לקטואצידוזיס, ערכי A1c גבוהים יותר Severe Insulin Deficient Diabetes SIDD עם סיכון גבוה יותר לקטואצידוזיס, ערכי A1c גבוהים יותר וסיכון גבוה יותר לרטינופטיה Severe Insulin Resistant Diabetes SIRD עם סיכון גבוה יותר לכבד שומני, מחלת כליה עם מאפיינים גנטיים ספציפיים Mild Obesity Related Diabetes MOD מחלה עם מהלך יותר בניגני Mild Age Related Diabetes MARD מחלה עם מהלך יותר בניגני הגדרות מדויקות יותר של כל הפנוטיפים (Phenotypes) של טרום סוכרת וסוכרת עלולים לסייע לטיפול מותאם אישי ולמדיניות טיפולית למניעה והתערבות.

1-1 אבחון טרום סוכרת וסוכרת

HbA1c	גלוקוז בפלסמה שעתיים אחרי העמסת גלוקוז 75 גר' דרך הפה	גלוקוז בצום בפלסמה	
<5.7%	<140mg/dl	<100mg/dl	תקין
5.7-6.4%	140-199mg/dl	100-125mg/dl	טרם סוכרת
≥6.5%	≥200mg/dl	≥126 mg/dl	סוכרת

1-1.1 טבלה מספר 1 - קריטריונים לאבחון הפרעה במשק הגלוקוז
לצורך אבחנת סוכרת דרושות שתי בדיקות שתואמות את הקריטריונים לסוכרת, כמתוארים
בטבלה מס' 1.
בנוסף על כך, ניתן לאבחן סוכרת, במקרים בהם נמצא גלוקוז מעל 200 מ"ג/ד"ל (ערך אקראי
ללא קשר לצום או לאכילה) וקיימים תסמינים כגון: פוליאוריה, פולידיפסיה, ירידה במשקל.

1-1.2 דגשים לשימוש בכלי עזר אבחנתיים

- האבחון מתבסס על בדיקת דם ורידי ולא דם קפילרי.
- העמסת גלוקוז 75 גרם (Oral Glucose Tolerance Test: OGTT): יש לבצע את הבדיקה לאחר צום של 8 שעות (ניתן לשתות מים). מקובל לא לצמצם את צריכת הפחמימות לפחות מ- 100 גרם ליום בשלושת הימים שקודמים לבדיקה. הצוות יסביר למטופל שמשך הבדיקה הוא שעתיים בהן עליו לשתות תמיסת גלוקוז ולהמתין במרפאה עד לביצוע בדיקת הדם השנייה כעבור שעתיים. (ההנחיות לביצוע העמסת סוכר לנשים בהריון הן שונות).
- בדיקת העמסת גלוקוז רגישה יותר לאבחון סוכרת וטרם סוכרת. יחד עם זאת, הסיכוי לקבל תוצאות זהות בבדיקות הבאות (הדירות) נמוכה לעומת בדיקות אחרות.
- במצב שבו בדיקת גלוקוז בצום, העמסת גלוקוז ובדיקת HbA1c אינן תומכות האחת בשנייה (בהיבט של קריטריונים לאבחון סוכרת), יש לחזור על הבדיקה הלא תקינה.
- בדיקת HbA1c לרוב משקפת היטב את המצב הגליקמי. יחד עם זאת, הבדיקה מהווה מדד עקיף, התלוי באורך חיי כדוריות הדם האדומות ובגורמים נוספים. קיימים מצבים שונים בהם אין התאמה ישירה בין המצב הגליקמי (רמות הגלוקוז הממוצעות) לערכי ההמוגלובין המסוכרר: נוכחות המוגלובינופתיות, דימום מסיבי, הריון, דיאליזה, חסר G6PD אנמיה ועוד, יכולים להטות את ערך HbA1c - לרוב לערך נמוך מן הצפוי אך יתכן גם גבוה יותר.
- במצבים בהם ידוע על העדר התאמה ישירה בין המצב הגליקמי ובדיקת HbA1c, מומלץ להסתמך על מדדים אחרים לאבחון ומעקב גליקמי ולא על המוגלובין מסוכרר. לצורך אבחון סוכרת/טרם סוכרת ניתן להתבסס על ערכי גלוקוז בצום או ערכי גלוקוז לאחר העמסת גלוקוז.
- בנשים בהן אובחנה סוכרת הריונית, קיימת חשיבות לאיתור טרום סוכרת/סוכרת לאחר הלידה לשם התערבות מוקדמת. מקובל להמליץ על בצוע העמסת גלוקוז

פומית 75 גרם כבדיקה מועדפת למטרת אבחון, במועד 6-12 שבועות לאחר הלידה. במידה ומבוצעת בדיקת HbA1c, מומלץ לבצעה בטווח הקרוב ל-12 שבועות לאחר הלידה ולא בסמוך למועד הלידה.

1-2 סוג

- **סוכרת מסוג 1 TYPE 1 DIABETES**: סוכרת הנובעת מהרס אוטואימוני של תאי β של הבלבל, הגורם לחסר אינסולין.
- **סוכרת מסוג 2 TYPE 2 DIABETES**: סוכרת הנובעת מירידה בהפרשת אינסולין מתאי β בלבבל, לרוב עם דרגות שונות של תנגודת לאינסולין. סוכרת (ובעיקר סוכרת מסוג 2) היא מחלה הטרוגנית שבהן קיימת שונות רבה באופן ההופעה והתקדמות המחלה. במטופלים בהם לא קיימת תגובה טובה לטיפול בתרופות שאינן אינסולין ויש צורך במתן אינסולין מהר יחסית לאחר אבחון הסוכרת, יש לחשוד שמדובר בתופעה המכונה LADA - Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. בדיקת נוגדנים (כגון ANTI GAD) יכולה לעזור להבדיל בין סוכרת מסוג 1 לבין סוכרת מסוג 2.
- **סוכרת הריונית (GDM) GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**: סוכרת המאובחנת בשליש השני או שלישי של ההיריון, אשר לא הייתה ידועה לפני ההיריון.
- **סוגים אחרים של סוכרת**: סוכרת מונוגנית (כגון neonatal diabetes and maturity onset diabetes of the young [MODY], מחלות אקסוקריניות של הבלבל (cystic fibrosis, פנקראטיטיס), או סוכרת הנגרמת ע"י תרופות (כגון: גלוקוקורטיקואידים, טיפול לאחר השתלות) או משנית למחלות אנדוקריניות (כגון: אקרומגליה, קושינג, יתר תריסיות).

פרק 2 – עקרונות הטיפול בסוכרת סוג 2

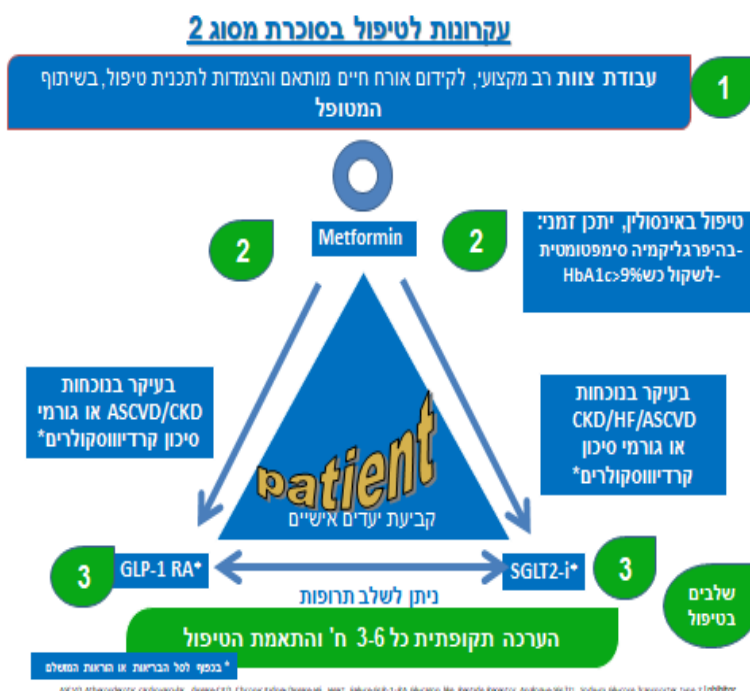


יש חשיבות לאיזון מיטבי בשנים הראשונות של המחלה

בניית תכנית טיפולית מותאמת למטופל ובשיתוף עמו מעלה הצמדות לטיפול

יש להעדיף תרופות עם יתרון קרדיו-וסקולרי וכלייתי מוכח אשר אינן גורמות לעליה במשקל או אירועי היפוגליקמיה

2-1 תרשים לטיפול בסוכרת מסוג 2



ראה בפרק 10

ASCVD Atherosclerotic cardiovascular disease-CKD Chronic Kidney Disease-HF Heart Failure-GLP-1-RA Glucagon like Peptide Receptor Agonist-SGLT2I Sodium Glucose Transporter type 2 Inhibitor

2-2 עקרונות הטיפול

2-2.1 חשיבות האיון

סוכרת מסוג 2 היא מחלה כרונית ופרוגרסיבית ונוטה להחמיר עם הזמן. איון הסוכרת והמחלות הנלוות מהווה מפתח להארכת חיים ולדחייה של הופעת סיבוכי סוכרת בקרב מטופלים עם סוכרת. נמצא קשר בין רמות גבוהות של גלוקוז בדם וסיבוכי סוכרת:

איון קפדני של סוכרת ואף עד הגעה לנורמוגליקמיה, בשנים הראשונות לגילוי המחלה ("זיכרון מטבולי") הינו בעל השפעה מכרעת על הפחתת סיבוכים בטווח הארוך. יחד עם זאת, חשוב לאזן סוכרת גם בשלבים המאוחרים של המחלה, לשם שליטה בסיבוכים ומניעת התדרדרות באיכות החיים. לא הוכח כי האיון בשלבים המאוחרים של סוכרת תורם להישרדות.

מחקר United Kingdom Prospective Diabetes Study UKPDS הדגים כי כל ירידה של HbA1c ב-1% קשורה לירידה של 35% בשכיחות הסיבוכים המיקרוסקולריים וב-15% סיבוכים מאקרוסקולריים. מומלץ להשיג את היעד האישי באיון גלוקוז בשלב מחלה מוקדם ככל האפשר.

2-2.2 יעדי איון

יעדי האיון מבטאים טווח התייחסות רצוי להשגה. יחד עם זאת, קיימת חשיבות להתאים את יעדי הטיפול למאפיינים הספציפיים של המטופל, כגון: גיל, יכולת להיצמד להמלצות טיפוליות, זמינות מערכת תמיכה, מחלות נלוות, תוחלת החיים, יכולת לזיהוי היפוגליקמיה וסיבוכי סוכרת.

- יעד גלוקוז בצום 80–130 mg/dL. יעד גלוקוז 1-2 שעות אחרי אוכל: עד 180 mg/dL
- יעד HbA1c: מתחת ל-7% הינו יעד סביר ברוב המטופלים. ניתן לשאוף ליעד נמוך יותר במידה וניתן להשגה בבטחה. ניתן לבחור יעד גבוה יותר בהתאם למאפייני המטופל.

יש להכיר במגבלות הבדיקה והאפשרות להטיה. מחלות לב וכלי דם הן הגורם העיקרי לתמותה במטופלים עם סוכרת, ולכן מומלץ להתייחס לכל המטופלים עם סוכרת כאל מטופלים במחלות לב וכלי דם ולנקוט בגישה טיפולית נמרצת לטיפול מיטבי בהפרעות המטבוליות המלוות את המחלה.

2-2.3 בחירת טיפול תרופתי להשגת איון גליקמי והפחתת סיבוכים ותמותה

השגת איון גליקמי ביחד עם איון מטבולי כולל, הפחתת משקל או העדר עלייה במשקל, מניעת אירועי היפוגליקמיה, איון ערכי לחץ דם ושומנים בדם, מניעת עישון, והפחתת סיכון לסיבוכים ולתמותה הם אבני דרך לטיפול בסוכרת מסוג 2. לאור זאת חשיבות לבחירת תרופות עם פרופיל בטיחותי מיטבי באדם עם סוכרת. לכן כפי שצוין בתרשים טיפול בסוכרת מסוג 2 יש עדיפות לתרופות מסוג ביגאונידים (Metformin), מעכבי SGLT2 ואנלוגים של קולטן ל GLP-1 לאור יעילותן ויתרונותיהן בהפחתת

משקל, איזון גליקמי, מניעת אירועי היפוגליקמיה, מניעת מחלות קרדיו-וסקולריות ו/או אי ספיקת לב ומניעת תמותה.
פרוט בפרק הטיפול התרופתי בסוכרת סוג 2

2-3 כלים להעצמת מטופל לטיפול עצמי

"It is easy to perform a good action, but not easy to acquire a settled habit of performing such actions." (Aristotle 384–322 BC)

2-3.1 רקע והגדרות

מחקרים חדשים מדגישים את תפקידו המרכזי של המטופל בניהול עצמי של הטיפול על כל מרכיביו, ורואים בו שותף לצוות המטפל. ארגון הבריאות העולמי (WHO) מבדיל בין המושגים היענות (Compliance) ודבקות/היצמדות (Adherence). בעוד שהיענות היא ביצוע הנחיות הטיפול כפי שנמסר למטופל ע"י הצוות המטפל, התמדה בטיפול קשורה במידה בה ביצוע ההנחיות בא מתוך הבנה והסכמה עמן. בכלל זה, ניטור עצמי והבנת התוצאות, נטילת תרופות, אכילה נכונה והתנהגות בריאותית, במטרה לשמר באמצעותן איזון מיטבי של סוכרת ומחלות נלוות ולמנוע התפתחות סיבוכים. לשם הצלחת הטיפול, יש צורך בהכרה של המטופל באבחנת הסוכרת והשלמה איתה. הטיפול בסוכרת דורש שינויים משמעותיים ומאתגרים בהרגלי החיים, וכרוך בהתמודדות נפשית והתנהגותית של האדם עם המחלה ושל בני משפחתו. הקושי בהתמדה בביצוע ההמלצות הטיפוליות קיים בכל גיל, מגדר, עדה, רמה סוציו-אקונומית ורמת השכלה. השפעת הסוכרת על המטופל ומשפחתו תלויה בשלב ברצף החיים בו הם נמצאים בעת האבחנה. מחקרים מראים כי 40% - 80% מהאנשים עם סוכרת מדווחים שאינם נוטלים את התרופות באופן קבוע כנדרש וכי 75% אינם שומרים על הרגלי אכילה ופעילות גופנית כנדרש.

2-3.2 ממה מורכב הטיפול העצמי?

הטיפול העצמי בסוכרת מורכב ממיזמוניות רבות שעיקרן:

- שיתוף פעולה יעיל עם הצוות המטפל
- הסכמה עם מטרות הטיפול, ופיתוח אסטרטגיות להשגתן
- התאמת הטיפול למצבים משתנים/למחלה
- ביצוע בדיקות מעקב
- וויסות התזונה ואימוץ הרגלי אכילה מתאימים
- עיסוק בפעילות גופנית ברמה יומית, בהתאם להמלצות אישיות.
- גמילה מעישון במידה שמעשנים.
- ניטור רמות הגלוקוז והתאמת הטיפול לתוצאות הניטור
- נטילת התרופות להורדת רמת גלוקוז בדם כסדרן
- התמודדות עם לחצים ומצוקה נפשית

מה הם הגורמים העיקריים לחוסר התמדה בטיפול?

- חוסר השלמה עם אבחנת הסוכרת
- חוסר מוכנות של המטופל לבצע שינוי ("לשלם את המחיר")
- אוריינות בריאותית (diabetes health literacy) נמוכה לסוכרת
- חוסר הפנמה של ערך ההתמדה בטיפול לשם מניעת תחלואה ותמותה
- מצבי משבר נלווים פסיכוסוציאליים
- טיפול תרופתי מורכב (יותר ממנה אחת של תרופות ביום ו/או מספר רב של תרופות)
- יחסי מטפל - מטופל ואיכות התקשורת ביניהם: תקשורת בנוגע לציפיות טיפוליות, אמון, התנהגות מטפל, הבנה של מחסומים (כגון: כלכלי, סדר יום, תמיכה משפחתית).
- מבנה מערכת הבריאות ונגישותה
- מבין האנשים עם סוכרת, ישנם כאלה שמביעים באופן ישיר את הקשיים והבעיות ביישום המלצות הטיפול, אך רבים מהם מתקשים לבטא זאת, כולל אי-הסכמה עם ההמלצות וחוסר כוונה לבצען.

2-3.3 דרכים ושיטות לשיפור התמדה בטיפול

(א) העצמת האדם עם סוכרת ובני משפחתו

- הבנת הגורמים להתמדה או חוסר ההתמדה בטיפול
- מתן תמיכה רגשית באמצעות הקשבה פעילה
- טיפוח הרגשה של מסוגלות עצמית ומוטיבציה, יחד עם קבלת אחריות
- בניה משותפת של תוכנית טיפולית ויצירת מחויבות אישית ליישום התוכנית
- התאמת הטיפול לתרבות האדם
- הפניה למשאבים שונים במסגרת שירותי הבריאות ובקהילה בכלל

(ב) הדרכה ותקשורת יעילה, המאפשרים שיח עם המטופלים, יסייעו לאדם עם סוכרת להבין את מצבו הבריאותי ויעזרו לבנות עם המטופל, תוכנית טיפול מותאמת אישית, המקדמת הצמדות לטיפול והשגת מטרות אישיות. אע"פ שמרבית האנשים עם סוכרת מעוניינים בקבלת מידע לגביהם, נמצא כי כמחציתם אינם מבינים את המידע שנמסר להם ע"י הצוות הרפואי. הדבר נובע מהעדר שפה משותפת, מחוסר הבנה ומחוסר ביטחון לשאול שאלות. חשוב לחזק את ההדרכה המילולית על ידי מתן חומר כתוב, שפותח על פי רמת האוריינות הבריאותית של האדם ובהתאם לצורך האישי, כולל התאמה תרבותית, וכן על ידי הפניה לעיון בספרות ולאתרים באינטרנט בנושא.

(ג) גם הדרכה קבוצתית הינה בעלת ערך מוסף לליווי, תמיכה והכוונה של אנשים עם סוכרת לצורך חיזוק המחויבות לתוכנית הטיפול.

(ד) אמצעים להדרכה יעילה

- שימוש בשפה ברורה בהתאם לעולם התוכן והתרבות של האדם

- התייחסות לאמונות ולמיתוסים והפרכתם בצורה רגישה
- מתן מידע על מחלת הסוכרת, מהלך המחלה ועל יעדי האיזון
- מתן מידע על טיפול תרופתי, אורחות חיים ובדיקות מעקב
- קבלת היזון חוזר מהמטופל על דברי ההסבר

ה) בניית תוכנית פעולה

חשוב שתכנית הפעולה תיבנה בשיתוף האדם עם הסוכרת, תוך בדיקת יכולתו להתחייב לפרטיה, ובחירת הדרכים החלופיות להשגת יעדי הטיפול בהתייחס באמונות, תפיסות אישיות ומסורת. בקביעת המטרות הטיפוליות חשוב לקחת בחשבון את אורח החיים של האדם ואת ההנחה שהוא מכיר את עצמו טוב יותר מכל אחד אחר, ובכלל זה את השינויים שבהם יוכל לעמוד. חשוב לברר יחד איתו את הציפיות להתקדמות, כך שתהיינה מותאמות למציאות ותתאפשר הצלחה הדרגתית לטווח הארוך. כל זאת, כדי למנוע תחושה של כישלון מייד, שמפחיתה מוטיבציה לשינוי.

פרק 3 – מחלות נלוות



בקרב מטופלים עם סוכרת, איזון של כל גורמי הסיכון יעיל במניעה ובהאטה של התפתחות סיבוכים, מחלות לב וכלי דם. עם אבחון הסוכרת ובמהלך המעקב מומלץ לסקור את כל גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם (השמנת יתר, יתר לחץ דם (י.ל"ד), דיסליפדמיה, אי פעילות גופנית, עישון). נמצא כי ירידה בלחץ הדם מביאה לירידה בשכיחות הסיבוכים המיקרוסקולריים והמאקרוסקולריים. איזון כולסטרול בקרב מטופלים עם סוכרת לרבות רמת Cholesterol-Low density lipoprotein LDL (מתחת ל 100mg/dl בסיכון בינוני, מתחת ל 70mg/dl לסיכון גבוה ומתחת ל 55mg/dl לסיכון גבוה מאוד) קשור לירידה בתחלואה קרדיווסקולרית.

3-1 יתר לחץ דם

יתר לחץ דם במטופלים עם סוכרת מוגדר כערך לחץ דם (ל.ד.) סיסטולי שווה או גדול מ-140 מ"מ כספית ו/או דיאסטולי שווה או גדול מ-90 מ"מ כספית. יל"ד מהווה גורם סיכון לסיבוכים מיקרוסקולריים ומאקרוסקולריים ועלול להחמיר את השלכות מחלת הסוכרת. שכיחותו בקרב מטופלים עם סוכרת נעה בין 40%-70%. השכיחות עולה עם הגיל ובמקרים של השמנת יתר.

3-1.1 איתור ואבחון

מדידת לחץ דם היא חלק בלתי נפרד מהמעקב המתוכנן של אדם עם סוכרת, ותבוצע לפחות פעם בשנה כשגרה. בקרב מטופלים עם אבחנת י.ל"ד, המעקב יהיה תכוף יותר.

אבחון יל"ד יעשה לאחר מדידות חוזרות. לעיתים קיימים פערים בין מדידת ל.ד. במרפאה לעומת מדידה עצמית בבית המטופל. במקרים אלו, מומלץ לתת משקל לערכי לחץ דם שהמטופל מודד בביתו.

3-1.2 יעדי האיזון

מומלץ להוריד את ערכי לחץ הדם לערכים שווים/קטנים מ 140/90 מ"מ כספית, בהתאם לגיל ולמצב הבריאות. (המלצות ADA 2019). במטופלים בסיכון קרדיווסקולרי גבוה או במטופלים עם אלבומינוריה, מומלץ להשיג יעד נמוך יותר מ 130/80 במידה וניתן להשגה ללא סיכון המטופל בסיבוכים, והופעת תופעות לוואי. אורטוסטטיזם שכיח יותר במטופלים עם סוכרת (כחלק מנוירופטיה אוטונומית) ולכן מומלץ לבדוק לחץ דם בשינוי תנוחה (שכיבה/עמידה). מצורף לינק לחוברת טיפול בלחץ דם
<http://www.ish.org.il/images/hbp-guides2019.pdf>

3-1.3 טיפול

מומלץ להתחיל בטיפול תרופתי כשמאבחנים באדם עם סוכרת ל"ד סיסטולי מעל 140 מ"מ כספית ו/או דיאסטולי מעל 90 מ"מ כספית. במקביל יש להמליץ על אורח חיים מתאים כגון:
 דיאטה מסוג (DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension), פעילות גופנית, ירידה במשקל במידת הצורך, הימנעות או גמילה מהרגלי עישון וצריכת אלכוהול מופרזת.
 הטיפול התרופתי כולל בעדיפות ראשונה תרופות מקבוצות מעכבי ACE, ARB's, ACE ((ARB= Angiotensin Receptor Blockers, ACE= Angiotensin Converting Enzyme) וכן חוסמי תעלות סידן, ומשתנים (דיזוטיאזיד). לתרופות אלו נמצאה השפעה מפחיתה סיבוכים קרדיו-וסקולרים בקרב מטופלים עם סוכרת. בקרב מטופלים עם אלבומינוריה, לתרופות מקבוצות מעכבי ACE, ARB's קיימת עדיפות. אם קיימת אי סבילות ל-מעכבי ACE או ARB's ניתן להמיר קבוצה אחת בשנייה. שילוב שתי הקבוצות אינו מומלץ. מרבית המטופלים יזדקקו לטיפול בשתיים או שלוש סוגים של תרופות במינון מלא לצורך השגת יעדי הטיפול. במידה ולא הושג יעד האיזון, ניתן להוסיף Disothiazide או חוסמי תעלות סידן. כאשר ערך ל"ד ההתחלתי גבוה מ 160/100 מ"מ מומלץ להתחיל מיד טיפול בשני סוגי תרופות. עם תחילת הטיפול במעכבי ACE או ARB's או משתנים, מומלץ לבדוק את התפקוד הכלייתי ורמת האשלגן תוך חודש מתחילת הטיפול. הטיפול יותאם למאפייני המטופל והנסיבות הקליניות. במטופלים המקבלים מספר תרופות ליתר לחץ דם ובאוכלוסייה קשישה, מומלץ לגלות ערנות לאפשרות של ירידת לחץ דם אורטוסטטית. רצוי להפנות למומחה בטיפול בל"ד, מטופלים שאינם מגיעים ליעדי איזון למרות טיפול במספר תרופות.

3-2 דיסליפידמיה

רמה גבוהה של LDL וטריגליצרידים ורמה נמוכה של High density lipoprotein (HDL) תורמים לעליה בתחלואה ותמותה על רקע מחלה קרדיווסקולרית בקרב מטופלים עם סוכרת. מעקב קבוע למטופלים אלו כולל בדיקה של פרופיל שומנים לפחות פעם בשנה. בדיקת רמת LDL כולסטרול איננה מחייבת צום. בדיקת רמת טריגליצרידים מחייבת צום של 12 שעות טרם הבדיקה.

במטופלים עם סוכרת מומלץ להתחיל בטיפול בסטטינים, ורצוי לשאוף לערכי מטרה של כולסטרול LDL בהתאם לגורמי הסיכון.

3-2.1 יעדי איזון

- **רמות LDL Cholesterol** גבוהות הן היעד הראשון והעיקרי להתערבות. החברה האירופאית לקרדיולוגיה (European Society of Cardiology ESC) הגדירה שלוש דרגות סיכון במטופלים עם סוכרת למחלות קרדיווסקולריות:
- בינוני:** מטופלים צעירים (עם סוכרת סוג 1 מתחת לגיל 35 שנה, עם סוכרת מסוג 2 מתחת לגיל 50) עם משך מחלה פחות מ-10 שנים וללא גורמי סיכון אחרים
- גבוה:** מטופלים עם סוכרת מעל 10 שנים ללא פגיעה באבר מטרה ועוד גורם סיכון
- גבוה מאוד:** מטופלים עם מחלה קרדיווסקולרית או פגיעה באבר מטרה או 3 או יותר גורמי סיכון או סוכרת מסוג 1 מעל 20 שנה
- **יעדי מטרה לאיזון LDL** - יעד המטרה נמוך מ-100 מ"ג/דצ"ל נכון למטופלים עם דרגת סיכון בינוני, יעד מטרה נמוך מ-70mg/dl למטופלים עם דרגת סיכון גבוה, יעד המטרה נמוך מ-55mg/dl במטופלים עם דרגת סיכון גבוה מאוד
- במטופלים עם סוכרת ומחלה אטרוסקלרוטית קרדיווסקולרית, במידה ולא משיגים יעד מטרה למרות טיפול בסטטינים במינון מקסימלי נסבל, מומלץ לשקול טיפול משולב, כמפורט בהמשך (המלצות ADA 2019).
- יעדי מטרה לאיזון טריגליצרידים** - רמת טריגליצרידים 150 מ"ג/דצ"ל נחשבת לתקינה. ערכי טריגליצרידים מעל 200 מ"ג/דצ"ל מהווים יעד משני להתערבות. במטופלים עם ערכי טריגליצרידים גבוהים מ-300 מ"ג/דצ"ל לא ניתן לחשב את ערך LDL Cholesterol לשימוש להתאים את הטיפול בסטטינים לפי ערכי ה-Non-HDL Cholesterol.
- החישוב נעשה באמצעות נוסחה: $\text{Non-HDL Cholesterol} = \text{Total Cholesterol} - \text{HDL} - \text{TG}/5$
- יעדי איזון נוספים הם ערך $\text{HDL} > 40$ מ"ג/דצ"ל בגברים ו- $\text{HDL} < 50$ מ"ג/דצ"ל בנשים.

3-2.2 טיפול

- איזון גליקמי ואורח חיים הכולל תזונה מתאימה, יעוץ דיאטטי, ירידה במשקל, פעילות גופנית סדירה, הפסקת עישון והפחתת צריכת אלכוהול, מהווים חלק חיוני בטיפול במטופלים עם סוכרת והיפרליפידמיה.
- טיפול בסטטינים מהווה קו ראשון ועיקרי לטיפול - במידה ולא הושגו ערכי היעד, רצוי להכפיל את מינון הסטטין או לעבור לסטטין פוטנטי יותר.
- חלק מהאיגודים המקצועיים ממליצים להעדיף טיפול בסטטינים עם פוטנטיות גבוהה במטופל עם סוכרת בסיכון גבוה מאד עקב מחלה קרדיווסקולרית מוכחת (או גורמי סיכון נוספים)
- טיפול משולב של סטטין עם ezetimibe או עם PCSK9 inhibitors יכול להפחית את ערכי ה-LDL Cholesterol מעבר לטיפול בסטטין בלבד

- הנתונים לגבי יעילות טיפול בסטטינים במטופלים עם סוכרת מתחת גיל 35 מועטים יחסית, הגישה המקובלת היא לשקול טיפול במידה ויש גורמי סיכון נוספים.
- טיפול משולב של סטטין ופיבראט יכול להיות יעיל בהורדת טריגליצרידים, העלאת רמת HDL והפחתת רמת LDL, אך לא הוכחה יעילותו בהפחתת מחלות לב וכלי דם. לעומת זאת, טיפול משולב מסוג זה מגביר את הסיכון למיזיזיס, לרבדומיוליזיס ולעליה בטרנסאמינזות כבדיות.
- במצבים של ערכי טריגליצרידים $500 < \text{מ"ג/ד"ל}$ מומלץ להוסיף פיבראט בנוסף לאיזון הסוכרת ושינוי אורח החיים, למניעת דלקת לבלב חדה.
- מומלץ לבצע בירור לסיבות משניות לעלייה ברמת הטריגליצרידים.
- במטופל עם סוכרת שנמצא בתהליך איזון, מומלץ לבדוק את התגובה לשינוי הטיפול כעבור 4-12 שבועות מתחילת שינוי הטיפול, עד להשגת ערכי היעד.

3-3 מחלת ההשמנה במטופלים עם סוכרת

ידוע על קשר בין השמנה לבין סוכרת מסוג 2, לאור זאת בדיקת BMI Body Mass Index היא חלק חשוב במעקב לכל מטופל עם סוכרת. לירידה במשקל השפעה חיובית על איזון רמות הגלוקוז והיא עשויה לדחות מעבר מטרם סוכרת לסוכרת. בקבוצות אלו מסוימות ניתן להבחין בהתפתחות סוכרת בערכי BMI נמוכים יותר מכלל האוכלוסייה ועליה קטנה יותר ב-BMI מלווה בעליה בסיכון, לדוגמא באוכלוסיית יוצאי אתיופיה.

3-3.1 הגדרות השמנת יתר

חישוב BMI נעשה על ידי חלוקת המשקל (בקילוגרמים) בגובה בריבוע (במטרים).
 ערכי BMI בתחום 19-25 מעידים על משקל תקין
 ערכי BMI נמוכים מ-19 נחשבים כמת משקל
 ערכי BMI בתחום 26-29 נחשבים כעודף משקל
 ערכי BMI גבוהים מ-30 נחשבים כהשמנה
 ערכי BMI גבוהים מ-40 נחשבים כהשמנה חולנית (Morbid obesity)

3-3.2 טיפול

- הטיפול בהשמנה הינו תהליך מורכב ומחייב שיתוף פעולה של המטופל. קיימות אפשרויות שונות לטיפול בהשמנת יתר, שילובם והתאמתם למאפיינים האישיים של המטופל עשויים להועיל יותר בהפחתת משקל.
- שינוי באורח חיים - ההמלצה להפחית 5% ממשקל הגוף באמצעות פעילות גופנית ותזונה דלת קלוריות. על מנת לשמור על ההישגים יש להמשיך לעודד ולעקוב אחר ההיענות לתוכנית הטיפולית.
 - טיפול קוגניטיבי התנהגותי – עשוי לסייע ולתמוך בשינוי אורח חיים שיקדם ירידה במשקל.
 - טיפול תרופתי- בשיקולי בחירת הטיפול התרופתי לסוכרת מומלץ להעדיף תרופות שאינן גורמות לעלייה במשקל, כגון: Metformin ומעכבי DPP4 או תרופות אשר עשויות לתרום להפחתה במשקל כגון מעכבי SGLT2 או GLP-1RA- ניתן לשלב

בטיפול בהשמנה תרופות המיועדות לסיוע בירידה במשקל כגון: רזין (Razin) לשימוש לזמן מוגבל, וכן סקסנדה (Saxenda).

- בלוויק Belviq הוצאה לאחרונה מהשוק בגלל חשש לעלייה בסיכון לממאירות בשימוש בה,
- ניתוח בריאטרי – (ניתוח מטבולי) – קיימות עדויות שהניתוחים הבריאטריים יעילים מבחינת איבוד המשקל ושיפור בסוכרת מסוג 2. מחקרי RCT העוקבים אחר מטופלים שעברו ניתוח מטבולי, מעידים על שיפור באיזון הסוכרת למשך 5-15 שנים ממועד הניתוח, יציבות בשמירה על משקל במשך 1-5 שנים ממועד הניתוח והפוגה מסוכרת בקרב 30% - 63% מהמטופלים. בקרב 30% - 50% מהמנותחים נמצא כישלון של ההפוגה. (ראה המלצות משרד הבריאות לניתוחים בריאטריים בפרק 6 על תזונה).

טבלה מספר 2 – אפשרויות טיפול במטופלים עם סוכרת ועודף משקל או השמנה

Body Mass Index BMI category kg/m ²					טיפול
>=40 (or >=37.5*)	35.0-39.9 (or 32.5-37.4)	30.0-34.9 (or 27.5-32.4*)	27.0-29.9	25.0-26.9 (or 23.0-26.9*)	
+	+	+	+	+	שינוי אורח חיים
	+	+	+		תרופות
+	+				ניתוחים מטבולים

פרק 4- טרום סוכרת



גילוי מוקדם של טרום סוכרת
והתערבות עשויים למנוע הופעת
סוכרת

טרום סוכרת הינו מצב של סיכון
מוגבר למחלה קרדיווסקולרית

4-1 טרום סוכרת כגורם סיכון וכהזדמנות

"טרום סוכרת" הינו מצב מטבולי המהווה סיכון מוגבר להופעת סוכרת מסוג 2 ומחלה קרדיווסקולרית. טרום סוכרת בפני עצמה אינה גורמת לתסמינים קליניים והיא שכיחה בקרב אנשים עם עודף משקל.

הסיכון לסוכרת עולה ככל שהערכים מתקרבים לתחום אבחנת סוכרת. מעקב מחקרי במשך 5 שנים מעלה כי, הסיכון להתפתחות סוכרת באנשים עם HbA1c בטווח 5.5%-6.0% נע בין 9%-25% ואילו באנשים עם HbA1c בין 6.0%-6.5% מגיע עד כדי 25%-50%. קיים קשר הדוק בין טרום סוכרת לבין מחלה טרשתית קרדיווסקולרית, דיסליפידמיה ויתר לחץ דם, כשהמכנה המשותף ביניהם הינו תנגודת לאינסולין. בנוסף, קיימות עדויות כי טרום סוכרת קשור גם בסיכון להתפתחות מחלות ממאירות. הגדרת טרום סוכרת מתבססת על בדיקות מעבדה החורגות מהנורמה אך עדיין לא נמצאות בטווח המוגדר כסוכרת. ההגדרות וההמלצות שלהלן אינן מתייחסות לילדים ולנשים הרות. התערבות מוקדמת ומובנת יכולה להביא לנרמול משק הגלוקוז ולהפחית סיכון להתפתחות סוכרת.

4-2 קריטריונים להגדרת טרום סוכרת

טרום סוכרת מוגדרת על פי אחד הקריטריונים הבאים (ראה טבלה 1-):

- Impaired Fasting Glucose – IFG (הפרעה ברמת גלוקוז בצום): רמת גלוקוז בצום של 100-125 מ"ג%.

או

- Impaired Glucose Tolerance – IGT (אי סבילות לגלוקוז): רמת גלוקוז שעתיים לאחר העמסת גלוקוז (75 גרם) - 140-199 מ"ג%.

או

- ערך HbA1c בין 5.7%-6.4%.

אבחנה של טרום סוכרת תקבע רק אם קיימת חריגה מהנורמה ב- 2 בדיקות, מדם ורידי בלבד ולא מבדיקה במד סוכר. במידה ומתקבל ערך חריג יש לאשר אותו בבדיקה נוספת.

4-3 גורמי סיכון לטרומ סוכרת

- גיל (מעל 45 שנים)
- BMI גדול מ-25
- קרוב משפחה מדרגה ראשונה עם סוכרת
- סוכרת הריונית בעבר (Gestational Diabetes Mellitus GDM)
- בארץ, אוכלוסייה ממוצא אתני: ערבי/ יוצאי אתיופיה/תימן
- היסטוריה של מחלת לב וכלי דם (Cardiovascular disease CVD)
- יתר לחץ דם
- דיסליפידמיה -ערך HDL Cholesterol קטן מ- 35 מ"ג/דצ"ל, טריגליצרידים מעל 250 מ"ג%
- נשים עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות (Polycystic ovaries PCO)
- אורח חיים יושבני (physical inactivity)
- מצבים אחרים הקשורים בתנגודת לאינסולין כגון: Non ,Acanthosis nigricans
- NAFLD - Fatty Liver Disease
- עישון

4-4 איתור טרומ סוכרת

שיטת הסקירה השגריתית לאיתור סוכרת או טרומ סוכרת הינה באמצעות בדיקת ערכי גלוקוז בדם ורידי, בצום. מומלץ, אחת ל-3 שנים, לבצע בדיקה לאיתור טרומ סוכרת או סוכרת במטופלים בסיכון עם:

- BMI גדול מ-25, בנוסף לגורם סיכון אחד או יותר מהמפורטים לעיל.
- גיל מעל 45.

במידה והסקירה תקינה, מומלץ לחזור עליה כעבור 3 שנים, אלא אם ישנם ממצאים המחייבים זאת קודם.

בהתאם להמלצות, אין מקום לבצע בדיקה זו כבדיקת סקר לאוכלוסייה אסימפטומטית אלא לשקול ביצוע הבדיקה למטופלים בהתאם לגורמי הסיכון.

4-5 המלצות להתערבות

4-5.1 הרקע להתערבות

מחקרי התערבות שונים, בקרב אנשים אשר אובחנו עם טרומ סוכרת, הדגימו יעילות במניעה או דחיית הופעת סוכרת:

- מחקר ה- DPP Diabetes Prevention Program שבדק מטופלים עם טרומ סוכרת (IGT) בעלי משקל עודף, הראה שירידה של 7% במשקל וביצוע פעילות גופנית (150 דקות בשבוע) במהלך 3 שנים, מעכבים הופעת סוכרת בשיעור של 58%.
- מעקב אחרי המטופלים במשך 10 שנים המשיך להדגים הפחתה בהופעת סוכרת בשיעור של- 34%.

- מחקר DPP הדגים בנוסף, שטיפול במטפורמין, בנוסף לשינוי באורח חיים, הוריד סיכון להתפתחות סוכרת ב-31%. בחלק מהמטופלים יעילות מטפורמין הייתה אף דומה לזרוע ההתערבות האינטנסיבית באורח חיים.
- מחקרים נוספים תומכים ביעילות של ירידה במשקל להפחתת סיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2.
- פעילות גופנית בלבד אף היא תורמת משמעותית לדחיית הופעת מחלת סוכרת.

4-5.2 המלצות לטיפול בטרם סוכרת

- רצוי להתאים את ההתערבות לרקע התרבותי והיכולת האישית של כל מטופל.
- במטופל עם טרם סוכרת יש לרוב גורמי סיכון נוספים למחלה קרדיווסקולרית. חשוב לאתר ולטפל במידת הצורך בכל גורמי הסיכון, כולל יתר לחץ דם, דיסליפידמיה והשמנת יתר, עישון ולהדריך לגבי הסיכון המוגבר למחלה קרדיווסקולרית ולסוכרת מסוג 2.
- שינוי הרגלי חיים וירידה במשקל לבעלי עודף משקל
- פעילות גופנית
- גמילה מעישון

4-5.3 טיפול תרופתי

במטופל עם טרם סוכרת, שאיזון הגליקמי שלו לא השתפר בתוך שנה (או קודם לכן, במקרים מיוחדים) באמצעות טיפול בשינוי אורח חיים, ובמידה ואין התווית נגד, ניתן לשקול טיפול תרופתי במטפורמין. טיפול במטפורמין נמצא יעיל במיוחד במטופלים עם טרם סוכרת אשר נמצאים בסיכון גבוה לפתח סוכרת, בעיקר במצבים הבאים:

- BMI ≥ 35
- גיל צעיר מ-60 שנים
- סוכרת הריונית בעבר (GDM)
- עליה ב-HbA1c למרות התערבות באורח חיים (Life style)
- ערכי גלוקוז בטווח הגבוה (קרוב לאבחנת סוכרת)

ניתן לבצע העמסת סוכר לאבחון IGT לפני טיפול במטפורמין. במהלך הטיפול במטפורמין יש לעקוב אחר רמת ויטמין B12 עקב הפרעה בספיגת ויטמין B12 (אחרי שנה של טיפול בתרופה). הפחתת משקל יכולה לדחות או למנוע הפיכה מטרם סוכרת לסוכרת ולכן יש לשקול טיפולים יעילים בהפחתת משקל (ראה פרק 3-3.2 וטבלה מספר 2)

4-5.4 מעקב טרם סוכרת

- תדירות המעקב המומלצת אחר גורמי הסיכון הינה פעם בשנה.
- המעקב יכול מדידת משקל בדיקת ערכי לחץ דם וכן בדיקות מעבדה הכוללות גלוקוז בצום בדם ורידי, HbA1c ופרופיל שומנים.

פרק 5 -אורח חיים בריא



ניהול אורח חיים בריא הוא חלק בסיסי מהטיפול בסוכרת. חלק בלתי נפרד מהטיפול בסוכרת נוגע באורח חיים והרגלי בריאות, כמו תזונה והרגלי אכילה מתאימים, פעילות גופנית, גמילה מעישון ושינה.

אחת השיטות היעילות להגברת מעורבותו של המטופל ולשיפור היצמדותו להנחיות הצוות, תוך שיפור התקשורת ביניהם, היא Diabetes self-management education and support DSMES. השיטה הוכחה כמשפרת מדדי סוכרת והפחתה במשקל, משפרת איכות חיים, וגם מפחיתה עלויות למערכת הבריאות.

שיטה זו מעמידה את המטופל במרכז, והיא יכולה להיות מיושמת באופן אישי ו/או קבוצתי, או בשילוב טכנולוגיה, בהתאם לצרכי המטופל, תוך שהיא מערבת את כל הצוות המטפל. (אחת הגישות המרכזיות בתחום היא Therapeutic Patient Education TPE).

חשוב שהצוות יבחר ביחד עם המטופל יעדים אישיים, אשר יתאימו לצרכיו, ערכיו והעדפותיו, תוך בחירה בגישות שיסייעו לו לבצע את השינויים הנדרשים ולהתמיד בהם. היעדים נבחנים ונקבעים בהתאם להערכת מצבו של המטופל לאורך השנים, מיום אבחון הסוכרת אצלו. חלק חשוב נוסף בהתמודדות היומיומית עם הסוכרת הוא העצמת המטופל והגברת אמונתו ביכולתו לעשות את השינוי. ניתן לעשות זאת באמצעות מתן ידע וכלים לניהול עצמי, לימוד טכניקות לפתרון בעיות, כמו גם התמודדות עם ההתנגדויות שלו. לרשות הצוותים כלים ומודלים שיכולים לסייע להם לעודד שינוי התנהגותי בהתערבות קצרה ולעורר מוטיבציה לשינוי:

גישת 5A's - Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange - מטרת גישה זו היא להתניע תהליך ולהשפיע בצורה אפקטיבית כדי לסייע בשינוי הרגלים תוך פרק זמן קצר.

השיחה מחולקת ל-5 שלבים (אין הכרח לעבור את כל השלבים בשיחה אחת):

1. לשאול את המטופל אם הוא מנהל אורח חיים בריא (בתחומי עישון, תזונה, פעילות גופנית, שינה)
2. לייעץ למטופל לנהל אורח חיים בריא
3. להעריך האם הוא מוכן לעשות שינוי
4. לעזור למטופל לעשות את השינוי בהתאם למידת המוכנות שלו

5. לעקוב אחר התקדמותו.

גישת הראיון המניע (המוטיבציוני):

על מנת לסייע בהעלאת המוטיבציה של המטופל לבצע את השינוי הדרוש ולהתמודד עם התנגדויות לביצוע השינוי, ניתן להיעזר במודל הראיון המניע (המוטיבציוני). בגישה זו, נעזרים בהבעת אמפטיה למטופל, תמיכה במסוגלות העצמית שלו, זורמים עם ההתנגדויות שלו, פותחים בפניו פערים בין המצוי לרצוי לו ומסכמים את השיחה איתו. הטכניקות שמאפשרות ליישם מודל זה הן: לשאול שאלות פתוחות, להקשיב הקשבה פעילה ולשקף.

עזרי הדרכה:

לרשות הצוותים, באתר המחלקה לחינוך וקידום בריאות בכללינט, מידע על חומר הדרכה לקהל במגוון נושאים הקשורים לסוכרת וטרם סוכרת, בעברית, בערבית וברוסית. חומר ההדרכה, הכולל חוברות, מצגות, עוסק בסוכרת והטיפול בה, תזונה מתאימה, פעילות גופנית, הטיפול ברגליים, גמילה מעישון, שינה. ניתן לקבל הדרכה על השימוש בחומרים ממקדמי הבריאות במחוזות. הזמנת חוברות הדרכה עבור המרפאה מתבצעת באמצעות מערכת ההזמנות של מנהל האספקה.

פרק 6 - הטיפול התזונתי



טיפול תזונתי חיוני לטיפול בסוכרת הדרכת ומעקב דיאטטית חשובים להשגת יעדי הטיפול, ונחוצה בשלבים שונים של החיים של מטופל עם סוכרת חשוב להתאים תכנית תזונה אישית לכל מטופל ולשתפו בקבלת החלטות לטיפול

הטיפול התזונתי הוא אחד משלושת יסודות הטיפול בסוכרת, יחד עם פעילות גופנית וטיפול תרופתי. בשל היות הסוכרת מחלה כרונית, חשוב שכל אדם עם סוכרת יקבל הדרכה תזונתית מדיאטנית, עם ידע ומיומנות בתחום הטיפול בסוכרת, כחלק מהטיפול והמעקב הקבועים. הטיפול התזונתי בסוכרת, שניתן על ידי דיאטנית, נמצא יעיל באיזון הסוכרת: הפחתה של 1%-0.3 ב-A1c באנשים עם סוכרת מסוג 1 והפחתה של 2%-0.5 באנשים עם סוכרת מסוג 2. במטרה להשיג את היעדים הטיפולים בטיפול התזונתי, מומלץ שהטיפול יכלול גם גישת טיפוליות כמו טיפול התנהגותי-קוגניטיבי והגישה המוטיבציונית שיכולות לעזור בהגברת ההיענות, ההצמדות והמוטיבציה לטיפול התזונתי. לאנשים רבים עם סוכרת, התזונה היא החלק המאתגר בטיפול ועל כן חשוב להתאים לכל מטופל את התזונה באופן אישי, לעודד אותו לקחת חלק פעיל בטיפול ולשתף אותו בקבלת ההחלטות. הטיפול התזונתי בסוכרת כולל תכנון של הארוחות ומותאם באופן אישי לפי: אישיות ותרבות המטופל, גיל, מין, סוג ומינון התרופות או האינסולין, שימוש בטכנולוגיות החדשות. כמו כן מותאם הטיפול התזונתי לפעילות הגופנית, סדר היום, הרגלי האכילה במשפחה, העדפות אישיות ונכונות המטופל ובני משפחתו לבצע שינוי באורח החיים.

6-1 מטרות הטיפול התזונתי

- לעודד דפוסי אכילה בריאים לאורך זמן, עם דגש על מגוון מזונות עתירים ברכיבים תזונתיים
- לשפר את הבריאות הכללית ובמיוחד:
 - להשיג ולשמור על מטרות משקל הגוף.
 - להשיג את המטרות האישיות של רמות הגלוקוז, שומני הדם ולחץ הדם.
 - לדחות או למנוע את סיבוכי הסוכרת.
- כדי להשיג מטרות אלה יש
- להתייחס לצרכים התזונתיים האישיים, המבוססים על העדפות אישיות ותרבותיות, ידע הקשור בבריאות, נגישות למזון בריא, הרצון והיכולת לעשות שינויים תזונתיים.
- לשמר את ההנאה שבאכילה ולספק מסרים לא שיפוטניים כלפי בחירות המזון.

- לספק כלים מעשיים להתפתחות דפוסי אכילה בריאים, במקום להתמקד ברכיבי תזונה מסוימים או במזונות בודדים.

6-2 ההמלצות התזונתיות

בטיפול התזונתי מושם דגש על דפוסי אכילה בריאים מותאמים באופן אישי לכל מטופל, ולא על חלוקה כללית של אבות המזון. דפוסי התזונה יכולים להיות: תזונה ים-תיכונית, דיאטת DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), תזונה דלת שומן, תזונה דלת פחמימות ותזונה צמחונית או טבעונית.

ההמלצה לחלוקה של אבות המזון בתפריט לאנשים עם סוכרת דומה לזאת של כלל האוכלוסייה, אין המלצה לחלוקה מיטבית של חלבונים, פחמימות ושומנים כאחוז מהאנרגיה. החלוקה של אבות המזון צריכה להיות מותאמת באופן אישי, תוך שמירה על יעדי האיזון המטבולי וכמות האנרגיה הדרושה, שנקבעת על פי גיל, מין, משקל, גובה ומידת הפעילות הגופנית.

מצורף נספח המפרט את ההמלצות התזונתיות בנושאים הבאים: פחמימות, אינדקס ועומס גליקמי, סיבים תזונתיים, חלבונים, שומנים, ממתיקים, צריכת אלכוהול תוספי תזונה וצמחי מרפא

6-3 מטופלים עם עודף משקל

6-3.1 שינויים תזונתיים

במטופלים עם סוכרת מסוג 2, שהם בעודף משקל או שמנים, ירידה מתונה וקבועה במשקל מגבירה את הרגישות לאינסולין, משפרת את האיזון הגליקמי, מפחיתה את השימוש בתרופות להורדת גלוקוז בדם ומשפרת את פרופיל שומני הדם ואת לחץ הדם. אמנם קיימים יתרונות בריאותיים כבר בירידה של 5% מהמשקל, אולם ירידה של 7% מהמשקל ויותר היא משמעותית לטיפול האיזון הגליקמי.

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

6-3.2 תרופות להפחתת משקל

ראה פרוט בפרק 3 על מחלות נלוות (השמנת יתר)

6-3.3 ניתוחים בריאטריים

- ניתוחים בריאטריים מהווים דרך נוספת לירידה במשקל ויעילים מאוד במטופלים עם סוכרת להשגת איזון הסוכרת.
- משרד הבריאות פרסם קווי ההנחיה לניתוחים בריאטריים בכלל ולמטופלים עם סוכרת באוקטובר 2013.
- BMI גבוה מ-35 וסוכרת מסוג 2 קשה לאיזון, או גורמי סיכון נוספים.
 - יש צורך בתמיכה ארוכת טווח בשינוי אורח החיים ובניטור רפואי.
 - אין הוכחות מספקות להמלצה על הניתוח ב-BMI נמוך מ-35.
 - יש מדינות שמבצעות ניתוחים בפחות מ-30.
 - יש לבדוק יתרונות ארוכי טווח, עלות תועלת וסיכונים

6-4. התאמת התזונה לטיפול תרופתי

הטיפול התרופתי על ידי סולפונילאוריאה או מגליטיניד ו/או הטיפול באינסולין דורשים התאמה תזונתית נוספת, מעבר לעקרונות הכלליים שסוכמו עד כה.

- טיפול באינסולין

אנשים עם סוכרת המטופלים באינסולין, חייבים להתייחס לכמות הפחמימות שנאכלת. בהתאם למבנה הטיפולי באינסולין יש דרכים שונות להדרכת המטופל לגבי אכילת פחמימות (הקפדה על כמות קבועה של פחמימות או התאמת מינון האינסולין לכמות הפחמימות).

טיפול באינסולין בשיטת באזל בולוס

במקרים בהם מזריקים אינסולין קצר טווח במינון קבוע לפני הארוחה, יש להדריך את המטופל לאכול כמות פחמימות קבועה בארוחה. אפשרות נוספת בטיפול זה מאפשרת גמישות בזמני ארוחות ובתכולת הפחמימות בארוחה. לצורך זה יש להדריך את המטופל לזהות ולספור פחמימות, לבדוק עמו יחס אינסולין-פחמימות ופקטור תיקון בהתאם לערכי גלוקוז. הדרכה זו תאפשר להתאים מינון אינסולין קצר טווח לכמות משתנה של פחמימות בארוחות.

מינוני האינסולין קצר טווח מותאמים לכל מטופל לפי רגישות לאינסולין, שעות היום, פעילות גופנית, משקל הגוף. יחס אינסולין-פחמימות ופקטור תיקון יכולים להשתנות גם אצל אותו מטופל לאורך זמן. לעיטים יש צורך בהתאמות נוספות לכמות. החלבון ו/או השומן ו/או הסיבים התזונתיים בארוחה

6-5 טיפול תזונתי במטופלים עם סיבוכי סוכרת

במטופלים עם נפרופתיה סוכרתית, מחלות קרדיו וסקולריות וגסטרופרזיס, נדרשות התאמות תזונתיות נוספות ולכן יש להפנות את המטופלים להדרכה של דיאטנית כדי לבצע אותם.

פרק 7 - פעילות גופנית וסוכרת



הוכח שפעילות גופנית מותאמת וסדירה מאזנת את רמות הגלוקוז בדם, מפחיתה גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם, תורמת לירידה במשקל ומשפרת את תחושת החיוניות וההרגשה הכללית.

7-1 הערכת המצב הרפואי של המטופל לפני התחלת הפעילות הגופנית

לפני קביעת תכנית פעילות גופנית, יש להעריך את מצבו הרפואי של המטופל, הכולל בין השאר: גיל, כושר גופני, איזון מטבולי (איזון גליקמי, ערכי לחץ הדם), הערכה של סיבוכים מיקרוסקולרים כגון: נירופתיה היקפית ואוטונומית, רטינופתיה בשלב טרום שגשוגי או שגשוגי, בצקת מקולרית, נפרופתיה וסיבוכים מאקרו וסקולריים. הערכה זו תאפשר בניית תוכנית אימונים מותאמת עבורו ותמנע גם נזקים.

7-2 המלצות לפעילות גופנית

שילוב של פעילות אירובית ואנאירובית הוכח כיעיל במטופלים עם סוכרת. מומלץ לשלב אימונים אירוביים ואימונים אנאירוביים לפחות 3 פעמים בשבוע כדי לראות שינוי ושיפור במדדי הסוכרת ומדדי הבריאות בכלל (לחץ דם, משקל ועוד).

7-2.1 פעילות אירובית

• **סוגים של פעילות אירובית:** הליכה, ריצה קלה, רכיבה על אופניים,

שחייה, ריקודים ועוד.

• **היקף שבועי:** לפחות 150 דקות מצטברות, בקצב בינוני (50%-70% מהדופק המרבי או עד למצב של התנשפות)

• **תדירות אימונים:** עדיפות ל 5 ימים בשבוע, כ- 30 דקות כל יום. אפשר גם לחלק ל 10 דקות כל פעם, תוך הגדלה הדרגתית של נפח האימון (זמן בדקות), היקף האימון (מרחק במטרים) ותכיפות (מספר אימונים בשבוע).

7-2.2 פעילות אנאירובית

- סוגים של אימוני התנגדות: אימונים כנגד משקל הגוף, אימונים המשלבים משקולות, גומיות, כדורים, פילאטס, פלדנקרייז, התעמלות בונה עצם ועוד.
- בהיעדר התוויה רפואית, מומלץ לחזק ולהגמיש את כל שרירי השלד.
- תדירות אימונים: 2-3 אימונים בשבוע (לא יום אחרי יום).

7-2.3 התאמת הפעילות הגופנית לטיפול התרופתי

- **אנשים עם סוכרת המטופלים באינסולין ו/או תרופות המשחררות אינסולין**
- מומלץ להדריך על נקיטת אמצעי זהירות למניעת היפוגליקמיה במהלך הפעילות ולאחריה (בעיקר כשהפעילות הגופנית מאומצת)
- מומלץ לשים לב לתגובת הגוף לפעילות הגופנית - האם יש ירידה ברמות הגלוקוז ואחרי כמה זמן.
- מומלץ להצטייד בפחמימה זמינה במהלך פעילות גופנית למקרה של ירידת גלוקוז בדם כגון: סוכר, תמר, דבש.
- מומלץ להקטין מראש את מינון האינסולין, בהתאם לעוצמה ולמשך הפעילות המתוכננת, ולבדוק ערכי גלוקוז בדם לפני הפעילות הגופנית:
- כאשר ערכי הגלוקוז בדם הם מתחת ל 100 מ"ג % על האדם עם סוכרת לאכול מזון מקבוצת הפחמימות (כמו לחם עם גבינה) ולבדוק גלוקוז תוך כדי הפעילות.
- כאשר ערכי הגלוקוז בדם הם מעל 250 מ"ג % יש להזריק לפני הפעילות אינסולין קצר טווח (מינון מותאם אישית) כדי למנוע עלייה ברמת הגלוקוז בדם במשך הפעילות.
- אזהרה:** אין להזריק אינסולין לאיבר הפעיל (רגל/יד) בזמן פעילות גופנית, אלא במקומות אחרים בגוף (כגון בטן) כדי למנוע ספיגת יתר של אינסולין.

- **אנשים עם סוכרת המקבלים טיפול פומי מקבוצת הסולפונילאוראה או רפגליניד**
- במקרה שידועה נטייה להיפוגליקמיה, מומלץ לבדוק ערכי גלוקוז בדם ולנהוג בהתאם לתוצאות:
- כאשר ערכי הגלוקוז בדם מתחת ל 100 מ"ג % - יש לאכול מזון מקבוצת הפחמימות (כמו פרוסת לחם עם גבינה).
- מומלץ לקחת מנת פחמימה לכל חצי שעה של פעילות גופנית מתוכננת/ מבוצעת.
- יש לציין כי אימונים גופניים עשויים לתמוך-אך לא מהווים חלופה-לטיפול תרופתי
- להפחתת רמות שומנים בדם בכדי להשיג את היעדים הרצויים והמומלצים בהנחיות הנוכחיות.

• אנשים עם סוכרת בעלי סיבוכי סוכרת:

- **רטינופתיה:** בנוכחות PDR (רטינופתיה פרוליפרטיבית) או NPDR (רטינופתיה לא פרוליפרטיבית) יש להימנע מפעילות גופנית ומאמצים קשים הגורמים לעליית לחץ הדם עקב הסיכון לדימום או להיפרדות הרשתית.
- **נירופתיה היקפית:** ירידה בתחושת הכאב בגפיים עלולה לגרום לסיכון מוגבר לפציעות ולזיהומי עור, וכן להרס מפרקים מסוג Charcot. במצב זה, מומלץ לבצע פעילות גופנית ללא נשיאת משקל (כגון שחייה, רכיבה על אופניים, תרגילי התנגדות לפלג גוף עליון).

- **נירופתיה אוטונומית:** עלולה להגביר סיכון לפגיעות במהלך הפעילות הגופנית עקב ירידה בתגובתיות של הלב למאמץ, נפילת לחץ דם תנוחתית, הפרעה בתרמורגולציה, הפרעה בראיית לילה, הפרעה בתחושת הצמא (סכנת התייבשות) ומעבר מזון בלתי צפוי עקב גסטרוסופזים. כמו כן, נירופתיה אוטונומית מופיעה בשכיחות גבוהה יחד עם מחלות קרדיווסקולריות, ולכן יש לשקול בירור קרדיאלי טרם התחלת הפעילות.
- **מיקרואלבומינוריה ונפרופתיה:** פעילות גופנית יכולה להגביר הפרשת חלבון בשתן, אך אין עדות שפעילות גופנית נמרצת מאיצה את ההתקדמות למחלת כליות סופנית, כך שאין כיום המלצה להגבילה בפעילות, תוך מעקב אחר ערכי לחץ הדם והגבלת כמות החלבון בדיאטה.

7-2.4 כלים לקידום פעילות גופנית במטופלים

- על פי נייר העמדה שפרסמה ב – 2019 האגודה האירופית לקרדיולוגיה, קביעת יעד של ביצוע פעילות גופנית לשיפור הכושר הגופני עשויה להיות עדיפה מיעד של הפחתת משקל בכדי לשפר את המוטיבציה של המטופלים. מומלץ לבצע פעילות גופנית באופן קבוע.
- נוסף על העיסוק בפעילות גופנית מומלץ להמעיט, ככל האפשר, בישיבה ממושכת רציפה ולהשתדל לשבת פחות מ 30 דקות ברציפות.
- רצוי לקדם אורח חיים פעיל יותר בחיי היום - יום כמו למשל להעדיף הליכה ברגל על פני נסיעה במכונית, לעלות במדרגות במקום במעלית וכדומה.
- חשוב להדריך את המטופל על ההנחיות הבאות:
 - לנעול נעלי ספורט בלבד ולבוש נוח וקליל במהלך הפעילות הגופנית.
 - לשתות שתייה מרובה לפני הפעילות ולאחריה, וכן במהלכה.
 - לבצע פעילות גופנית במזג אוויר נוח ומתון
- יש לכוון את המטופל לבחור בפעילות גופנית לפי העדפותיו ורצונותיו כדי להגביר את ההתמדה שלו בפעילות גופנית ולהפוך אותה להרגל:
 - פעילות בחברה (חוגים וקבוצות) או פעילות אישית (הליכה/ שחייה).
 - פעילות בחוץ (פארקים/ מסלולי הליכה) או פעילות באולם סגור (מכון כושר).

7-2.5 כלי הדרכה למטופלים

- לרשות הצוות המטפל עומדים כלים - חוברות ומצגות - להדרכת המטופל בנושא פעילות גופנית וסוכרת בשפות עברית, ערבית ורוסית.
- את **המצגות** ניתן להוריד מהאתר של המחלקה לחינוך וקידום בריאות בפורטל כללינט את **החוברות** ניתן להזמין ישירות ממנהל ההספקה לפי מספר מק"ט.
- פעילות גופנית וסוכרת - עברית - מק"ט 1412003574
 - פעילות גופנית וסוכרת - ערבית - מק"ט 1412007286
 - פעילות גופנית וסוכרת - רוסית - מק"ט 1412007294

פרק 8 - עישון וסוכרת



עישון מעלה סיכון לפתח סוכרת ב-30-40%
סטטוס עישון מהווה חלק בלתי נפרד
מהערכה של מטופל עם סוכרת
אפשר לסייע בהפסקת עישון וגם מניעה
חזרה לעישון

עישון מגביר תנגודת לאינסולין ומעלה משמעותית את הסיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2. הסיכון לפתח סוכרת גבוה ב- 30% - 40% בקרב מעשנים לעומת לא מעשנים. סוכרת היא מחלה הפוגעת בכלי הדם ועישון הוא גורם סיכון בלתי תלוי להופעת מחלה טרשתית ממושטת, בעיקר בכלי הדם בלב, במוח וברגליים. בנוסף, גובר הסיכון לפגיעה בכלי הדם הקטנים כתוצאה מכך. אנשים עם סוכרת שמעשנים נמצאים בסיכון מוגבר לפגיעה בכליות, בעצבים, ברשתית העין ולתמותה בטרם עת. על-כן עישון הוא גורם סיכון התנהגותי שחשוב למנוע או להפסיק.

ההמלצות להתערבות הצוות:

- לבדוק סטטוס עישון של כל מטופל ולציין בתיק הרפואי.
 - לכלול תשאול על עישון בסקר השנתי לסיבוכי סוכרת וייעוץ לגמילה מעישון, כולל טיפולים מוכחים לגמילה מעישון – כל זאת כחלק מהטיפול השגרתי באנשים עם סוכרת שמעשנים.
 - להמליץ באופן חד-משמעי על גמילה מעישון.
 - להפנות לקבוצות גמילה מעישון, או לקו הייעוץ הטלפוני לגמילה מעישון.
 - להתאים במידת הצורך טיפול תרופתי לגמילה מעישון.
 - לבצע במהלך הגמילה מעישון מעקב הדוק אחר איזון הסוכרת והמשקל, ובהתאם לצורך, לשנות את הטיפול התרופתי לסוכרת עצמה. גמילה מעישון כרוכה במקרים רבים בעליה במשקל, ולכן יש להעדיף טיפולים לסוכרת שמוכחים כמפחיתים משקל (מעכבי SGLT2 ואגוניסטים ל- GLP-1), במידה שתהליך הגמילה מלווה בהפרת האיזון הגליקמי.
 - לתת חוברת הדרכה לקהל "טיפים לגמילה מעישון" (בעברית, בערבית, ברוסית, מותאם לאוכלוסייה חרדית ולנשים הוותיקות).
- חוברת "טיפים לגמילה מעישון" בעברית
<http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/kidum/Lists/List/Attachments/375/tipim%203.pdf>
- חוברת "טיפים לגמילה מעישון" בערבית
<http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/kidum/Lists/List/Attachments/164/tipim%204.pdf>
- חוברת "טיפים לגמילה מעישון" ברוסית
<http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/kidum/Lists/List/Attachments/99/tipim%205.pdf>

חוברת "בחרת בחיים" לאוכלוסייה החרדית

<http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/kidum/Lists/List/Attachments/116.pdf>

חוברת "חופשית ומשחררת" לנשים הוות

<http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/kidum/Lists/List/Attachments/196.pdf>

שחררת-גמילה 20% מעישון 20% בהריון.pdf

- לסייע במניעת חזרה לעישון אצל הנגמלים מעישון.

לרשות הצוותים לומדה להתערבות קצרה לגמילה מעישון, באתר המחלקה לחינוך וקידום בריאות, בכללינט.

המעקב אחר אנשים עם סוכרת בתהליך גמילה מעישון הוא חשוב, ויש לבדוק את התאמת הטיפול התרופתי בתקופה זו ולאחר הגמילה, מאחר שהפסקת עישון עשויה להשפיע על איזון סוכרת.

פרק 9 היבטים פסיכולוגיים-סוציאליים



היבטים פסיכו-סוציאליים משפיעים על
ההתמודדות עם מחלת הסוכרת
שיעור הבעיות הנפשיות- רגשיות בקרב אנשים
עם סוכרת גבוה יותר מאשר בקרב האוכלוסייה
שאלות פתוחות מסייעות לאבחון בעיות
נפשיות-רגשיות
מומלץ לשקול טיפול פסיכולוגי-סוציאלי תמיכתי
במידת הצורך למטופלים עם סוכרת

9-1 מבוא

ההתמודדות עם מחלה הסוכרת משפיעה על איכות החיים של המטופל ועל משפחתו, בדומה למחלות כרוניות אחרות. הטיפול העצמי בה דורש תהליך מתמיד ומתמשך של הסתגלות. המטופלים נדרשים אפוא לבחינה מתמדת של דרכי ההתמודדות עם צורכי המטופלים; הספרות מדווחת שמרבית היבטי ניהול הטיפול בסוכרת מושפעים ע"י גורמים פסיכולוגיים-סוציאליים.

כמו במקרה של מחלות כרוניות אחרות, ההתמודדות עם סוכרת עלולה גם לגרום לחשיפה של בעיות פסיכולוגיות-סוציאליות קודמות ולהתמודדות מחדשת איתן. שיעור הבעיות הנפשיות-רגשיות בקרב אנשים עם סוכרת גבוה יותר מאשר בקרב האוכלוסייה הכללית. תוצאות מחקר מאשרות קיום קשר הדוק בין הסתגלות פסיכולוגית טובה לחולי לבין קיום תחושת רווחה אצל המטופל ולניהול יעיל של מחלת הסוכרת. לעומת זאת, מצוקה נפשית עלולה להפריע באופן משמעותי להתמודדות היומיומית עם הסוכרת ולהפחתת היעילות של הטיפול הרפואי.

9-2 סוגיות פסיכו-סוציאליות בעת אבחון מחלת הסוכרת

לגילוי מחלת הסוכרת עלולה להיות השפעה רבה על ההערכה העצמית של האדם ועל תחושת השליטה. רבים מהמטופלים מדווחים שעולמם התהפך כולו. נמצא כי אנשים נבדלים זה מזה במידה ניכרת ברגשות ובתגובות הרגשיות לאירועי חיים שונים, ובכלל זה לגילוי מחלת הסוכרת. העיקריים ביניהם כוללים הלם, הכחשה, עצב, תסכול, פחד, חרדה, תחושת אשמה, כעס ואף תחושת הקלה. הגורמים הפסיכולוגיים-סוציאליים הבאים יכולים להשפיע באופן חיובי או שלילי על מצב של איזון הסוכרת, באופן ישיר - בשל הלחץ הנפשי או באופן עקיף - דרך התנהגות בריאותית.

- (1) **גורמים נפשיים:** אופן קבלת המחלה, דרכי התמודדות עם מצבי משבר, מיקוד שליטה - רמת התחושה שניתן להשפיע על מצב הבריאות, תפיסה אישית של איכות החיים, פחד מסיבוכים כמו הפחד להתעוור, לחוות היפוגליקמיה וכד'.
- (2) **גורמים סוציאליים:** משפחה, עמיתים לעבודה, חברים, רקע תרבותי, רמת ההשכלה, מצב הכלכלי, אפיונים של שרותי בריאות וטיב הקשר עמם.

9-3 "נורות אדומות" לקיום בעיות פסיכולוגיות-סוציאליות

בכל מפגש עם הצוות המטפל, המטופל עשוי להראות סימנים המצביעים על בעיות פסיכולוגיות-סוציאליות בהתמודדותו עם הסוכרת. הצוותים המטפלים נדרשים לערנות במצבים שיכולים לשמש "נורה אדומה". לדוגמא:

- משיכה חסרה/חלקית של טיפול תרופתי
- חוסר נטילת טיפול בהתאם להנחיות הצוות המטפל (למרות משיכתו)
- מספר ימי היעדרות מהעבודה/לימודים
- תכיפות ומשך אשפוזים.
- רמת HbA1C גבוהה
- תכיפות וחומרה של מצבי היפוגליקמיה
- חוסר עקביות ומספר ביקורי מעקב שהמטופל לא הגיע אליהם במהלך שנה

9-4 סוגי התערבויות

גישות המשפרות את מעורבות המטופל בקבלת החלטות לגבי הטיפול הוכחו כיעילות יותר מהגישה הפטרנליסטית. התערבויות שיעילות הוכחה כוללות:

- הערכת ההתערבות הפסיכולוגי-סוציאלית.
- טיפול תמיכתי והעצמת המטופל/המשפחה
- פיתוח וחיזוק דרכי התמודדות
- טיפול פסיכולוגי
- טיפול קוגניטיבי-התנהגותי
- טיפול משפחתי

סיכום

מתן תשומת לב מתמדת להיבטים פסיכו-סוציאליים בעזרת תשאול פתוח והתייחסות לרמת הלחץ הנפשי, לתמיכה חברתית, לתפיסת המחלה, לאמונות וכן לאומדן התנהגויות המצביעות על הפרעה באיזון המחלה. כמו כן, מומלץ להציע בעת הצורך טיפול פסיכולוגי-סוציאלי תמיכתי לשיפור ההתמודדות או טיפול משפחתי.

פרק 10 - הגישה לטיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2



הטיפול בסוכרת מורכב וכולל התייחסות לאורח חיים ולטיפול התרופתי. יחד עם זאת חשוב לזכור כי קבלת החלטות משותפת, עבודה צוות, וכן כל אמצעי הטיפול הנוספים כולל שינוי באורח חיים והתאמתו, הדרכות אישיות וקבוצתיות, הינם חשובים לצד טיפול תרופתי להצלחת המטופל להגיע לאיזון מטבולי ולהשיג מטרות אישיות וטיפוליות. פרק זה דן בגישה לטיפול התרופתי. התרשים הבא לטיפול בסוכרת מבוסס על שיקולים קליניים, ידע וניסיון מצטבר של מומחים בתחום ועל קווים מנחים בארץ ובעולם. מטרתו לרכז את המידע בתמונה אחת ולסייע בהכוונה להתאמת הטיפול. בחירת הטיפול האישי לכל מטופל תוך התחשבות במאפייניו הינה בהתאם לשיקול הקליני של הרופא המטפל. המסמך שלהלן מפרט את כל אחד מהסעיפים המופיעים בתרשים.

10-1 אלגוריתם טיפולי לסוכרת מסוג 2

תרשים מספר 1



אפשרויות נוספות לטיפול תרופתי



ASCVD Atherosclerotic cardiovascular disease-CKD Chronic Kidney Disease-HF Heart Failure-
GLP-1-RA Glucagon like Peptide Receptor Analogue-SGLT2i Sodium Glucose Transporter type
2 Inhibitor

10-2 עקרונות הטיפול המוצגים בתרשים מספר 1

מומלץ לשתף את המטופל בקבלת החלטות לגבי תכנית הטיפול האישית וכן לגבי עלות התרופות (תרופות בסל/מושלם/לא בסל).

- הפנית המטופל להמשך טיפול בצוות רב מקצועי מתחילת הטיפול ובכל שלב בהמשך
- בצוע הערכה תקופתית חודשית/תלת חודשית עד להשגת יעדי האיזון. לאחר השגת היעד, ניתן לרווח את המעקב.
- במצב של היפרגליקמיה משמעותית (ערכי גלוקוז מעל 250 מג' % בנוכחות תסמינים כגון פוליאוריה, פולידיפסיה וירידה במשקל) מומלץ לשקול התחלת טיפול באיןסולין*, וכמו כן כדאי לשקול טיפול באיןסולין גם כש-HbA1c מעל 9% (ללא תסמינים). אפשר להתחיל טיפול באיןסולין לזמן קצוב (במטרה להפחית רעילות גלוקוז) לפני העברה או שילוב לטיפול אחר. *איןסולין Basaglar הינו תרופת הבחירה לאיןסולין ארוך טווח.
- טיפול במטפורמין מהווה קו ראשון בטיפול התרופתי.
- תרופות מקבוצת SGLT2i ו-GLP-1RA מהוות קו שני, לאור הפחתה משמעותית בתחלואה ותמותה בעיקר בנוכחות ASCVD/CKD/HF או גורמי סיכון קרדיווסקולריים.
- רצוי להעדיף תרופות שאינן גורמות להיפוגליקמיה ו/או לעליה במשקל ובטוחות/מפחיתות סיכון לתחלואה קרדיווסקולרית ותמותה.
- רוב המטופלים יזדקקו לשילוב יותר מתרופה אחת להשגת איזון מיטבי.
- במטופלים עם מחלה קרדיווסקולרית, אי ספיקת לב או מחלת כליה קיימת עדיפות למתן תרופות שהוכחו כמטיבות במצבים אלו:
- בקיום מחלה קרדיווסקולרית יש עדיפות למתן תרופה מקבוצת SGLT2i או GLP-1RA אשר הודגם בה יתרון קרדיווסקולרי

- בנוכחות אי ספיקת לב או מחלת כליה מומלץ לשלב טיפול הכולל i SGLT2 בכפוף להתוויות

- בשקילת הוספת טיפול בהזרקה- קיימת במרבית המקרים עדיפות ל-GLP-1RA על פני אינסולין
- שילוב תרופות מקבוצת i DPP-4 עם GLP-1RA אינו משפר יעילות טיפולית ולכן אינו מומלץ.
- שילוב אינסולין ארוך טווח עם GLP-1RA עדיף לעיתים קרובות משילוב אינסולין ארוך טווח עם אינסולין קצר טווח.
- במטופלים שלא התאזנו למרות טיפול במספר תרופות יש לבחון את מידת ההצמדות לתוכנית הטיפול, ו/או לבחון אפשרות של סוכרת על רקע אוטואימוני או מחלת לבלב (בעיקר בנוכחות ירידה במשקל).
- ניתוח מטבולי הינו אופציה טיפולית נוספת שיש לשקול במטופלים המתאימים.
- רצוי ללוות את הטיפול בסוכרת בשיטות הדרכה להנעת מטופלים לניהול עצמי של המחלה על ידי חינוך טיפולי (Therapeutic Patient Education TPE) מותאם אישית, מונגש תרבותית הניתן על ידי צוות בין מקצועי.
- בכל שלב של הטיפול, אם לא הושג יעד האיזון, מומלץ לשקול הפנייה ליועץ או למרפאת סוכרת.

10-2 הטיפול התרופתי בסוכרת מסוג 2



בנוכחות מחלה קרדיווסקולרית או כלייתית יש
עדיפות לשלב תרופה מקב' SGLT2i או GLP-1RA
1 אשר הודגם יתרון (מעבר לאיזון גליקמי)

GLP-1RA ברב המטופלים יתאים כטיפול בחירה
ראשון בהזרקה (ולא אינסולין ארוך טווח)

קיימת עדיפות לתרופות שלא גורמות לאירוע
היפוגליקמיה או עליה במשקל

במהלך השנים, מגוון התרופות לטיפול בסוכרת התרחב באופן משמעותי. המגוון הקיים כיום, מאפשר הגעה לאיזון גליקמי הדוק יותר עם פחות תופעות לוואי, תוך כדי השגת היעדים האישיים של המטופל. הפרק שלהלן מפרט שיקולים בבחירת טיפול תרופתי המותאם אישית ליעדי המטופל ומפרט את קבוצות התרופות הנמצאות בשימוש בארץ, ובהתאם לתנאי הרישום נכון לכתיבת המסמך. מידע נוסף על כל תרופה ניתן למצוא בעלון לרופא של כל תרופה ותרופה. עקב יתרונותיהן של 3 קבוצות עיקריות בטיפול בסוכרת יש לשקול בכל אדם עם סוכרת אם אחת מהן או שילוב מתאים (ביגאונידים-Metformin, מעכבי SGLT2, אנלוגים של קולטנים ל GLP-1).

10-2.1 שיקולים בקביעת יעדים אישיים ובהתאמת הטיפול

במטופלים שזה עתה אובחנו והינם ללא מחלות רקע ועם צפי לתוחלת חיים ארוכה, רצוי לשקול הגעה לערכי גלוקוז קרובים לנורמה ככל האפשר ואף לנורמוגליקמיה בהתאמה אישית.

מומלץ לבחור בתרופות בעלות פוטנציאל נמוך לגרימת היפוגליקמיה, עליה משמעותית במשקל או תופעות לוואי אחרות.

הגישה הטיפולית בקביעת היעדים השתנתה ויעדי האיזון נקבעים עם המטופל תוך התחשבות בנקודות הבאות:

1. מידת הסיכון לאירועי היפוגליקמיה.
2. תפקוד קוגניטיבי.
3. מערכות תמיכה.
4. מחלות רקע משמעותיות.
5. דרגת סיכון למחלות קרדיווסקולריות וסיבוכים מאקרווסקולריים או מיקרווסקולריים מתקדמים.
6. מאפיינים של התרופות ותופעות הלוואי שלהן.
7. משך מחלת הסוכרת.
8. יכולת כלכלית.

9. תוחלת חיים צפויה.

2.2-10 תעודת זהות – תרופות לטיפול בסוכרת מסוג 2

טבלה מספר 3 מאפיינים קבוצתיים של התרופות לטיפול בסוכרת.

המשך הפרק יציג מידע מפורט על כל תרופה

תרופות/מאפיינים	INSULIN	TZD	AGI	GLINIDE	SU	DPP-4 i	GLP-1 RA	SGLT2 i	MET 3.3.1
יעילות בהפחתת רמת גלוקוז בצום	בינונית עד גבוהה בתלות בסוג האינסולין	בינונית	ניטרלי	נמוכה	נמוכה	נמוכה	נמוכה עד בינונית בתלות בסוג התכשיר	בינונית	בינונית
יעילות בהפחתת רמת גלוקוז לאחר ארוחות	בינונית עד גבוהה בתלות בסוג האינסולין	נמוכה	בינונית	בינונית	בינונית	בינונית	בינונית עד גבוהה	נמוכה	נמוכה
סיכון להיפוגליקמיה	בינוני-גבוה	ניטרלי	ניטרלי	בינוני	בינוני-גבוה	ניטרלי	ניטרלי	ניטרלי	ניטרלי
משקל	עליה	עליה	ניטרלי	עליה	עליה	ניטרלי	ירידה	ירידה	ירידה קלה
דגשים ואזהרות באי ספיקת כליות CKD -	סיכון מוגבר להיפוגליקמיה/אגירת נוזלים	ניטרלי	אינו מומלץ מתחת פנוי קראטינין 25	סיכון מוגבר להיפוגליקמיה עדיף על SU ב-CKD	סיכון מוגבר להיפוגליקמיה	שינוי במינון ב CKD פרט ל Linagliptin	עד eGFR 15, או 30 בתלות בתרופה	עד eGFR 45, או 60 בתלות בתרופה	התאמת מינון ל eGFR. לא להשתמש אם eGFR מתחת 30
תופעות לוואי במערכת העיכול	ניטרלי	ניטרלי	בינוני	ניטרלי	ניטרלי	ניטרלי	בינוני	ניטרלי	לעיתים תיתכן הסתגלות
השפעה על אי ספיקת לב	ניטרלי	בינוני הימנעות ב NYHA III ו IV עלול להוביל לאגירת נוזלים	ניטרלי	ניטרלי	ניטרלי	ניטרלי פרט ל Saxagliptin	ניטרלי	שיפור	ניטרלי
השפעה על המערכת הקרדיווסקולרית	ניטרלי	ניטרלי	ניטרלי	לא ידוע	לא ידוע	ניטרלי	ניטרלי שיפור בתלות בתרופה	שיפור בתלות בתרופה	שיפור
השפעה על כבד שומני NAFLD	ניטרלי	שיפור בינוני	ניטרלי	לא ידוע	לא ידוע	ניטרלי	שיפור קל	ניטרלי	שיפור קל
תופעות לוואי אחרות		עליה בשברים בנשים לאחר הפסקת מחזור				כאבי פרקים (נדיר)		עליה בשכיחות זיהומים גניטו-אורניים וסיכון מוגבר ל-DKA	
אופן מתן התרופה	S.C.	P.O.	P.O.	P.O.	P.O.	P.O.	S.C.	P.O.	P.O.

מפתח מונחים

TZD – Thiazolidinedione; AGI – Alpha glucosidase inhibitor, DPP-4 IDipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT2 I – Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, GLP-1 RA – Glucagon like peptide-1 receptor agonist, MET – Metformin, SU – Sulfonyleurea, S.C. – Sub Cutaneous, P.O. – Per os, CKD – Chronic Kidney Disease, NYHA – New York Heart Association functional classification, eGFR– Estimated Glomerular Filtration Rate (Reliable in the 60-30 ml/min/1.73m² range), BMI – Body Mass Index.

10-2.3 קבוצות טיפוליות**Metformin Biguanides 10-2.3.1**

Metformin הינה אחת מהתרופות הוותיקות לטיפול בסוכרת וידועה בהשפעתה המפחיתה שכיחות אירועים קרדיווסקולריים, מחלות סרטן, דמנציה, פרקינסון ושיעורי תמותה בקרב מטופלים עם סוכרת. התרופה מומלצת כקו ראשון בטיפול בסוכרת סוג 2 גם לחולה מאוזן.

טבלה מספר 4- מאפיינים כללים מקבוצת Metformin

שם גנרי	שם מסחרי	הוראות נטילה	טווח מינונים	הפחתת ערכי HbA1c	שיעור הפחתת ערכי גלוקוז בצום	תרופות משולבות	הארות והערות
Metformin	Metformin® Metformin Teva® Glucophage® Glucophage-retard® Glucomin® Apophage®	עם האוכל (לא הכרחי)	850mg X1-3 daily	1.5-2.0%	50-70 mg%	ראה שילובי Metformin עם תרופות אחרות בטבלאות 6 ו-10	מומלץ לעקוב אחר רמות ויטמין B12

מנגנון פעולה

מנגנון הפעולה של Metformin מורכב מאד ולמרות המחקר הרב בנושא, הוא אינו ברור דיו. התרופה גורמת בפועל ל:

- הפחתת ייצור ושחרור גלוקוז מהכבד.
- הפחתת תנגודת לאינסולין.
- פעילות ישירה על המיקרוביום של הפלורה במעי.
- האטה של ספיגת סוכרים ממערכת העיכול.
- הגברת שחרור GLP-1 ממערכת העיכול.

יתרונות

- ניסיון רב שנים בשימוש בקרב מטופלים עם סוכרת, תוך הוכחת יעילות מתמשכת בטיפול לאורך שנים.
- יעילות בהורדת ערכי HbA1c.
- יעילות ובטיחות בשילוב עם כל התרופות האחרות לטיפול בסוכרת, כולל אינסולין.
- סיכון נמוך להיפוגליקמיה.
- אינה גורמת לעליה במשקל ולעיתים עשויה לגרום לירידה קלה.
- הפחתת סיבוכים קרדיווסקולריים והורדת תמותה ממחלות קרדיווסקולריות.
- סיוע בהפחתת היארעות סרטן ובשיפור פרוגנוזה בקרב מטופלים עם סרטן.

- סיוע בהפחתת סיכון לדמנציה ולמחלת פרקינסון.
- עלות נמוכה למטופל.

תופעות לוואי עיקריות

- ניתן להפחית תופעות לוואי על ידי עליה הדרגתית במינון. יש לקחת בחשבון שתופעות לוואי עלולות להופיע גם לאחר טיפול ממושך.
- גסטרואינטסטינאליות: כאב בטן, גזים, שלשול, חוסר תיאבון, בחילות, הקאות, שינויים בתחושת טעם או טעם מתכתי.
- הפחתה בספיגת ויטמין B12, מומלץ לבדוק פעם בשנה-שנתיים רמת ויטמין B12
- הגברת סיכון לחמצת לקטית (סיבוך נדיר בעיקר במצבים של התייבשות).

הוריות נגד

- התרופה אינה נפרוטוקסית, אך באי ספיקה כליתית עלולה להוביל להצטברות חומצה לקטית. לכן מומלץ להתאים מינון ל eGFR.
- במטופל המקבל Metformin ניתן לשקול המשך הטיפול, עד $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ תוך הפחתת מינון יומי ל 850 -מג.
- $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ מהווה התווית נגד לטיפול במטפורמין.
- לשקול הצורך בהפסקת טיפול 24-48 שעות לפני ואחרי הזרקת חומרי ניגוד המכילים יוד, במצבים מיוחדים כגון eGFR נמוך ולבדוק תפקודי כליה מספר ימים לאחר הזרקת חומר ניגוד.
- אי ספיקה כבדית חמורה.
- רצוי להפסיק טיפול במקרים של הקאות, שלשולים או התייבשות.

אופן הנטילה

לקחת עם הארוחות, במינון חד יומי מומלץ לקחת עם ארוחת הערב.

מינונים ושילובים

בטיפול כתרופה בודדת: 850 מ"ג 1-3 פעמים ביום -מינון מקסימלי 2550 מ"ג ביום. תרופות משולבות Metformin ותרופה נוספת כוללות מינונים שונים של Metformin ומתוארות בטבלות מספר 6 ו 10. Metformin ותפקוד כלייתי

טבלה מספר 5- מינוני Metformin בהתאם לתפקוד כלייתי

eGFR 30-44 ml/min/1.73 m ²	eGFR 45-59 ml/min/1.73 m ²	eGFR 60-89 ml/min/1.73 m ²	תפקוד כלייתי
עד 1000 מ"ג ביום	עד 2000 מ"ג ביום	עד 2550 מ"ג ביום	Metformin

Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors (SGLT2 inhibitors) 10-2.3.2

תרופות מקבוצת SGLT2 inhibitors מונעות ספיגה חזרה של גלוקוז בכליה ולכן גורמות להפרשה מוגברת של גלוקוז בשתן. מחקרים מעידים כי לתרופות אלו יש השפעה מיטיבה מעבר ליעילותן בהפחתת רמת גלוקוז בדם ולכן נכללו בתרופות הבסיס בטיפול בסוכרת מסוג 2.

טבלה מספר 6- מאפיינים כלליים של קבוצת מעכבי SGLT2

שם גנרי	שם מסחרי	T 1/2	הפחתת ערכ HbA1c	חוזק תכשירים מסחריים	מינונים מומלצים	תרופות משולבות
Dapagliflozin	Forxiga®	12.9 שעות	0.4-1.1%	5 mg, 10 mg	10 mg X 1 daily	Xigduo XR® (Dapagliflozin/Metformin) 5 mg/500 mg אפשר לתת 2 טבליות ביחד 5 mg /1000 mg 10 mg/500 mg 10 mg/1000 mg
Empagliflozin	Jardiance®	13 שעות	0.4-1.1%	10 mg, 25 mg	10 mg X 1 daily 25 mg X 1 daily	Jardiance-Duo (Empagliflozin/Metformin) 5 mg/500 mg 5 mg/850 mg 5 mg/1000 mg 12.5 mg/500 mg 12.5 mg/850 mg 12.5 mg/1000 mg Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin) 10 mg/5 mg 25 mg /5 mg
Canagliflozin	Invokana®	24 שעות	0.4-1.1%	100 mg, 300 mg	100-300 mg X 1 daily	
Ertugliflozin	Steglatro	17 שעות	1.1-1.52%	5mg,15mg	5-15 X 1daily	Segluromet 7.5/1000mg (Ertugliflozin/Metformin) Segluromet 7.5/500mg Segluromet 2.5/500mg Segluromet 2.5/1000mg

מנגנון פעולה

בתהליך סינון הדם בכליות, הגלוקוז עובר ספיגה מחדש בעיקר על ידי קו-טרנספורטר שנקרא Sodium-Glucose cotransporter-2 (SGLT2). נשא זה נמצא באבובית המפותלת הקריבית של הנפרון. עיכוב הנשא גורם לעלייה בהפרשת גלוקוז בשתן לכדי 80 גרם ביממה, לירידה ברמת גלוקוז בצום, לירידה של רמת גלוקוז לאחר אוכל ולירידה ברמת HbA1c.

יתרונות

- ירידה במשקל של כ 1.5-2.5 ק"ג.
- ירידה בלחץ דם סיסטולי של כ 3-5 מ"מ כספית.
- ירידה בטריגליצרידים ועליה ב HDL Cholesterol - של כ 2-4 מ"ג/ד"ל למרות עליה של כ 4-6 מ"ג/ד"ל ברמת LDL Cholesterol.
- תרופות אלה אינן משפיעות על הפרשת אינסולין ואינן גורמות להיפוגליקמיה (כשלעצמן).
- מחקרי EMPA-REG וה- DECLARE הדגימו בטיחות קרדיוסקולרית.
- מחקר EMPA-REG במטופלים עם סוכרת ומחלה קרדיוסקולרית, הראה הפחתה באירועי MACE תמותה קרדיוסקולרית MI, CVA - שנבעה בעיקר מהפחתת תמותה MI. כמו כן, הוכחה הפחתה בתמותה כללית, אשפוזים כתוצאה מאי ספיקת לב והפחתה בהתדרדרות לאי ספיקת כליות.
- במחקר ה- DECLARE נמצא הפחתה באשפוזים כתוצאה מאי ספיקת לב במטופלים עם סוכרת ומחלה קרדיוסקולרית מוכחת או בהימצאות גורמי סיכון בלבד.
- במחקר ה- DECLARE נמצאה הפחתה בהתדרדרות לאי ספיקת כליה במטופלים עם סוכרת ומחלה קרדיוסקולרית מוכחת או בהימצאות גורמי סיכון בלבד.
- במחקר DAPA-HF נמצאה הפחתה משמעותית של תמותה קרדיוסקולרית ואירועי אי ספיקת לב בטיפול עם דפהגליפלוזין לעומת אינבו במטופלים עם או בלי סוכרת שהיתה להם אי ספיקת לב והפחתה ב ejection fraction .
- במחקר CREDENCE שבדק השפעת קנגליפלוזין מול אינבו במטופלים עם סוכרת סוג 2 ומחלת כליה (עם מאקרואלבומינוריה מעל 300 מ"ג ביממה, ו- eGFR בין 1.73 ml/min/1.73m² ל-30), נמצאה הפחתת סיכון לאי ספיקה כלייתית ואירועים קרדיו-וסקולריים ב מעקב 2.62 שנים.
- מחקר DAPA-CKD שבדק השפעת דפגליפלוזין על מטופלים עם אי ספיקה כלייתית עם eGFR בין 25 ל-75 ml/min/1.73m² ועם רמת אלבומינוריה בין 200 ל-5000 מג' לגר' קראטינין, הראה הפחתה משמעותית בתוצא עיקרי משולב של החמרה בתפקוד כלייתי או תמותה.
- במחקר ה- EMPEROR-REDUCED אשר בדק השפעת אמפגליפלוזין במטופלים עם או בלי סוכרת סוג 2, ועם אי ספיקת לב ו ejection fraction ירוד, נמצאה הפחתה משמעותית בסיכון לתוצא הראשי - תמותה קרדיוסקולרית או אשפוזים בשל אי ספיקת לב.

תופעות לוואי עיקריות

- זיהומים בדרכי שתן.
- זיהום פטרייתי באברי המין: נשים כ 10%-8% גברים - כ 3%-4%.
- סכנת התייבשות בעיקר בקרב נוטלי משתנים וקשישים. לכן חשוב להנחות את המטופלים לשתייה מספקת ומתי להפסיק את נטילת התרופה (ראה סעיף הוריות נגד ואזהרות).
- זיהומים באזור פרינאום (Perineum) מסוג Necrotizing Fasciitis.
- ירידה בצפיפות העצם ועליה בסיכון לשברים. (Canagliflozin®).

הוריות נגד ואזהרות

- יש להתאים את המינון או להפסיק בהתאם ל eGFR ראה טבלה מספר 7.
- בשימוש במשולב עם Sulfonylurea/Meglitinide או עם אינסולין יש סיכון להיפוגליקמיה ולכן מומלץ לשקול הפחתת מינון או הפסקה של תרופות אלה.

- רצוי לעקוב אחר ערכי לחץ דם ולשנות מינוני תרופות ליל"ד בהתאם לצורך.
- סיכון להתייבשות וירידת לחץ דם
- יש מיעוט נתונים באוכלוסייה מעל גיל 75.
- התרופה לא רשומה לשימוש בסוכרת מסוג 1.
- יש לנהוג במשנה זהירות במקרים של אינסולינופניה – קיימים דיווחים לסיכון Diabetic Keto Acidosis (DKA) עם ערכי גלוקוז יחסית נמוכים. להנחות את המטופלים להגיע לקבלת סיוע רפואי במידה והם חשים תסמיני קטואצידוזיס כגון: כאבי בטן, בחילות והקאות.
- ▼ יש להנחות את המטופלים מתי להפסיק את הטיפול במעכבי SGLT2 כדי להפחית סיכון לחמצת.. FDA פרסם הנחיה להפסקה זמנית של תרופות מקבוצת מעכבי SGLT2 לפני פרוצדורות כירורגיות בכדי להפחית את הסיכון לפתח DKA לאחר הפרוצדורות. ההמלצה היא להפסיק שימוש ב- Dapagliflozin וב- Empagliflozin (או בשילובים שלהם) לפחות 3 ימים לפני הניתוח וב- Ertugliflozin – 4 ימים לפני ניתוח.
- אזהרות של FDA, EMA, לגבי סיכון מוגבר לקטיעות רגל או כף רגל ל Canagliflozin (Invokana®).
- מומלץ להעריך את התפקוד הכלייתי של המטופלים לפני ובמהלך החודש הראשון לאחר התחלת הטיפול ובהמשך מעקב כלייתי לפי נתוני המטופל.
- פורסמו דיווחים postmarketing על אי ספיקה כלייתית חדה בשימוש בתכשירים Canagliflozin, Dapagliflozin. עם זאת, לא נמצאה עדות לשכיחות יתר של אי ספיקת כליות חדה בשימוש במעכבי SGLT2 במחקרים להערכת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

מינונים ושילובים

קיימים שילובים של תרופות מסוג SGLT2 inhibitors עם Metformin ועם תרופות מסוג DPP-4 inhibitors ראה טבלה מספר 6

מעכבי SGLT2 ואי ספיקה כלייתית

לאחרונה עודכנה התוויה לדאפהגליפלזין (פורסיגה) עבור חולים עם אי ספיקת לב סיסטולית (HFrEF) עם מקטע פליטה נמוך מ- 40%, סימפטומטיים (NYHA class II-IV), להפחתת סיכון לתמותה קרדיווסקולרית ואשפוז מאס"ק לב, ללא קשר לטיפול בסוכרת. בהתאם לעדכון, *בהתוויה זו לא נדרש התאמת מינון עד $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

טבלה מספר 7- מינוני מעכבי SGLT2 בהתאם לתפקוד כלייתי

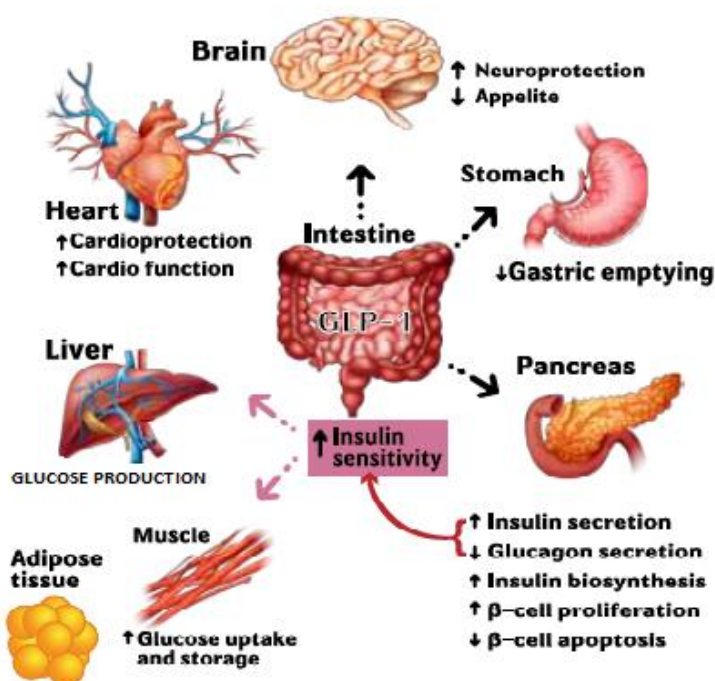
Empagliflozin (Jardiance®)	Dapagliflozin (Forxiga®)	Ertugliflozin (Steglatro®)
$eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 10 or 25 mg daily	$eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ * 5 or 10 mg daily	$eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 5 or 15 mg daily
$eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ להפסיק טיפול	$eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ * אינו מומלץ	$eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ לא מומלץ להתחיל טיפול $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ להפסיק טיפול
Severe renal impairment /ESRF אין להשתמש	Severe renal impairment /ESRF אין להשתמש	Severe renal impairment /ESRF אין להשתמש

Glucagon-like peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) 10-2.3.3

אינקרטינים הם הורמונים המופרשים מתאים אנדוקריניים במערכת העיכול כתגובה לאכילה ותפקידם לבצע רגולציה של גלוקוז במספר מנגנונים. GLP-1 הינו אחד מהורמונים אינקרטינים אלו.

התרופות ממשפחת ה GLP-1 RA - הינן אנלוגים אגוניסטים (סינתטיים להורמון) GLP1 אולם זמן מחצית החיים שלהם ארוך יותר. אנלוגים סינתטיים להורמון זה או עיוב האנזים המפרק אותו (ראה פרק DPP-4 inhibitors) משמשים לטיפול במחלת הסוכרת. לתרופות אלה השפעה מיטיבה על מאפיינים נוספים של התסמונת המטבולית כגון: לחץ דם, משקל וסיכון קרדיווסקולרי, מעבר להשפעתן על האיזון הגליקמי ולכן הן נכללו בתרופות הבסיס בטיפול בסוכרת מסוג 2.

השפעת GLP-1



טבלה מספר 8- מאפיינים כלליים של קבוצת GLP-1 RA

שם גנרי	טווח	שם מסחרי	יעילות בהפחתת משקל	יעילות בהפחתת ערכי HbA1c	T 1/2	מינונים מומלצים	שונות
Exenatide	קצר	Byetta®	++	+	2.4 שעות	5-10 mcg X2 daily	מתן 60 דקות לפני הארוחה
Exenatide LR	ארוך	Bydureon®	++	++	שבועיים ספיגה מושהית ע"י אנקפסולציה של החומר הפעיל	2 mg X 1 weekly	יעילות טיפולית מקסימלית לאחר שבועות 6-7. קישויות קטנות באזור הזרקה. מתן ללא תלות בארוחות.
Liraglutide	ארוך	Victoza®	+++	++/+++	13 שעות	1.2-1.8 mg daily	תחילת טיפול במינון 0.6 mg. מכלל המינונים באותו עת הזרקה. מתן ללא תלות בארוחות.
Lixisenatide	קצר	Lyxumia®	+	+	3 שעות	10-20 mcg X 1 daily	קיימים עטים במינון 10 mcg לטיפול התחלתי. טיפול קבוע בעטים במינון 20 mcg. מתן 60 דקות לפני הארוחה הראשונה.
Dulaglutide	ארוך	Trulicity®	++	+++	5 ימים	0.75-1.5 mg X 1 weekly	קיימים עטים במינון 0.75 mg ובמינון 1.5 mg. מתן ללא תלות בארוחות. המחט כלול בעט הזרקה
Semaglutide	ארוך	®Ozempic	+++	++++	7 ימים	0.5-1 mg weekly	קיימים עטים במינון 0.25mg (ל 4 שבועות הראשונים של הטיפול) 0.5mg 1mg מתן ללא תלות בארוחות

מנגנון פעולה

מנגנון הפעולה של GLP-1 RA

על הבלב תלוי ברמת הגלוקוז. התרופה גורמת להפרשת אינסולין, דיוכי או עיכוב בהפרשת גלוקגון, האטת התרוקנות הקיבה, הפחתת תחושת רעב ותחושת שובע. השפעתה על הפרשת אינסולין נפסקת כשרמות הגלוקוז מתנרמלות. באופן זה, מקטינה את הסיכון למצבי היפוגליקמיה.

לתכשירים מקבוצה זו מאפיינים קבוצתיים זהים ומאפיינים ייחודיים לכל תכשיר. ניתן לשקול מעבר מטיפול בתרופה אחת השייכת לקבוצה לתרופה אחרת בקבוצה.

מאפיינים כללים של GLP-1 RA

- אופן המתן - הזרקה תת עורית באמצעות עטי הזרקה.
- ניתן לשלב עם תרופות אחרות לטיפול בסוכרת, פרט לשילוב עם DPP-4 inhibitors.
- דיכוי תאבון ואפשרות לירידה בצריכת נוזלים, התייבשות והחמרה משנית בתפקוד הכלייתי. חשוב להנחות את המטופל לשתייה מספקת, בעיקר למטופלים עם אי ספיקת כליות אס"כ
- לעיתים עלולה להיווצר עליה באנזימי הלב לב.
- קיים ספק לגבי עליה קלה בשכיחות של דלקת בלבלב פנקראטיטיס.
- אין לתת את התרופה למטופלים עם אירועים של פנקראטיטיס שסיבתם לא טופלה.
- אין לתת את התרופה כאשר קיים סיפור משפחתי או אישי של קרצינומה מדולרית של בלוטות התריס (MTC) Medullary Carcinoma of Thyroid או Multiple Endocrine Neoplasia (MEN).
- במטופלים עם נירופטיה אוטונומית של מערכת העיכול כגון גסטרופרזיס קיים סיכון מוגבר לתופעות לוואי.
- נמצאים בתהליכי רישום תכשירים הניתנים דרך הפה
- נמצאים בפיתוח תכשירים משולבים של GLP-1RA עם GIP (אינקרטין נוסף).

מאפיינים ייחודיים של GLP-1 RA

- תכשירים קצרי פעולה (Byetta®, Lyxumia®) משפיעים בעיקר על ערכי גלוקוז לאחר הארוחות.
- תכשירים ארוכי טווח (Victoza®, Bydureon®, Trulicity®, Ozempic®) משפיעים על ערכי גלוקוז בצום וגם לאחר הארוחות.
- יעילות הורדת HbA1c אינה זהה בין התכשירים.
- יעילות הפחתת משקל אינה זהה בין התכשירים.
- תדירות מתן התכשירים נעה בין פעמיים ביום (Byetta®), פעם ביום (Victoza®, Lyxumia®) ופעם בשבוע (Bydureon®, Trulicity®, Ozempic®)
- תואר acute kidney injury ויש לעקב אחרי תפקוד כלייתי במטופלים עם תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות ואי ספיקה כלייתית.
- תואר עליה מתונה בשיעור רטינופטיה בעיקר למטופלים עם רטינופטיה ברקע.

יתרונות

- יעילות בהפחתת HbA1c.
- אינן יוצרות היפוגליקמיה כשלעצמן.
- ירידה במשקל.
- מחקר LEADER, אשר בחן השפעה קרדיווסקולרית במטופלים עם סוכרת מסוג 2 וסיכון מוגבר למחלות קרדיווסקולריות שטופלו ב(Liraglutide (Victoza® 1.8 mg) מוציאה על ירידה בתמותה קרדיווסקולרית בשיעור של 22%, בתמותה כללית בשיעור של 15%, בתוצא המשולב של תמותה קרדיווסקולרית, אוטם לא קטלני או אירוע מוחי לא קטלני בשיעור של 13% בהשוואה לקבוצת הביקורת.
- מחקר SUSTAIN 6 עם סמגלוטייד פעם בשבוע, הדגים יתרון בתוצא המשולב באירועי MACE שנבע בעיקר מהפחתת אירועי שבץ מוחי.

- מחקר ה REWIND הראה שטיפול לאורך 5.4 שנים עם דולגלוטיד (Trulicity) מפחית אירועי MACE (MI, Stroke, תמותה מסיבה קרדיו-וסקולרית או סיבה לא ידועה) ללא שינוי ב all-cause mortality ונטייה להגנה להחמרה של תפקוד כלייתי במטופלים עם סוכרת מסוג 2 במגוון גילאים עם או בלי מחלה קרדיו-וסקולרית מול פלצבו.

חסרונות

- צורת מתן בהזרקה. לאחרונה אושרב FDA תרופה למתן פומי.

תופעות לוואי עיקריות

- גסטרואינטסטינליות – בחילות, הקאות, כאבי בטן ושלשול) משתפרות לרוב עם הזמן או בהפחתת מינון, (ספק לגבי סיכון לפנקראטיטיס).
- עליה בקצב הלב.
- לעיתים נדירות אי ספיקת כליות חריפה.
- תופעות עוריות במקום ההזרקה.
- אימונולוגיות – אנפילקסיס, אנגיואדמה.

מינונים ושילובים

שילוב GLP-1 RA עם אינסולין ארוך טווח עדיף לעיתים קרובות משילוב אינסולין ארוך טווח עם אינסולין קצר טווח. קיימים שילובים של תרופות GLP-1 RA עם אינסולין: IDegLira (Xultophy®) שילוב של אינסולין Degludec (Tregludex®) עם GLP-1 RA בשם Liraglutide (Victoza®) iGlarLixi (Suliqua®) שילוב של אינסולין Glargine (Lantus®) עם GLP-1 RA בשם Lixisenatide (Lyxumia®) בתרופות משולבות ניתן לבצע טיטריציה של הטיפול המשולב.

GLP-1 RA ותפקוד כלייתי

טבלה מספר 9- מינוני GLP-1 RA בהתאם לתפקוד כלייתי

Semaglutide Ozempic®	Exenatide Bydureon®	Liraglutide Victoza®	Lixisenatide Lyxumia®	Dulaglutide Trulicity®
No need for dose adjustment in CKD	eGFR 30-50 ml/min/1.73 m ² שימוש בזהירות		eGFR 30-50 ml/min/1.73 m ² שימוש בזהירות	
ESRD (End Stage Renal Disease) לא מומלץ	eGFR < 30 ml/min/1.73 m ² or Severe renal impairment/ ESRD לא מומלץ	eGFR <15 ml/min/1.73 m ² or ESRD לא מומלץ	eGFR < 30 ml/min/1.73 m ² or Severe renal impairment/ESRD לא מומלץ	eGFR < 15 ml/min/1.73 m ² or ESRD לא מומלץ

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) 10-2.3.4

אינקרטינים הם הורמונים המופרשים מתאים אנדוקריניים במערכת העיכול לאחר אכילה. DPP-4 inhibitors שייכים לתרופות המשפיעות על הורמונים אלו על ידי עיכוב האנזים המפרק אותם (DPP-4) ולכן הן מגבירות את השפעת האינקרטינים האנדוגניים. הפרשת האינסולין לאחר אכילה, (אפקט אינקרטין) בקרב מטופלים עם סוכרת, נמוכה בהשוואה למטופלים ללא סוכרת. DPP-4 inhibitor. מאפשרים תיקון של הפרעה זו.

טבלה מספר 10- מאפיינים כלליים של מעכבי DPP4

שם גנרי	שם מסחרי	T 1/2	הפחתת ערכי HbA1c	חוזק תכשירים מסחריים	מינונים מומלצים	תרופות משולבות
Sitagliptin	Januvia®	12.4 שעות	0.4-0.7%	25 mg, 50 mg, 100 mg	100 mg daily	Januet (Sitagliptin /Metformin) 50-500 mg 50-850 mg 50-1000 mg Januet XR (Sitagliptin/Metformin) 100 mg/1000 mg שחרור מושהה *50 mg/500 mg *50 mg/1000 mg * ניתן לתת במנה חד יומית של 2 הטבליות בבת אחת
Vildagliptin	Galvus®	2.5 שעות	0.4-0.7%	50 mg	50 mg X 2 daily	Eucreas (Vildagliptin/Metformin) 50 mg/500 mg 50 mg/850 mg 50 mg/1000 mg
Saxagliptin	Onglyza®	2.5 שעות	0.4-1.1%	2.5 mg, 5 mg	5 mg daily	Kombiglyze XR (Saxagliptin+Metformin) 2.5 mg/1000 mg 5 mg/1000 mg
Linagliptin	Trajenta®	12 שעות	0.4-1.1%	5 mg	5 mg daily	Tragenta duo (Linagliptin/Metformin) 2.5 mg/500 mg 2.5 mg/850 mg 2.5 mg/1000 mg Glyxambi (Linagliptin/Empagliflozin) 10 mg/5 mg 25 mg/ 5 mg

מנגנון פעולה

- עיכוב האנזים DPP-4 אשר מפרק אינקרטינים GLP-1 - GIP הורמונים המופרשים מהמעיים בתגובה לאכילה (ולכן מגביר פעילות אנגוגנית של GIP ו-GLP-1).
- הגברת הפרשת אינסולין ודיכוי הפרשת גלוקגון לאחר אכילה, התלויים ברמת הגלוקוז.

יתרונות

- אינן גורמות להיפוגליקמיה.
- אינן גורמות לעליה במשקל.
- מיעוט תופעות לוואי.
- בטיחות קרדיווסקולרית.
- בטיחות ויעילות גם באוכלוסייה המבוגרת מגיל 75 ומעלה נבדק ספציפית באוכלוסייה זו.

תופעות לוואי עיקריות

- שכיחות תופעות לוואי עם DPP-4 inhibitors הינה נמוכה.
- זיהומים בדרכי הנשימה.
 - תופעות גסטרואינטסטינליות: בחילה, כאב בטן, שלשול.
 - כאב ראש.
 - תגובות עוריות – גרד, במידה ומופיעות שלפוחיות או ארזיות ויש חשש ל bullous pemphigoid - יש להפסיק את הטיפול.
 - תופעות לוואי אימונולוגיות) במיוחד בשלושת חודשי הטיפול הראשונים – (אנגיואדמה , אנפילקסיס Stevens-Johnson Syndrome (SJS).
 - פנקראטיטיס.
 - כאבי מפרקים קשים ומגבילים החולפים עם הפסקת הטיפול בתרופה.
 - תיתכן עליה במספר האשפוזים עקב אי ספיקת לב בקבוצת אנשים עם מחלות קרדיווסקולריות ידועות. התופעה נצפתה ב – Saxagliptin (Onglyza®) -ולא דווחה בתכשירים אחרים בקבוצה.

הוריות נגד

- יש צורך בהתאמת מינון עפ"י תפקודי כליות, למעט בטיפול ב Linagliptin (Trajenta®)

מינונים ושילובים

קיימים שילובים של תרופות מסוג DPP-4 inhibitors עם Metformin או עם תרופות מסוג GLT2 inhibitors ראה טבלה 10.

טבלה מספר 11- מינוני DPP-4 inhibitors בהתאם לתפקוד כלייתי

שם התרופה תפקוד כלייתי	Sitagliptin Januvia®	Vildagliptin Galvus®	Saxagliptin Onglyza®	Linagliptin Trajenta®
eGFR > 50 ml/min/1.73 m ²	100 mg X 1 daily	50 mg X 2 daily	5 mg X 1 daily	5 mg X 1 daily
eGFR 30-50 ml/min/1.73 m ²	50 mg X 1 daily	50 mg X 1 daily	2.5 mg X 1 daily	
eGFR < 30 ml/min/1.73 m ²	25 mg X 1 daily			

Sulfonylurea (SU) 10-2.3.5

תרופות מקבוצה זו מגרות הפרשת אינסולין מהבלב ללא תלות ברמת הגלוקוז בדם. מסיבה זו, הן יעילות כאשר קיימת יכולת של תאי הבלב להפריש אינסולין ועלולות לגרום להיפוגליקמיה.

טבלה מספר 12- מאפיינים כלליים של קבוצת Sulfonylurea

שם גנרי	שם מסחרי	הפחתת ערכי HbA1c	T 1/2	צורת מתן	חוזק תכשירים מסחריים	מינונים מומלצים
Glibenclamide	Glibetic®, Gluben	1-2%	7-10 שעות השפעה היפוגליקמית עד 72 שעות	ליטול 30 דק' לפני ארוחה	5 mg	2.5-20 mg/day
Glipizide	Gluco-Rite®	1-2%	2-7 שעות		5 mg	2.5-20 mg/day
Glimepiride	Amaryl® Glimepiride Teva®	1-2%	5-8 שעות	ליטול עם ארוחה עיקרית ראשונה	1mg, 2mg, 3mg, 4mg	1-8mg/day

מנגנון הפעולה

תרופות הגורמות לגירוי הבלב להפרשת אינסולין על ידי עיכוב תעלת האשלגן (K+) בתאי בטא בבלב. כתוצאה מעיכוב זה, יש עליה ברמות הסיידן התוך-תאי ועליה בהפרשת גרנולות המכילות אינסולין למחזור הדם. הפרשת אינסולין בהשפעת תרופות אלה אינה תלויה ברמת הגלוקוז בדם. והן עלולות לגרום להיפוגליקמיה, על כן מומלץ לאכול ארוחות, המכילות כמות קבועה ומוגדרת של פחמימות בכל ארוחה. ולנטר את רמות הגלוקוז בדם להתאמת הטיפול.

יתרונות

- יעילות גבוהה בהורדת ערכי HbA1c
- ניסיון רב שנים בשימוש בקרב מטופלים עם סוכרת.
- צורת מתן פומי.
- עלות נמוכה למטופל.
- ניתן לשלב תרופות אלו עם תרופות מכל הקבוצות לטיפול בסוכרת, כולל אינסולין.
- רצוי להימנע משילוב עם Meglitinides או אינסולין קצר טווח.

אזהרות ותופעות לוואי

- קיים ויכוח לגבי בטיחות קרדיווסקולרית, הסיבה המרכזית לירידה בשימוש בתרופות מקבוצה זו.

- נמצאו פחות אירועים קרדיווסקולריים בקרב מטופלים שנטלו Gluco-Rite® בהשוואה ל Gluben®.
- היפוגליקמיה, לעיתים קשה וממושכת (בעיקר בקרב בני +65 או בשילוב עם אינסולין).
- כדי למנוע אירועי היפוגליקמיה, מומלץ להדריך את המטופלים לזיהוי, מניעה וטיפול בהיפוגליקמיה ולהתאים את המינון לתזונה ולדרגת הפעילות הגופנית.
- Gluben® נוטה לגרום להיפוגליקמיה ארוכה וקשה בהשוואה ל Gluco-Rite® ו- Amaryl®.
- יש להתאים מינון או להפסיק טיפול במצבי אי ספיקת כליות בהתאם לטבלה מספר 12.
- אי ספיקת כליות עלולה להחמיר סיכון להיפוגליקמיה.
- עליה במשקל.
- תופעות עוריות.
- במידה ומתפתחת אנמיה המוליטית אצל מטופלים עם Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) יש לשקול החלפת טיפול.

התווית נגד

- שימוש ב Bosentan עם Glyburide/Glibenclamide

Meglitinides 10-2.3.6

תרופות מסוג Meglitinides הן תרופות הנקשרות לקולטן על פני תאי בטא וטווח השפעתן קצר. הן שונות במעט מהתרופות מקבוצת SU במנגנון פעולתן. הפרמקודינמיקה של התרופות מראה תחילה וסיום פעולה מהירים ולכן הן מתאימות לתיקון ערכי גלוקוז לאחר האוכל.

טבלה מספר 13 - מאפיינים כלליים של קבוצת Meglitinides

שם גנרי	שם מסחרי	הפחתת ערכי HbA1c	T 1/2	אופן לקיחה	חוזק תכשירים מסחריים	מינונים מומלצים
Repaglinide®	Novonorm® Repaglinide®	0.1-2.1%	1 שעה	יש ליטול 0-3 דק' לפני הארוחה (לרוב 15 דקות)	0.5, 1, 2 mg	0.5-16 mg/day

מנגנון פעולה

תרופות אלו מכונות גם Glinide. הן פועלות במנגנון דומה לזה של Sulfonylurea בכך שהן פועלות על אותן תעלות אשלגן, אולם על ידי היקשרות לאתר קשירה שונה. הן נבדלות מ Sulfonylurea בכך שהן גורמות להפרשת אינסולין למשך זמן קצר. שיא ההשפעה כשעה לאחר הנטילה ומשך ההשפעה 2-4 שעות.

יתרונות

- גמישות במינון והפחתת הסיכון להיפוגליקמיה.
- ניסיון רב שנים בשימוש בקרב מטופלים עם סוכרת.
- ניתנות לשילוב עם תרופות אנטי-היפרגליקמיות אחרות, רצוי להימנע משילוב עם Sulfonylurea
- ניתנות לשימוש גם באי ספיקת כליות מתקדמת.
- עלות נמוכה למטופל.

אזהרות ותופעות לוואי

- היפוגליקמיה.
- יכולות לגרום לעליה במשקל.
- יש להתאים מינון או להפסיק טיפול במצבי אי ספיקת כליות בהתאם לטבלה מספר 12.

הוראות שימוש

- כדי למנוע אירועי היפוגליקמיה, מומלץ להדריך את המטופלים לזיהוי, מניעה וטיפול בהיפוגליקמיה ולהתאים את המינון לתזונה (כמות הפחמימות בארוחה) ולדרגת הפעילות הגופנית. במידה ומדלגים על ארוחה, אין ליטול את התרופה" לא אכלת, לא לקחת. אם מוסיפים ארוחה נוספת, בד"כ אפשר ליטול מנה נוספת.
- יש ליטול על קיבה ריקה כרבע שעה לפני ארוחה.

טבלה מספר 14 - מינוני תרופות המגרות הפרשת אינסוליני Meglitinides, Sulfonylurea בהתאם לתפקוד כלייתי

Repaglinide	Glimepiride	Glipizide	Glibenclamide
eGFR $\geq$ 30 ml/min/1.73 m ² בהתאם למינון בטבלה 11	eGFR $\geq$ 60 ml/min/1.73 m ² בהתאם למינון בטבלה 10	eGFR $\geq$ 50 ml/min/1.73 m ² בהתאם למינון בטבלה 10	eGFR $\geq$ 60 ml/min/1.73 m ² בהתאם למינון בטבלה 10
eGFR < 30 ml/min/1.73 m ² שימוש בזהירות	eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² שימוש בזהירות התחל ב 1- מג'ועלה בהדרגה	eGFR < 50 ml/min/1.73 m ² הפחתת מינון ב 50%	eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² הפסקת טיפול
		ESRF באי ספיקת כליות סופנית אין להשתמש	

Alpha Glucosidase Inhibitor (AGI) 10-2.3.7

תרופות מסוג AGI הן תרופות היפוגליקמיות הפועלות באמצעות שינוי ספיגת פחמימות במעי. תופעות לוואי במערכת העיכול מגבילות את שימושן בחלק מהמטופלים.

טבלה מספר 15- מאפיינים כלליים של קבוצת Alpha Glucosidase Inhibitor (AGI)

שם גנרי	שם מסחרי	הוראות נטילה	חוזק תכשיר מסחרי	הפחתת ערכי HbA1c	שיעור הפחתת ערכים לאחר האוכל	הערות
Acarbose	Prandase®, Acrose®	עם האוכל	50-100 mg X 1-3 daily	0.7%	50 mg%	מומלץ להתחיל במינון נמוך-25 50% מ"ג ליום ולעלות בהדרגה לפי סבילות

מנגנון פעולה

עיכוב פעילות האנזים אלפא-גלוקוזידאז, אנזים שמעורב בתהליך פירוק פחמימות, ברירת המעי. ההקטנה בספיגת הגלוקוז במעי גורמת להפחתה של ההיפרגליקמיה שלאחר הארוחה (PostPrandial).

יתרונות

- Acarbose ניתנת כתרופה יחידה או בשילוב עם תרופות אחרות.
- אינה גורמת להיפוגליקמיה.
- הפחתת אירועים קרדיווסקולריים באנשים עם טרום סוכרת.

חסרונות ותופעות לוואי

- תסמינים במערכת העיכול גזים, שלשול (עלייה איטית במינון עשויה להפחית תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות). יש להתחיל ב 25 mg X 1-2 daily -לעלות במינון אחת לכ 5 ימים או על פי תגובת המטופל.

הוראות נגד עיקריות

- שחמת הכבד.
- שימוש זהיר במחלות מעיים (בקע גדול, כיבים, דלקות, בעיות עיכול או בעיות ספיגה והצריכות)
- אין לתת למטופלים עם אי ספיקת כליות חמורה. (Creatinine clearance < 25 ml/min)

מאפיינים כלליים

- התרופה יעילה רק בארוחה המכילה פחמימה.
- ניתנת בטבליטות בתחילת הארוחה (לקיחה אחרי האוכל מפחיתה את השפעת התרופה).
- מפחיתה רמת הגלוקוז אחרי האוכל. Post Prandial
- היפוגליקמיה נדירה ביותר, אך כאשר מופיעה היפוגליקמיה, הטיפול הוא במתן חד סוכר (Glucose).

Thiazolidinedione10-2.3.8

- Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma הינו אגוניסט ל PPAR-γ (PPAR-γ) המשפיע על רמת הגלוקוז, בעיקר בצום ולפני ארוחות.

טבלה מספר 16- מאפיינים כלליים של קבוצת Thiazolidinedione

שם גנרי	שם מסחרי	הפחתת ערכי HbA1c	חוזק תכשירים מסחריים	מינונים מומלצים
Pioglitazone	Actos®	1%	15 mg, 30 mg, 45 mg	15-30 mg daily. ניתן להעלות בקפיצות של 15 מ"ג למקסימום של 45 mg daily

מנגנון פעולה

תרופות מסוג Thiazolidinedione מגבירות רגישות לאינסולין ברקמות השומן, השריר והכבד ובאופן זה מגבירות את השימוש בגלוקוז והפחתת ייצור הגלוקוז ברקמות אלה. הן נקשרות ומפעילות קולטנים תוך תאים ממשפחת Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) מנגנון הפעולה לא לגמרי ברור.

יתרונות

- היפוגליקמיה בתרופה זו נדירה.
- התרופה ניטלת פעם אחת ביום ללא קשר לזמני אכילה.
- מחקר ה Proactive - הראה כי Pioglitazone גורמת לעליה ברמת HDL ולירידה בערכי טריגליצרידים ונצפתה הפחתה באירועים קרדיווסקולריים.

תופעות לוואי עיקריות

- עליה במשקל (2.8 ק"ג בממוצע).
- אגירת נוזלים – בעיקר בגפיים תחתונות.
- קיים סיכון מוגבר לשברים בעיקר בקרב נשים לאחר הפסקת מחזור הווסת.
- קיימת עליה בשכיחות אנמיה הנובעת בחלקה ממהול הדם.
- אי ספיקת לב.

הוראות שימוש

- יש לבצע מעקב משקל.
- מומלץ לבדוק תפקודי כבד לפני תחילת הטיפול ובמהלכו לפי שיקול קליני, או במידה ומתעורר חשד למחלת כבד.

אזהרות והוראות נגד עיקריות

- אי ספיקת לב בדרגת NYHA 3-4.
- זehירות רבה במתן למטופלים עם סוכרת הסובלים מאי ספיקת לב בדרגת NYHA 1-2.
- סרטן שלפוחית שתן פעיל או בעבר.
- הפרעה בתפקודי כבד (עליה באנזימי כבד פי 2.5 מהנורמה).

10-2.3.9 אינסולין



טיפול באינסולין אפשרי בכל שלבי טיפול
במטופלים עם סוכרת סוג 2
טכניקת הזרקה נכונה וטיטריציה מתאימה
מסייעים להצלחת הטיפול

בסוכרת מסוג 2 קיימות דרגות שונות של חסר באינסולין ולכן ניתן לשלב טיפול באינסולין בכל שלבי המחלה ואף בשלביה הראשונים. באופן טבעי אינסולין אנדוגני מופרש באופן פיזיולוגי בכל שעות היממה כהפרשה בזאלית וקיימת עליה בהפרשת האינסולין בהתאם לעליה ברמת הגלוקוז בדם, בעיקר סביב ארוחות. הטיפול באינסולין נועד לחקות הפרשה זו. פרק זה יפרט את ההתוויות למתן אינסולין ושיטות טיפול המשלבות מתן אינסולין.

טבלה מספר 17 - סוגי insulin ומאפיינים כלליים:

טווח פעולה	סוג אינסולין/חברת התרופות	התחלת ההשפעה	שיא הפעילות (שעות)	משך ההשפעה המרבית (שעות)	עט הזרקה עם מילוי קבוע מתכלה 300 יח'	עט הזרקה עם מיכל מתחלף רב פעמי 300 יח'	בקבוקון 10 מ"ל 1000 יח'	מתי להזריק?	הגבלת גיל
קצר מאוד – אנלוגים Rapid/Fast acting Insulin Analogue	NovoRapid® (Insulin Aspart) Novo-Nordisk	12-18 דקות	1-3	3-5	☐	☐	☐	מיד לפני האכילה	
	Humalog® (Insulin Lispro) Eli-Lilly	15 דקות	0.5-1.1	2-5	☐	☐	☐	0-15 דק' לפני אכילה	
	Humalog Kwikpen 200 units/ml Eli-Lilly	15 דקות	0.5-1.1	2-5	600 יחידות בעט			0-15 דק' לפני אכילה	ריכוז כפול. מיועד לאנשים שזקוקים ליותר מ 20 יח' ליום. לא לשימוש במשאבת אינסולין IV
	Apidra® (Insulin Glulisine) Sanofi	5-15 דקות	0.5-2	3-4	☐	☐	☐	0-15 דק' לפני אכילה	מגיל 6 שנים
קצר Short acting Insulin	Actrapid® (Regular Insulin) Novo-Nordisk	30 דקות	2-3	3-6	☐	☐	☐	45 – 30 דק' לפני אכילה	
	Humulin N® (Regular Insulin) Eli-Lilly	30 דקות	2-3	3-6	☐	☐	☐	45 – 30 דק' לפני אכילה	
בינוני Intermediate Insulin	Insulatard® (NPH) Novo-Nordisk	1-2 שעות	4-10	10-16	☐	☐	☐	1-2 פעמים ביום	
	Humulin N® (NPH) Eli-Lilly	1-2 שעות	4-10	10-16	☐	☐	☐	1-2 פעמים ביום	
ארוך Long Acting Insulin Analogue	Basaglar® (Insulin Glargine) Eli-Lilly	3-4 שעות	ללא פיק	20-24	☐	☐	☐	להקפיד על שעה קבועה	מגיל 18 שנים
	Lantus® (Insulin Glargine) Sanofi	2-4 שעות	ללא פיק	20-24	☐	☐	☐	להקפיד על שעה קבועה	מגיל 6 שנים
	Levemir® (Insulin Detemir) Novo-Nordisk	1-2 שעות	ללא פיק	16-24	☐	☐	☐	להקפיד על שעה קבועה	מגיל 2 שנים

טווח פעולה	סוג אינסולין/חברת התרופות	התחלת ההשפעה	שיא הפעילות (שעות)	משך ההשפעה המרבית (שעות)	עט הזרקה עם מילוי קבוע מתכלה 300 יח'	עט הזרקה עם מיכל מתחלף רב פעמי 300 יח'	בקבוקון 10 מ"ל 1000 יח'	מתי להזריק?	הגבלת גיל
ארוך מאוד Very Long Acting Insulin Analogue	Toujeo® (Insulin Glargine) Sanofi	6 שעות	ללא פיק (כמעט)	24-36	300 Units/ml בעט יש 450 יחידות			רצוי להזריק בשעה קבועה (±3 שעות)	מגיל 18 שנים
	Tregludec® (Insulin Degludec) Novo-Nordisk	1-2 שעות	ללא פיק (כמעט)	>42	□			אין צורך להקפיד על שעה קבועה (אך רצוי לצורך שגרה)	מגיל 1 שנה
תערובת עם אינסולין קצר Premixed Insulin with Short Acting Insulin	Mixtard® 30 30% Regular Insulin 70% NPH Novo-Nordisk	30-60 דקות		10-16	□	□	□	30-45 דק' לפני אכילה	
	Humulin® 70-30 30% Regular Insulin 70% NPH Eli-Lilly	30-60 דקות		10-16	□	□	□	30-45 דק' לפני אכילה	
תערובת עם אינסולין קצר מאוד – אנלוגים Premixed Insulin with rapid acting insulin analogue	NovoMix® 30 30% Aspart 70% Aspart protamine Novo-Nordisk	5-10 דקות		10-16	□	□		5-10 דק' לפני אכילה	מגיל 6 שנים
	NovoMix® 50 50% Aspart 50% Aspart protamine Novo-Nordisk	5-10 דקות		10-16	□			5-10 דק' לפני אכילה	מגיל 18 שנים
	NoboMix® 70 70% Aspart 30% Aspart protamine Novo-Nordisk	5-10 דקות		10-16	□			5-10 דק' לפני אכילה	מגיל 18 שנים
	Humalog® Mix 25 25% Lispro 75% Lispro protamine Eli-Lilly	5-15 דקות		10-16	□	□		5-10 דק' לפני אכילה	
	Humalog® Mix 50 50% Lispro 50% Lispro protamine Eli-Lilly	5-15 דקות		10-16	□	□		5-10 דק' לפני אכילה	

*למידע מלא ראה בעלון לרופא

עטים המכילים שילוב של אינסולין ו GLP-1 RA receptor agonist - ביחסים קבועים מראש

טבלה מספר 18 - תערובות Insulin עם GLP-1 RA

שם	Xultophy	Suliqua 100/33	Suliqua 100/50
חוזק	100 units/ml Insulin Degludec + 3.6 mg/ml Liraglutide	100 units/ml Insulin Glargine + 33 mcg/ml Lixisenatide	100 units/ml Insulin Glargine + 50 mcg/ml Lixisenatide
תכולה	כל עט מכיל 3 מ"ל כל צעד מנה מכיל יחידה אחת של אינסולין דגלודק ו 0.036 – מ"ג לירגלוטייד	כל עט מכיל 3 מ"ל כל צעד מנה מכיל יחידה אחת של אינסולין גלרגין ו 0.33 -מק"ג ליקסנטייד	כל עט מכיל 3 מ"ל כל צעד מנה מכיל יחידה אחת של אינסולין גלרגין ו 0.5 -מק"ג ליקסנטייד
טווח מינון	10-50 צעדי מנה	30-60 יחידות אינסולין גלרגין + 10-20 ליקסנטייד	10 עד 40 צעדי מנה
למי מתאים		מתאים למטופלים באינסולין במינון של 30-60 יחידות	מתאים למטופלים נאיביים לאינסולין או משתמשים במינונים נמוכים של אינסולין (עד 30 יחידות) אם יש צורך ביותר מ 40 -צעדי מנה יש לעבור ל Suliqua - 100/33
מינון למטופלים נאיביים לאינסולין	10 צעדי מנה) למטופלים בתרופות אורליות) 16 צעדי מנה) למטופלים שקיבלו GLP-1 RA)		יש להתחיל ב 10 -צעדי מנה
מינון למטופלים שקיבלו אינסולין	16 צעדי מנה	למטופלים שקיבלו אינסולין במינון של מעל 30 יחידות, יש להתחיל ב 30 -צעדי מנה	למטופלים שקיבלו אינסולין במינון של 20-30 יחידות יש להתחיל ב - 20 צעדי מנה
טיטריציה	תהליך הטיטריציה יתבצע עד להגעה ליעד של ערך גלוקוז בצום: -אם ערכי הגלוקוז בצום מעל היעד יש לעלות פעם בשבוע ב 2 - צעדי מנה -אם ערך הגלוקוז הגיע ליעד לא יבוצע שינוי במינון -אם ערך הגלוקוז מתחת ליעד יש להפחית ב 2 -צעדי מנה	יש לבצע טיטריציה לפי ערכי גלוקוז בצום. במהלך תהליך הטיטריציה ניתן להעלות מינון פעם בשבוע בהתאם לערך גלוקוז בצום	יש לבצע טיטריציה לפי ערכי גלוקוז בצום. במהלך תהליך הטיטריציה ניתן להעלות מינון פעם בשבוע בהתאם לערך גלוקוז בצום

10-2.3.9-1 סוגי אינסולין חדשים

- בשנים האחרונות פותחו סוגי אינסולין מסוג: Very Long Insulin Analogue
 - Degludec (Tregludex®) הינו Basal Insulin חדש היוצר שרשרת של מולטי הקסומרים לאחר הזרקה תת עורית. באופן זה נוצרת פעילות ארוכת טווח יציבה למשך 36 שעות ואף יותר. התרופה הוכחה כמפחיתה אירועי היפוגליקמיה במטופלים עם סוכרת מסוג 2 והיפוגליקמיה לילית בחולי סוכרת סוג 1.
 - Glargine U-300 (Toujeo®) הינו Basal Insulin הנמצא בריכוז פי 3 מריכוז החומר ב Lantus®. ריכוזו 300 U/ml ולכן הנפח המוזרק עבור מספר יחידות נתון הינו שליש מהנפח הנדרש ב Lantus®. יש פעילות יציבה יותר מ 24 שעות. הטיפול ב Toujeo® -הדגים ירידה באירועי ההיפוגליקמיה לאורך כל היום, בייחוד בשעות הלילה.
- אינסולין Basaglar® הינו האינסולין הביוסימילרי הראשון שאושר. זהו אינסולין הדומה במבנה, בפעילות ובמינון ל Lantus®.
- Humalog® Kwikpen 200 units/ml הינו אנלוג מהיר מסוג Humalog® אשר ריכוזו 200 יחידות במ"ל.
- ריכוז זה כפול לעומת תכשיר Humalog Kwikpen 100 units/ml
- Humalog Kwikpen 200 units/ml מאפשר מתן נפח קטן במטופל המקבל מינון גבוה של אינסולין בהזרקה. (הנפח המוזרק של Humalog® Kwikpen 200 units/ml הוא מחצית מהנפח המוזרק של Humalog® Kwikpen 100 units/ml).
- התכונות של ההומולוג בשני הריכוזים הינן זהות וניתן לעבור מסוג אחד למישנהו באותו מינון – מספר היחידות זהה (אך הנפח שונה).
- תכשירים מסוג Ultra-fast acting Insulin Analogue בעלתי תכונות הגעה לשיא והעלמות מוקדמים מאוד נמצאים בתהליכי פיתוח.

10-2.3.9-2 התוויות להוספת טיפול אינסולין בחולי סוכרת סוג 2

1. יעדי איזון שלא הושגו באמצעות שינוי בהרגלי חיים וטיפול פומי ו/או אגוניסט ל GLP-1 RA.
2. תיקון היפרגליקמיה ורעילות לגלוקוז: בנוכחות ערך גלוקוז בצום מעל 250 מ"ג % ו/או קטונוריה ו/או סימפטומים של היפרגליקמיה) פוליאוריה, ירידה במשקל וכו'. עם השיפור באיזון והיעלמות התסמינים ניתן לשקול חזרה לטיפול תרופתי אחר.
3. היריון.
4. כאשר קיימות התוויות נגד לטיפול אחר כגון אי ספיקת כליות ושחמת כבד.
5. בכל שלב במהלך המחלה גם לפני מיצוי טיפול תרופתי אחר, לרבות כטיפול בקו ראשון עם או בלי שילוב עם תרופות אחרות.

10-2.3.9.3 הנחיות כלליות במתן אינסולין

1. מתן הדרכה* בנושאים הבאים:

- מטרת הטיפול באינסולין.
- אופן פעילות האינסולין בגוף.
- הסבר על סוג האינסולין המומלץ.
- אופן השימוש באמצעי ההזרקה והדגמתם (יש הבדלים בסוגי העטים ובנוחות ההזרקה בעטים השונים).
- התאמת אורך וקוטר המחט
- מקומות וזווית ההזרקה.
- אחסון האינסולין.
- עקרונות ניטור עצמי.
- הסימנים והטיפול במצבי היפרגליקמיה והיפוגליקמיה.
- קשר בין הזרקת אינסולין לבין ארוחות ופעילות גופנית.
- טיפול באינסולין במצבי חולי.

2. מומלץ להפנות את המטופל לדיאטנית לייעוץ והנחיות בהתאם לסוג האינסולין.
3. בתחילת הטיפול מומלץ לעקוב אחר המטופל בתדירות גבוהה יותר עד להשגת יעדי האיזון האישיים.

*ניתן להיעזר בחוברות הדרכה בשפות שונות של המח' לחינוך וקידום בריאות, סרטון במרשם אישי ולומדות ייעודיות.

10-2.3.9-4 תהליך איזון הסוכרת ע"י אינסולין

כללי

- מומלץ להתחיל במינונים נמוכים יחסית של אינסולין ולעלות בהדרגה כל מספר ימים תוך ניטור ערכי הגלוקוז עד השגת היעדים. אין הגבלה במינון האינסולין בו ניתן לטפל. במקרים בהם מנת האינסולין להזרקה גבוהה (לדוגמא 50 – יחידות ומעלה) כדאי לבחון אפשרות תוספת תרופה שעדין לא נמצאת בטיפול, שבאמצעותה ניתן יהיה להפחית במינון האינסולין

כגון: SGLT2 inhibitors, GLP-1, DPP-4 inhibitors, Metformin

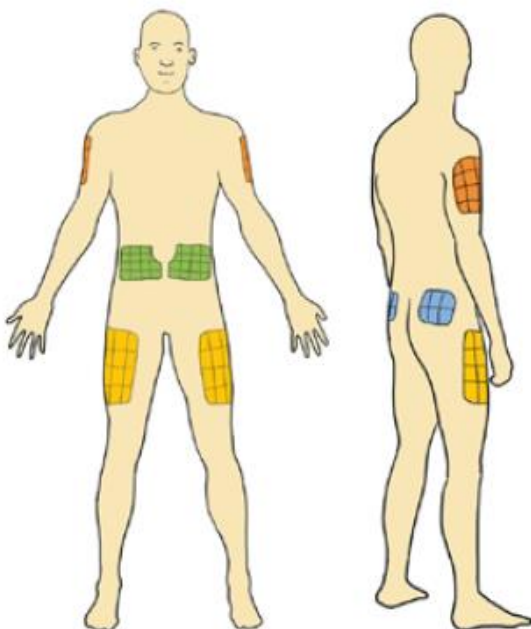
או פיוגליטזון לעיתים טיפול במשאבת אינסולין מאפשר הפחתת צריכה האינסולין.

- בהוספה של Basal Insulin לטיפול קיים, ניתן להמשיך אך יש לבדוק נחיצות ומינון של כל תרופה.
- יש לבדוק האם ניתן להפסיק/להפחית מינון של תרופות ממשפחת Sulfonylurea כגון Amaryl®, Glibetic® וכו (מחשש להיפוגליקמיה או בגלל חוסר יעילות).
- יש לעקוב בקפידה האם להמשיך בתרופות ממשפחת ה TZD - (Pioglitazone) מחשש לאגירת נוזלים.
- מומלץ להמשיך במתן Metformin .

- אין לערבב באותו מזרק Long Acting Insulin Analogue עם סוגים אחרים של אינסולין (פרט למקרים של תערובות מסחריות מוכנות מראש).
- במקרה של אי השגת איזון, מומלץ להפנות את המטופל למרפאת סוכרת.

אופן הזרקת אינסולין

- הזרקת אינסולין מתבצעת בדרך כלל על ידי המטופל עצמו, לאחר הדרכת אחות.
- האינסולין ניתן בזריקה לשכבה תת-עורית (Subcutaneous).
- מומלץ להשתמש במזרק עט שהנו נוח לבחירת המינון הדרוש, בפרט כאשר



- קיימות מגבלות כגון ראייה לקויה ורעד בידיים. בנוסף, קיים מזרק אינסולין רגיל בו נדרשת מיומנות לאופן שאיבת האינסולין.
- אין לשאוב אינסולין מעט הזרקת Humalog מסוג Toujeo® U-200 ואינסולין מסוג בשל הבדלי הריכוזים).
- המחטים המועדפות להזרקת אינסולין הן באורך 4-6 מ"מ ובקוטר 31G
- מקומות ההזרקת המומלצים: משני צדי הבטן, רחוק מאזור הטבור, רבע צידי עליון של הירך, שליש עליון חיצוני של הזרוע ורבע חיצוני עליון של העכוז. חשוב לבצע סבב במקומות ההזרקת.
- יש להחליף מחט עם כל הזרקת ולהזריק
- יש להמתין 5-10 שניות לפני שליפת המחט.

גורמים המשפיעים על ספיגת האינסולין

- אזור ההזרקה, טמפרטורה, כמות מוזרקת, פעילות גופנית והימצאות Lipodystrophy.
- רצוי להימנע מהזרקה לאיבר פעיל לפני פעילות גופנית, כמו הזרקה לרגליים לפני הליכה.
- טכניקות הזרקה מפורטות בחוברת הדרכה ובאתר הכללית.

דגשים

- Basal Insulin כגון Lantus®, Basaglar®, Levemir® מומלץ להזריק במועד קבוע עד שעה לפני או אחרי המועד הקבוע.
- באינסולין Toujeo® קיימת גמישות של מספר שעות סביב המועד הקבוע.
- אינסולין Tregludec® ניתן פעם אחת ביום ללא חשיבות לשעה אך לצרכי השגרה כדאי להמליץ על זמן קבוע.

10-2.3.9-5 התחלת הטיפול באינסולין

דפוסים עיקריים למתן אינסולין

1. Basal Insulin אינסולין מסוג Long Acting Insulin Analogue - ייתן לרוב כתוספת לטיפול הקיים. זוהי הצורה הנפוצה ביותר להתחלת אינסולין. צורה זו של טיפול מספקת רמה אחידה למדי של אינסולין בשעות היום והלילה. Basal Insulin מדכא ייצור גלוקוז בכבד בלילה ובין הארוחות.
 2. שילוב של Basal Insulin ו GLP-1 RA עדיף על תוספת אינסולין קצר טווח ל Basal Insulin.
 3. Multiple Daily Insulin Injections (MDI) - שילוב Basal Insulin עם זריקה אחת או יותר של short acting insulin/rapid analog לפני הארוחות. טיפול זה ניתן כאשר ניתן להגיע ליעדי האיזון באמצעות דפוסי הטיפול המפורטים בסעיפים הקודמים או כאשר יש צורך בגמישות מרבית של אורח חיים מבחינת ארוחות, פעילות גופנית וכדומה.
 4. Premixed Insulin - תערובות קבועה המכילה שילוב של 2 סוגי אינסולין בעלי טווח פעילות שונה, כדוגמת NovoMix® 30, Humalog® Mix 25. שיטה זו יכולה לפשט טיפול, אך מגבילה גמישות מבחינת אורח חיים.
- א. **מתן Basal Insulin** - תוספת Basal Insulin היא הצורה המקובלת ביותר להתחלת טיפול באינסולין. היא גורמת לעלייה מתונה במשקל ומתאימה במיוחד למטופלים עם ערכי גלוקוז גבוהים בצום Basal Insulin. ניתן ללא קשר לארוחות. התחלת הטיפול באינסולין נעשית לרוב בשימוש של Long Acting Insulin. ההיתן לרוב פעם ביום.
- טיפול ב Intermediate Insulin - כגון: Humulin N®, Insulatard® - נמצא פחות בשימוש וניתן פעם או פעמים ביום.
- מינון התחלתי וטיטרציה:
- מינון התחלתי 0.1-0.2 יח/ק"ג או 8-12 יח' ליום.
- טיטרציה תיעשה עד השגת ערך המטרה של גלוקוז בצום, ללא אירועי היפוגליקמיה וללא קשר למועד ההזרקה של האינסולין. הטיטרציה תבוצע באופן הדרגתי ובהתאם לצרכי המטופל. בטיפול ב Basaglar® -

Lantus®/ Levemir® תבוצע עליה במינון של כ 2-3 יח' פעם ב 2-4 - ימים. בטיפול ב Tregludec®/ Toujeo® - העלייה תבוצע לאחר כ 3-4 - ימים. אם ערכי הגלוקוז בבוקר בצום מעל 200 מ"ג' % ניתן להעלות במינון של כ 4 יח' בכל פעם. אם ערכי הגלוקוז בצום מתחת ליעד או מופיעים אירועי היפוגליקמיה, כדאי להפחית ב 2-4 יח' אינסולין ולשקול הפחתה או הפסקה של תרופות מסוג SU. כדאי לשלב כאן טבלת ערכים להוספה או שמירה או הפחתת מינון, למשל:

קטן מ – 80 – להוריד 3 יחידות

– 80-100 להמשיך במינון הקיים

מעל – 110 להוסיף 3 יחידות או יותר, כל 3 ימים

ב. **שילוב טיפול ב GLP-1 RA / Basal Insulin** - במידה ויעדי האיזון אינם מושגים באמצעות Basal Insulin, יש יתרון להוספת GLP-1 RA במרבית המטופלים. שילוב זה מאפשר השגת יעדי איזון גלוקוז עם פחות עלייה במשקל ופחות אירועי היפוגליקמיה.

בהוספת טיפול ב GLP-1 RA - מקובל להפחית את מינון האינסולין ב- 20% במידה וה HbA1c - הינו מתחת ל 8%. ניתן להעלות במינון האינסולין בהמשך, לפי הצורך. לשילוב הטיפול של GLP-1 i Basal Insulin - ניתנת להוסיף תכשיר פומי כגון SGLT2 inhibitors לפני תוספת אינסולין לטווח קצר.

תערובות מוכנות של GLP-1 RA ואינסולין Pre Mixed Fixed Combination :

קיימים בשוק שני תכשירים המכילים תערובות מוכנות Suliqua i: Xultophy - יתרון של תערובות אלו הוא בכך שהן מאפשרות איזון גליקמי תוך מיעוט אירועי היפוגליקמיה ולרוב ללא עליה במשקל. הטיפול בתכשירים אלו קל לביצוע על ידי זריקה יומית אחת בלבד והם מיועדים למטופלים עם המוגלובין A1c גבוה משמעותית מעל היעד. להשגת היעד יש לבצע טיטרציה ולהגיע ליעד האיזון שנקבע עם המטופל.

מינון התחלתי וטיטרציה:

המינון למטופל נרשם בצעדי מנה) מינון של החברה עבור תכשירים משולבים. (כל צעד מנה מקביל ליחידה אחת של אינסולין ותוספת מתאימה של GLP-1 RA. ההסבר הזה מאד לא ברור לי ואני חושש שגם לאחרים. אני מציע לתת דוגמה ספציפית: מתחילים עם X יחידות ועולים ב Y יחידות לפי הצורך כל Z ימים.

● Suliqua - עטי הזרקה בשני חוזקים שונים:

1. **Suliqua 100/50** - עט הזרקה (עט כתום) מכיל תערובת ביחס של 1:2 בין מרכיב האינסולין לנטוס ל Lixisenatide - לדוגמא 10 צעדי מנה מכילים 10 יח' של לנטוס ו 5 - מק"ג של Lixisenatide. העט מאפשר הזרקה יומית של מינונים הנעים בין 10-40 צעדי מנה.
2. **Suliqua 100/33** - עט הזרקה (עט ירוק) המכיל תערובת ביחס של 1:3 בין מרכיב האינסולין לנטוס ל Lixisenatide לדוגמא 60 צעדי מנה מכילים 60 יח' של לנטוס ו 20 - מק"ג של Lixisenatide. העט מאפשר הזרקה יומית של מינונים הנעים בין 30-60 צעדי מנה.

3. **Suliqua 100/50** - מתאים למטופלים נאיביים לאינסולין או כאלו המשתמשים במינונים נמוכים של אינסולין עד 30 יח'. למטופלים נאיביים לאינסולין יש להתחיל טיפול במינון של 10 צעדי מנה ולבצע טיטרציה לפי ערכי גלוקוז בצום. למטופלים שקיבלו אינסולין במינון של 20-30 יח' להתחיל (Suliqua 100/50) ב-20 צעדי מנה ולבצע טיטרציה.

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

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

• **Xultophy** - קיים בעט הזרקה לפי יחס של 10 יח' טרגלודק ל-0.36 מ"ג של ויקטוזה. תחילת הטיפול – במטופלים נאיביים לאינסולין ב-10 צעדי מנה -במטופלים המטופלים ב-GLP-1 RA ב-16 צעדי מנה -במטופלים באינסולין בזאלי ב-16 צעדי מנה. טיטרציה - מתבצעת ליעד של ערך גלוקוז בצום. אם ערכי הגלוקוז בצום מעל היעד, לעלות פעם בשבוע ב-2 צעדי מנה. אם ערך הגלוקוז הגיע ליעד, לא יבוצע שינוי במינון. אם ערך הגלוקוז מתחת ליעד, יש להפחית ב-2 צעדי מנה. המנה היומית המרבית הינה 50 צעדי מנה. רצוי כי ההזרקה תתבצע באותה השעה ביום.

ג. **Multiple Daily Insulin Injections (MDI)** - שיטת הטיפול MDI הנקראת גם שיטת Basal Bolus מתבססת על חיקוי טוב יותר של תהליכי ההפרשה הפיזיולוגית של אינסולין ומאפשרת גמישות מרבית באורח חיים. בשיטה זו, ניתן טיפול ב-Basal Insulin - ובנוסף טיפול באינסולין Short Acting Insulin/Rapid Analogue בסמוך לארוחות. מתן Basal Insulin בשילוב של זריקה אחת בלבד נקראת שיטת Basal Plus.

דגשים:

- שיטת ה-MDI - מחייבת ניטור תכוף של ערכי הגלוקוז.
- רצוי שהמטופל מ-MDI - ימצא במעקב מרפאת סוכרת.
- אינסולין קצר טווח – (Regular) מומלץ להזריק 20-30 דקות לפני הארוחה.
- אנלוגים מהירים קצרים – (Short Acting Insulin Analogues) מומלץ להזריק 10-15 דקות לפני הארוחה.

ד. **Premixed Insulin** - תערובות מוכנות המכילות שילוב של שני סוגי אינסולין בעלי טווח פעולה שונה, טווח קצר וטווח בינוני, ביחסים משתנים:
 • שילובים של אינסולין בעל טווח פעילות בינוני עם אינסולין בעל טווח פעילות קצר (Regular + NPH) כדוגמת 30 Mixtard®.

● **שילובים מוכנים של אינסולין בעלי טווח בינוני עם אנלוגים קצרי טווח, NovoMix® 70,**

NovoMix® 50, NovoMix® 30, Humalog® Mix 50, Humalog® Mix 25.

את אחוז האינסולין קצר הטווח שבתערובת.

מקובל להתחיל טיפול בתערובת אינסולין בשתי זריקות ביום, בוקר וערב. ניתן להוסיף זריקה שלישית של אינסולין אנלוג מהיר או של תערובת לפי הצורך גם בצהרים. ניתן להתחיל גם בזריקה אחת ביום ולעלות במינון או במספר ההזרקות בהתאם לניטור ערכי הגלוקוז.

מינון התחלתי וטיטריה:

מינון יומי התחלתי 0.3-0.5 יח"/ק"ג ליום מחולק לשני שליש בבוקר ושליש בערב, או חצי בבוקר וחצי בערב, או 12 יחידות המחולקות ל 6 יח' בבוקר ו 6 יח' בערב. טיטריה הדרגתית עד להגעה לערכי היעד של ערכי הגלוקוז בצום לפני ולאחר הארוחות.

העלייה במינון תהיה בדרך כלל ב 2-4 יח' לזריקה בהתאם לצורך.

דגשים:

- תערובות אינסולין אלו ניתנות 10-30 דקות לפני האוכל בהתאם לסוג האינסולין הקצר שבתערובת.
- יש לזכור לערבב בעדינות את התרחיף לפני כל הזרקה.
- צורת טיפול זו מאפשרת הפחתה במספר הזריקות ובסיכון לבלבול בין סוגי העטים. יחד עם זאת, אינה מתאימה לאנשים שמנהלים אורח חיים לא קבוע מבחינת זמני הארוחה, כמות והרכב המזון, ופעילות גופנית.

10-2.3.9-6 טיפול במשאבת אינסולין

המשאבה הינה מכשיר קטן המזליף אינסולין במשך 24 שעות ומחקה דפוסי הפרשה פיזיולוגית של האינסולין. האינסולין מוזלף לשכבה התת עורית. המשאבה מופעלת על ידי מחשב השולט במדויק בכמויות האינסולין המוזרמות על פי תכנית אישית. קיימות משאבות אינסולין עם ובלי צינורית. סוג האינסולין בשימוש בהזלפה על ידי משאבות הוא טווח קצר/אנלוג מהיר. סוגי האינסולין המאושרים לשימוש במשאבות הינם: Novorapid®, Humalog®, Actrapid®, Humulin R®.

בשני אופנים:

- קצב בזאלי או בסיסי (מתוכנן מראש, הקובע את רמת האינסולין לכל היממה ומיועד לשמור על ערכי הגלוקוז בין הארוחות ובזמן השינה).
- בולוס – תוספת של אינסולין המיועד על פי רוב לטיפול בשני מצבים עיקריים: בעת צריכת מזון ולצורך תיקון ערכי גלוקוז מוגברים. התאמת המינונים) באזל ובולוס (נקבעת ע"י צוות המטפל במרפאת סוכרת עפ"י תכנית אישית מותאמת לצרכי המטופל, אורח חייו והשינויים הדרושים במהלך היממה. מטופל בעל משאבת אינסולין ימצא במעקב במרפאת סוכרת בעלת ניסיון בתחום זה. ניתן להפנות מטופלים לסרטון ולתת להם חוברות הדרכה של היחידה לחינוך וקידום בריאות.

פרק 11 – מצבים מיוחדים – בחירת טיפול מועדף בהתאם למצבים קליניים



התייחסות למצבים רפואיים שונים
תאפשר טיפול מתאים ובטוח
מומלץ לעלות נושא הריון עם כל
מטופלות בגיל פוריות

הפרק שלהלן מתאר מצבים שכיחים הדורשים התייחסות מיוחדת והתאמת טיפול בסוכרת.

11-1 מטופלים עם סוכרת הסובלים מעודף משקל/השמנה

- יש חשיבות לבחירת תרופות אשר אינן גורמות לעליה במשקל המחמירה תנגודת לאינסולין. אירועי היפוגליקמיה מרובים עלולים להוביל לעליה במשקל ולכן מומלץ לבחור בטיפול תרופתי בעל סיכון נמוך להיפוגליקמיה.
- תרופות אשר אינן גורמות לעליה במשקל: Metformin, DPP-4 inhibitors, Acarbose
- תרופות המסייעות לירידה במשקל GLP-1 RA, SGLT2-inhibitors: בנוסף אפשר לשקול שימוש בתרופות המסייעות לירידה במשקל שאינן מיועדות ספציפית לטיפול בסוכרת (ראה פרק 3) ובחולי סוכרת עם BMI (Body Mass Index) מעל 35 ק"ג למטר² יש מקום לשקול ניתוח בריאטרי. ניתוחים בריאטריים יכולים לשפר איזון מטבולי של המטופלים בנוסף להפחתת משקל.
- טיפול רב צוותי ומעקב לאורך שנים מסייע להצלחת הטיפול.

11-2 מטופלים עם סוכרת הסובלים מפגיעה کلیתית

- במטופלים עם סוכרת הסובלים מפגיעה כליתית Chronic Kidney Disease דרגה 3 ויותר ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) יש לוודא התאמת שימוש/מינון התרופות.
- $eGFR$ הינו מדד מחושב הנחשב אמין בטווח שבין $30-60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
- מומלץ להתאים מינון טיפול ב Metformin לפי $eGFR$. יש להפסיק את הטיפול ב Metformin במידה $eGFR$ נמוך מ-30.
- לעתים קיימת שונות בין התכשירים בקבוצה פרמקולוגית אחת. לדוגמא:

- תרופות המגרות להפרשת אינסולין – מומלץ להעדיף תכשירים קצרי טווח (כגון Glipizide, Repaglinide ולהימנע מתכשירים בעלי פעילות ארוכה כגון Glibenclamide, Glimepiride עקב סיכון מוגבר לאירועי היפוגליקמיה.
- תרופות מקבוצת Linagliptin–DPP-4 inhibitors אינה דורשת התאמת מינון באי ספיקת כליות. בתכשירים אחרים מקבוצה זו, ניתן להשתמש עד אי ספיקת כליות סופנית, אך יש להפחית מינון על פי פינוי כלייתי והוראות היצרן.
- תרופות מקבוצת GLP-1RA – Exenatide, Lixisenatide יש להשתמש בזהירות כאשר eGFR נמוך מ 50 והטיפול אינו מומלץ כאשר eGFR נמוך מ 30. Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide אינן דורשות התאמת מינון באי ספיקת כליות, שימוש אינו מומלץ כאשר eGFR נמוך מ 15.
- בטיפול באינסולין מומלץ מעקב צמוד והפחתת מינון באי ספיקת כליות מתקדמת בהתאם לצורך.

11-3 מטופלים עם סוכרת הסובלים ממחלת לב איסכמית

מרבית התרופות שאושרו לשימוש בעשור האחרון ע"י ה-FDA - נבדקו ונמצאו בטוחות לשימוש מבחינת סיכון למחלת לב איסכמית. בקבוצת ה-SGLT2 inhibitors ובקבוצת GLP-1RA הודגם יתרון קרדיווסקולרי. בקבוצת SGLT2 inhibitors- הודגמה בנוסף האטה של התדרדרות כלייתית והפחתת אשפוזים על רקע אי ספיקת לב. היפוגליקמיה הינה גורם סיכון לאירועים קרדיווסקולריים ולתמותה ולכן יש לבחור תרופות ותוכנית טיפול בהם הסיכון להיפוגליקמיה נמוך.

- תכשירים עם סיכון נמוך להיפוגליקמיה: Metformin, SGLT2i, GLP-1RA, DPP4i, Acarbose, Pioglitazone
 - תכשירים עם סיכון מוגבר להיפוגליקמיה: Sulfonylurea, Insulin
- אינסולין לבד או בשילוב עם GLP-1RA

11-4 מטופלים עם סוכרת הסובלים מאי ספיקת לב

רב התכשירים מתאימים למטופלים עם אי ספיקת לב ולא מחייבים התאמת מינון. במטופלים עם אי ספיקת לב סימפטומטית מומלץ להימנע משימוש בתכשירים מקבוצת PPAR – Gama (Pioglitazone). תיתכן עליה בשכיחות אשפוזים עם Saxagliptin (אזהרת FDA). לאור הדגמת הפחתת אשפוזים על רקע אי ספיקת לב בטיפול ב Empagliflozin ובטיפול ב Dapagliflozin מומלץ לשקול הוספת תכשיר ממשפחה זו במטופלים עם אי ספיקת לב ללא התוויות נגד. יש להימנע מאירועי היפוגליקמיה ולהתאים יעדי איזון גליקמי.

11-5 מטופלים עם סוכרת הסובלים מאי ספיקת כבד

ברב המקרים הפרעה בתפקודי כבד אינה מחייבת שינוי מינון או הימנעות מטיפול. במטופלים עם עליה באנזימי כבד פי 3 ומעלה יש לשקול מעבר לטיפול המבוסס על אינסולין.

11-6 מטופלים עם סוכרת הסובלים מדיכאון ומהפרעות נפשיות אחרות

סוכרת ודיכאון נוטים להופיע ככפל תחלואה. קיימת שכיחות דיכאון גבוהה בקרב מטופלים עם סוכרת ושכיחות סוכרת גבוהה פי 2-4 בקרב מטופלים עם דיכאון. למטופלים עם סוכרת הסובלים מדיכאון סיכון גבוה לתמותה פי 1.5 ולסיבוכי סוכרת. הפרעות נפשיות נוספות כגון סכיזופרניה ומחלה ב' פולארית והטיפול התרופתי בהן (תרופות אנטי פסיכוטיות רבות וחלק מהתרופות נוגדות הדיכאון בפרט Mirtazapine ו Paroxetine) מגבירים שכיחות של השמנה, דיסליפידמיה וסוכרת. מומלץ לבצע ניטור תקופתי יזום, פעם בשלוש שנים, לאיתור מוקדם של סוכרת במטופלים הסובלים מדיכאון ומהפרעות נפשיות אחרות. הפרעות נפשיות בקרב מטופלים עם סוכרת עלולות לגרום לקושי בהיצמדות להמלצות הטיפוליות. גיוס אדם קרוב או מטפל עיקרי (Significant other), הדרכתו ומעקב תדיר, חשובים במיוחד במטופלים אלה. מומלץ לבחור בתוכנית טיפול פשוטה, תוך מתן עדיפות לטיפול שלא גורם לעליה במשקל ושהוא בעל סיכון היפוגליקמי נמוך.

11-7 מטופלים עם סוכרת בני 75 ומעלה

מטופלים בני 75 ומעלה אינם אוכלוסייה אחידה. מצב בריאות כללי, תוחלת חיים, קיום מוגבלות פיזית ו/או קוגניטיבית, הסיכון להדרדרות תפקודית, והעדפות המטופל, ישפיעו על קביעת יעדי האיזון האישיים. יחד עם זאת, גיל מבוגר מהווה אינדיקציה להגמשת יעדי האיזון המלווה בבחירת טיפול פחות אינטנסיבי ויותר זהיר, מתן עדיפות לתרופות עם סיכון נמוך להיפוגליקמיה, תרופות עם משך פעולה קצר והימנעות מתוכנית טיפולית מורכבת. בבחירת הטיפול יש להתחשב במאפיינים ייחודיים שכיחים למטופלים עם סוכרת בני 75 ומעלה:

- רגישות יתר להיפוגליקמיה בגין ירידה במודעות לתופעה בחלק מהמקרים וגם בגלל תגובה מאוחרת ואיטית יותר של גלוקגון.
- שכיחות יתר של ירידה בתפקודי כליות. לכן מומלץ להעריך נוכחות אפשרית של פגיעה כליתית ולהתאים את הטיפול התרופתי במידת הצורך.
- ריבוי תרופות ושכיחות יתר של ירידה קוגניטיבית – סיכון גבוה לטעויות בטיפול. חשוב להיעזר במטפל עיקרי נוסף.

11-8 נשים עם סוכרת הריון

איזון גליקמי קפדני לפני ההריון ובמהלך ההריון עשוי לשפר את תוצאי ההריון. קיימת חשיבות להכנה נאותה של נשים עם סוכרת לפני כניסתן להריון. לכן יש לשאול ולדבר על נושא הריון בכל מפגש עם מטופלות בגיל הפוריות. על מנת להגיע לרמת איזון מיטבית של נשים הזקוקות לטיפול באינסולין לקראת הריון ובמהלך ההריון ואושר שימוש במשאבת אינסולין ומד גלוקוז רציף בהתוויות מסוימות. אינסולין מסוג Novorapid® I Levemir® - נבדקו ואושרו לשימוש במהלך הריון. מומלץ להפנות מטופלות לקראת ובמהלך ההריון למרפאת הריון בסיכון או למרפאה ייעודית.

פרק 12 - טכנולוגיות בטיפול בסוכרת



ניטור ערכי גלוקוז תורם לאיזון במטופלים עם סוכרת מסוג 1 ובמטופלים עם סוכרת מסוג 2 המטופלים בעיקר באינסולין.

ניטור ערכי גלוקוז במטופלים עם סוכרת 2 מסייע להבנת השפעת אורח חיים ותרופות

מד גלוקוז רציף מאפשר קבלת מידע מדויק ומלא על איזון הסוכרת ויכול להפחית אירועי היפוגליקמיה

ניטור עצמי מיועד לשקף למטופל ולצוות המטפל את ערכי הגלוקוז במהלך היממה ואת השפעת הטיפול. הניטור מהווה כלי חשוב למטפל ולמטופל להתאמת הטיפול התרופתי. עבור המטופל, הניטור העצמי מהווה כלי לניהול מחלתו ואורחות חייו באמצעות זיהוי השפעות של מזונות שונים, פעילות גופנית, מצבי עקה, מצבי קיצון על ערכי גלוקוז המחייבים התערבות. מומלץ להדריך את המטופל להביא לביקור רפואי רישום של ניטור עצמי של ערכי הגלוקוז ואת מד הגלוקוז ולהדריך על התאמת הטיפול בהתאם לניטור.

מד גלוקוז (גלוקומטר):

מכשיר המשמש את המטופל למדידת רמת הגלוקוז בדם. מכשירים אלו מסייעים לשפר את איזון הגלוקוז בעיקר מטופלים עם סוכרת מסוג 1 ומטופלים עם סוכרת מסוג 2 המזריקים אינסולין. במטופלים עם סוכרת מסוג 2 ללא טיפול עם פוטנציאל להיפוגליקמיה, השימוש בעיקר לבדוק תגובה לשינוי באורח חיים (תזונה, פעילות גופנית). מאמץ גופני, לרבות פעילות מאומצת המבוצעת במשק הבית, מעלה רגישות לאינסולין ומוריד ערכי גלוקוז גם שעות אחרי הפעילות. מטופלים העוסקים בפעילות גופנית יודרכו לבצע ניטור של ערכי גלוקוז כאשר הם נוטלים תרופות שעלולות לגרום להיפוגליקמיה. מטופלים בתכשיר מקבוצת Sulfonylurea ומקבוצת Meglitinide – מומלץ לבדוק ערכי גלוקוז, מעת לעת, בעיקר לפני ארוחות או בכל הרגשה יוצאת דופן, כדי לזהות אירועי היפוגליקמיה.

תוצאות המדידות נשמרות במכשיר וניתן לפרוק את הנתונים לתוכנות השונות ולקבל מידע מהימן לגבי מדידות הגלוקוז. בכל ביקור יש לבדוק נכונות תאריך ושעה בכל מכשיר. ביצוע מדידות גלוקוז ביתיות מומלץ בנסיבות הבאות:

- מטופלים המזריקים אינסולין: מטופלים בשיטת Basal Bolus או ע"י משאבת אינסולין יבצעו ניטור ערכי גלוקוז בתדירות גבוהה. הניטור יבוצע לכל הפחות בצום ולפני לפני הזרקת בולוס לקביעת כמות האינסולין. מטופלים ב-Basal Insulin ינטרו רמת גלוקוז

בדם בצום. בתחילת הטיפול מומלץ ניטור יומי ולאחר הגעה ליעד - בתדירות של אחת לכמה ימים.

- הערכת התגובה לשינוי טיפול תרופתי או באורח החיים. מטופלים המבצעים שינוי בטיפול תרופתי יודרכו להגביר באופן זמני את תדירות הניטור.
- למידת התגובה למאכלים שונים (ביצוע מדידת גלוקוז לפני ושעתיים לאחר תחילת הארוחה)
- איתור היפוגליקמיות, כולל היפוגליקמיות ליליות
- בזמן היפוגליקמיה ולאחריה - להערכת אופן תיקון ההיפוגליקמיה (כלל ה 15)
- בזמן מחלה חריפה
- לפני ואחרי פעילות גופנית (במטופלים באינסולין או תרופות היפוגליקמיות)
- לפני פעולות הדורשות ריכוז גבוה (כגון נהיגה) במטופלים באינסולין או בתרופות היפוגליקמיות הערכת פערים וכיוול של מכשירי ניטור רציף
- סוכרת הריון

בקופה קיימים כיום (2018-2019) מספר מדי סוכר בשימוש (פריסטייל, אקו צק, קונטור וכן גם i-care המיועד לכבדי ראייה). בהתאם לנהלי הכללית ככלל, מטופלים שאינם מזריקים אינסולין זכאים לרכוש חבילה אחת של מקלוני בדיקה (סטריפים) (50 סטריפים) למשך 3 חודשים ומטופלים המזריקים אינסולין זכאים לחבילה לחודש. בהתאם להמלצת הרופא המטפל ניתן לבקש אישור לכמות גדולה יותר מותאמת לנסיבות הכתובות מעלה.

יש להקפיד על ביצוע נכון של מדידת הגלוקוז כולל שטיפת ידיים לפני או חיטוי באלכוהול וייבוש הידיים, החלפת הדוקרן, התאמת עומק המחט וביצוע דקירה בחלק הצדדי של האצבע (להפחתת הכאב)

מד גלוקוז רציף: זהו מד גלוקוז המודד את רמת הגלוקוז בנוזל הבין תאי באופן רציף. מדי גלוקוז רציף מאושרים לשימוש במטופלים עם סוכרת מסוג 1 בלבד לפי ההתוויות הקבועות בסל. יחד עם זאת בשנים האחרונות ישנו שימוש עולה בטכנולוגיה זו גם במטופלים עם סוכרת מסוג 2 ובפרט במכשיר הפריסטייל ליברה השייך ל Flash technology. מדידת הגלוקוז מתבצעת על ידי חיישן הבודק גלוקוז מהנוזל הבין תאי, ומשקפת את ערך הגלוקוז בדם מספר דקות לפני כן, לכן התוצאה המתקבלת אינה שווה למדידת הגלוקוז בדם באותו רגע.

מד גלוקוז רציף נותן תמונה מלאה יותר של הפרופיל היומי של המטופל ומסייע בקבלת החלטות טיפוליות

קישורית לסל השירותים מד סוכר רציף

<http://sefernet.clalit.org.il/SeferNet/Public/ZoomSalService.aspx?ServiceCode=71092&Index=1&SearchId=3d89a556-648f-4c70-8bb2-aa6e2a0add99&spi=0&tab=1>

משאבת אינסולין:

מכשיר המשמש להזלפת אינסולין באופן רציף לשכבה תת עורית, משאבות האינסולין מהוות תחליף לטיפול המקובל של באזל בולוס אצל המטופלים המתאימים. ההתוויה לשימוש במכשירים אלו בסוכרת מסוג 2 היא למטופלים אשר צורכים כמות של אינסולין גבוהה מ 1 יח/ק"ג ממשקל הגוף. מטרת השימוש במשאבת האינסולין היא לחקות בצורה טובה יותר את ההפרשה

הפיזיולוגית של האינסולין באופן רציף (באזל) ובתגובה לארוחות (בולוס) ולסייע באיזון הגלוקוז בדם.

סוג האינסולין במשאבות האינסולין הינו אינסולין קצר טווח

(Regular/Rapid insulin). אינסולינים המומלצים לשימוש הם נובורפיד® Novorapid או הומלוג®

Humalog® או Actrapid®.

בניגוד לאינסולין ארוך טווח המוזרק פעם ביום ונספג לאיטו, בעזרת משאבת האינסולין ניתן לקבוע מראש את קצב ההזלפה למקטעי זמן שונים של היום. בנוסף, המטופל יכול לשנות בעצמו את הקצב באופן זמני בהתאם לצרכיו (כגון הפחתה בזמן פעילות גופנית או הוספה בזמן מחלה). מתן תוספת אינסולין בצורת בולוס דרך המשאבה חוסך את הצורך בהזרקה על ידי עט/מזרק של אינסולין קצר טווח. במשאבות האינסולין קיימים מחשבוני חכמים המסייעים בחישוב כמות האינסולין שיש להזריק על פי תכנית אישית בהתאם לרמת הגלוקוז וכמות הפחמימות. חישוב זה נעשה בעזרת פקטורים הנקבעים על ידי הצוות הרפואי. ניתן להגדיל את כמות הבולוסים היומית במידת הצורך אצל מטופלים אשר אוכלים ארוחות ביניים המכילות פחמימות וגורמות לרוב עליות גלוקוז לא נשלטות. את נתוני המשאבה ניתן לפרוק לתוכנה ייעודית לפי סוג המשאבה במרפאות הסוכרת.

טיפול במשאבת אינסולין עשוי להתאים למטופלים:

- בעלי מוטיבציה גבוהה לשיפור האיזון שיהיו מוכנים לבצע ניטור עצמי מספר פעמים ביום, ללמוד ספירת פחמימות וחישוב כמויות המזון ולהגיע למעקב תכוף מהרגיל במרפאה בעיקר בחודשים הראשונים לטיפול.
- מטופלים שאינם מאוזנים, המקבלים למעלה מיחידה אחת של אינסולין לכל 1 ק"ג משקל גוף ביממה.
- שאינם מגיעים ליעדי האיזון המומלצים באמצעות טיפול אינטנסיבי של 4 זריקות אינסולין ביום MDI
- הסובלים מתופעת השחר (עלייה ברמת הגלוקוז המתרחשת לפנות בוקר) ו/או היפוגליקמיה לא מודעת ו/או היפוגליקמיות מרובות.
- שבמסגרת העבודה עובדים במשמרות ו/או מרבים בנסיעות ארוכות.

בכללית יש מספר סוגי משאבות אינסולין וניתן לחלקם למשאבות עם צינורית או משאבות PATCH. המשאבות המאושרות כיום (2019) לשימוש במטופלים עם סוכרת מסוג 2 הן משאבות צינורית של חברת מדטרוניק ואקו צ'ק. יש להחליף את הסט אחת ל 2-3 ימים

קישורית לסל השירותים למשאבת אינסולין (סעיף 1 בקוד)

<http://sefernet.clalit.org.il/SeferNet/Public/ZoomSalService.aspx?ServiceCode=71058&Index=0&SearchId=a7bff343-0d96-4525-a36c-b8c96690eec9&spi=0&tab=1>

היתרונות בשימוש במשאבה כוללים:

- שיפור באיזון הגלוקוז
- שיפור באיכות החיים עם מתן גמישות על ידי התאמה טובה יותר של מינון האינסולין לתזונה ופעילות גופנית
- מתן בולוסים בצורות שונות (מייד, משולב, מוארך ומפוצל)

- מניעת הצורך בהזרקות מרובות
- צריכה מופחתת של אינסולין
- ירידה בסיכון להיפוגליקמיה
- מתן מידע אמין לגבי הזרקות אינסולין בפועל
- יכולת תקשורת עם סנסור (בדגמים מסוימים)

חסרונות השימוש במשאבה :

- תלות של 24 שעות ביממה במשאבה (לא מומלץ להתנתק מעבר לשעתיים)
 - תקלות טכניות אשר יכולות להוביל למצב של חסר אינסולין וחמצת מטבולית
 - סכנה לזיהום מקומי או רגישות מקומית
- ההחלטה על התאמת הטיפול עם משאבת אינסולין תיעשה על ידי הצוות הרפואי במרפאת סוכרת ותאושר ע"י אשר תועבר לאישור רופא (רצוי רופא סוכרת) שהוסמך לכך ע"י המחוז, בהתאם לנוהל של הכללית. בהתאם נהלי הכללית המשאבה תינתן למטופל לתקופת ניסיון של 3 חודשים אשר בסיומם יוחלט במרפאת הסוכרת על המשך טיפול. החיבור למשאבה יעשה לרוב במסגרת מרפאת הסוכרת ומומלץ כי קרוב משפחה/תומך טיפול יהיה נוכח בעת החיבור.

הכנת מטופל לקבלת המשאבה תיעשה במרפאת סוכרת, ותכלול:

- הדרכת המטופל לשימוש במשאבה.
- בניית תכנית טיפול, כולל תוכנית בזאלית והכנסת פרמטרים למחשבוני
- הכנה ללימוד ספירת פחמימות
- הסבר על חובה לנשיאת ציוד:
 - מכשיר למדידת גלוקוז.
 - שתייה ממותקת או טבליות סוכר.
 - סוללה ופרפרית רזרבית
 - מזרק או עט עם אינסולין מהיר.
 - כרטיס זיהוי לסוכרת.
- מספרי טלפון חשובים (רופא/אחות מרפאת סוכרת, מוקד שירות המשאבה)
- ערכת גלוקגון בעבודה ובבית (כולל מתן הדרכה לשוהים בקרבת המטופל)
- מתן מרשם לאינסולין ארוך טווח
- פרטי תוכנית משאבה ותוכנית חלופית למקרה של ניתוק מהמשאבה

טיפול בבעיות נפוצות:

בעת תקלה אפשר תמיד לחזור להזרקת אינסולין רגילה (יש לצייד את המטופל בתוכנית הזרקות חלופית בעת הרכבת המשאבה). מטופלים עם סוכרת מסוג 1 לא יכולים להיות ללא אינסולין זמן רב עקב סיכון לחמצת מטבולית. מניעה וטיפול בעור מגורה ודלקתי:

- 0 החלפת סט העירוי כל יומיים שלושה, בהתאם לרגישות העור.
- 0 חיטוי העור לפני החדרת הפרפרית
- 0 בדיקה שגרתית (מדי לילה לפני השינה) לאיתור אדמומיות או גירוי בעור באזור החיבור.
- 0 פנייה מידית לצוות המטפל במקרה של זיהום.

תקלה בתפעול המשאבה:

- מעבר לטיפול באינסולין עט או מזרק (לפי התכנית שבידי המטופל)
- פנייה למרפאת הסוכרת שאחראית על המעקב או למוקד הטלפוני של יצרן המשאבה.

תקלות טכניות:

א. המשאבה חדלה לפעול.

פתרון: יש לחזור להזרקת אינסולין רגילה (יש לצייד את המטופל בתוכנית הזרקות חלופית בעת הרכבת המשאבה)

ב. התרוקנות הסוללות (המשאבה מתריעה כאשר נותר בסוללות 10% מהכוח)
פתרון: על המטופל לשאת עמו תמיד סוללות חלופיות, ולשים לב להתרעות המעידות על התרוקנות הסוללות.

ג. חסימה במשאבה (בשעת חסימה, המשאבה מתריעה (No Delivery) - החסימה עלולה להתרחש מסיבות טכניות שונות

פתרונות:

1) ניתוק הצינורית מהגוף, מתן בולוס ובדיקת טפטוף האינסולין מהצינורית. במידה ואינסולין מטפטף מהצינורית בכמות סבירה ניתן להתחבר מחדש.

2) אם אינסולין לא מטפטף יש להחליף אינסולין ופרפרית ומקום חיבור לגוף

3) בדיקת דם לגלוקוז לוודא איזון.

4) יצירת קשר עם הצוות המטפל.

ד. היווצרות בועות אוויר בצינורית ובמזרק:

פיתרון: הקפדה על טכניקה נכונה בשעת המילוי. אם בכל זאת נוצרות בועות, יש לנתק את הצינורית ולתת בולוס מחוץ לגוף עד היעלמות כל הבועות.

ה. נזילת אינסולין באחד החיבורים בצינורית:

פיתרון: חיזוק החיבורים, אם הנזילה הנה מתחת לאספלנית (פלסטר) - יש להחליף את הפרפרית.

ו. יציאת הפרפרית ממקומה:

פיתרון: בדיקת דם לגלוקוז ובדיקת קטונים במידת הצורך

ז. כאבים, אודם והפרשה מוגלתית:

פיתרון: החלפת מקום החדרת הפרפרית ופנייה לצוות המטפל כדי לשקול טיפול אנטיביוטי.

ח. רגישות לסוג הפרפרית או האספלנית:

פיתרון: החלפת הפרפרית או האספלנית לסוג אחר או החלפת פרפרית בתדירות גבוהה יותר.

מדי גלוקוז רציף בשילוב עם משאבת אינסולין - קיימים היום מערכות המקשרות מדידות גלוקוז רציף עם מתן אינסולין דרך המשאבה והמאפשרות הפסקה זמנית של הזלפת אינסולין בעת אירוע של היפוגליקמיה. יש מערכות משולבות שמאפשרות מתן אינסולין על ידי המשאבה בהתאם למדידה רצופה של גלוקוז ללא התערבות המטופל לחישוב המינון.

מערכות של "לבלב מלאכותי" סייעו למטופלים עם סוכרת סוג 1 להעלות TIME IN RANGE, להפחית ארועי היפוגליקמיה ולשפר איזון גליקמי.

פרק 13 - סיבוכים חריפים



במטופלים שחוו היפוגליקמיה משנית לטיפול תרופתי בסוכרת נדרשת בחינה של הטיפול התרופתי ותזונתי ושל יעד האיזון הגליקמי כאשר יש חשש לארוע של היפוגליקמיה קלינית ואין אפשרות לבדיקת רמת הגלוקוז בדם, יש להתייחס כאילו אובחנה היפוגליקמיה ולטפל בהתאם

13-1 היפוגליקמיה

- היפוגליקמיה הנה סיבוך של הטיפול במטופלים עם סוכרת מסוג 2 אם כי פחות שכיחה מאשר במטופלים עם סוכרת מסוג 1. היפוגליקמיה נובעת מרמת אינסולין גבוהה מדי בזמן נתון, משנית לשימוש בתרופות מגרות הפרשות אינסולין כמו Sulfonylurea או שימוש באינסולין, בשילוב ירידה במנגנונים המעלים רמות הגלוקוז.
- הגדרה: ירידה ברמות גלוקוז בדם מתחת ל 70 מ"ג%, עם הופעת סימנים או תסמינים אופייניים המגיבים למתן פחמימות או בלעדיהם. לעתים, במיוחד בקרב קשישים, מופיעות במהלך ההיפוגליקמיה הפרעות בהתנהגות ותלונות לא אופייניות. חשד להיפוגליקמיה יכול להתעורר בעקבות תלונות החולה או סימנים אותם מזהה המטפל.
 - כאשר יש חשש להיפוגליקמיה, חשוב לוודא את האבחנה באמצעות בדיקת רמת הגלוקוז בדם. באופן מיידי. אם לא ניתן לבדוק את רמת הגלוקוז בדם, יש להתייחס כאילו אובחנה היפוגליקמיה.
 - חומרת היפוגליקמיה

טבלה מספר 19- סימפטומטולוגיה וסיווג דרגות חומרה של היפוגליקמיה.

היפוגליקמיה קלה	רעד, רעב, חרדה, הזעה, חיוורון, דפיקות לב חזקות ודופק מואץ. המטופל מסוגל לטפל בעצמו
היפוגליקמיה בינונית	כאב ראש כאב בטן, שינויי התנהגות, תוקפנות, טשטוש ראייה/כפולה, בלבול, ישנוניות, חולשה, קושי בדיבור, דופק מואץ, הרחבת אישונים, חיוורון והזעה. המטופל מסוגל לטפל בעצמו.
היפוגליקמיה קשה	איבוד הכרה והתכווצויות מקומיות או כלליות. המטופל זקוק לעזרה חיצונית לטיפול.

- גורמים המגבירים את הסיכון להופעת היפוגליקמיה
 1. צריכת אלכוהול, במיוחד ללא ארוחה מלווה.
 2. טיפול בתרופות מגרות הפרשת אינסולין או טיפול באינסולין
- דילוג על ארוחה בעת טיפול באינסולין או תרופות מגרות הפרשת אינסולין, במיוחד לאחר פעילות גופנית מאומצת. מומלץ לקחת תוספת פחמימות לפני פעילות גופנית מאומצת או להפחית את מנת האינסולין.
- הפסקת אכילה ע"י המטופל או הפחתת הצריכה במזון דרך הפה עקב מחלה
- הפסקת הזנה אנטרלית או פרנטרלית
- גיל מבוגר- עקב רגישות יתר להיפוגליקמיה בגין ירידה במודעות לתופעה בחלק מהמקרים וגם בגלל תגובה מאוחרת ואיטית יותר של גלוקגון. עקב שכיחות יתר של ירידה בתפקודי כליות. עקב ריבוי תרופות ושכיחות יתר של ירידה קוגניטיבית – סיכון גבוה לטעויות בטיפול.
- במצבים אלו מומלץ להשתמש בתרופות שאינן גורמות להיפוגליקמיה ולהתאים יעדי איזון אישיים.

1. אי ספיקה כלייתית או החמרה בתפקוד כלייתי
2. הפחתה במינון קורטיקוסטרואידים.
3. מעבר בין יחידות בבית חולים לאחר מתן של אינסולין מהיר פעולה

- טיפול בחולה בהכרה

מתן 15 גרם סוכר זמין, לחכות 15 דק' ולבדוק רמת הגלוקוז בדם. לחזור על אותה פעולה עם ערך גלוקוז עדיין מתחת ל 70 מ"ג%. אפשר להוסיף מזון עתיר פחמימות מורכבות שנספג לאט, כמו פרוסת לחם עם גבינה

מה שווה ערך ל 15 גרם סוכר זמין?

כוס נוזל המכיל 2-3 כפיות סוכר מומס במים

שלוש טבליות גלוקוז (כל טבלה מכיל 4 גר')

בקבוק גלוקוז המכיל 15 גר'

מומלץ להדריך מטופלים עם סוכרת, המקבלים תרופות בעלות פוטנציאל להיפוגליקמיה, לזהות סימני היפוגליקמיה ולהדריכם לטיפול נכון ולנשיאה של גלוקוז זמין.

למטופלים בסיכון גבוה להיפוגליקמיה משמעותית רמה 2 (מתחת ל-54 מ"ג%), ניתן להמליץ להצטייד במזרק גלוקגון בבית ובמקום עבודה, ולהדריך קרובים איך להשתמש בגלוקגון. היום תכשיר Glucagon Hypokit דורש הכנה לפני הזרקה, קיימים גם תכשירים אחרים שטרם מיובאים לארץ ומאפשרים שימוש על ידי המטופל.

במטופל עם גלוקוז הנמוך מ- 70 מ"ג% המטופל קבוע ב (Acarbose (Prandase®, Acrose), עלול להיות קושי בתיקון גלוקוז ע"י מתן סוכר או פחמימות מורכבות דרך הפה במטופל שכזה יש לטפל במתן גלוקוז. במטופלים אשר חוו אירוע היפוגליקמיה כתוצאה מטיפול תרופתי, נדרשת בחינה מחודשת מידית של הטיפול התרופתי והתזונתי ושל יעד האיזון הגליקמי.

13-2 היפרגליקמיה

הגדרה: עלייה חדה ברמות גלוקוז, מעבר לממוצע של אותו מטופל.

בירור: מומלץ לשלול מחלה זיהומית, גורמי דחק, שינוי בטיפול, בעיות ספיגה במקום ההזרקה (ליפודיסטרופיה), אי לקיחת טיפול תרופתי בהתאם להמלצות הצוות המטפל.

טיפול: ככלל יש להתאים טיפול לכל אדם עם סוכרת. בעליית הגלוקוז בדם לערכים מעל 350 מ"ג% יש לבדוק קטונים בשתן/דם.

מצבי חירום:

קיימים שני מצבים חריפים המלווים בהיפרגליקמיה העלולים לסכן חיים:

HHS - Hyperosmolar hyperglycemic state

DKA - Diabetic ketoacidosis

HHS מתאפיין בהפרגליקמיה עם היפראוסמולריות, בדהידרציה קשה ביותר בצד חסר באינסולין, ללא קטו אצידוזיס משמעותית.

התמונה הקלינית כוללת היפרגליקמיה, לרוב מעל 400 מ"ג%, דהידרציה, חולשה ושינוי סטטוס מנטלי.

DKA מתאפינת גם כן לרוב בהיפרגליקמיה, בדהידרציה, חסר באינסולין אך עם רמה גבוהה של קטונים בדם וחמצת.

סימנים הקליניים כוללים דהידרציה, גליקוזוריה, קטונוריה, הקאות, הרגשה כללית רעה ונשימה אופיינית (KUSSMAUL), כאבי בטן וריח אצטון מהפה.

טיפול

ככלל יש לפנות את המטופלים למרכז רפואי עם תשתית מתאימה לטיפול והשגחה.

חוסר באינסולין המלווה בירידה בנפח מנוזלי הגוף מהווים (Volume depletion, dehydration) את הגורמים העיקריים להתפתחות DKA. מסיבה זו, מתן אינסולין ונוזלים מהווים את בסיס הטיפול ב-DKA. יש להתחיל בטיפול מידית עם זיהוי המצב ובו זמנית לוודא העברת המטופל להמשך טיפול בבית חולים. תיעוד הטיפול שניתן והניטור שנעשה יסייעו להמשכיות טיפול ברצף קהילה- בית חולים עבור אותו מטופל. רצוי לחפש ולטפל בגורם למצבים אלה כגון: זיהומים, אירוע קרדיו וסקולרי, שימוש במעכבי SGLT2.

מטופלים עם סוכרת מסוג 1 עלולים לפתח היפרגליקמיה עם DKA. מיעוט מהמטופלים עם סוכרת מסוג 2 עלולים גם הם לפתח חמצת מטבולית. מטופלים ע"י משאבת אינסולין נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח DKA בשל תקלות טכניות הגורמות להפחתה ואף עלולות לגרום להפסקת הזלפת האינסולין.

גורמים המגבירים את הסיכון להופעת קטו אצידוזיס

• טיפול במעכבי SGLT2 מעלה סיכון ל DKA שיכול להופיע בנוכחות ערכי גלוקוז יחסית נמוכים סביב 200-250 מ"ג% במיוחד בסוכרת מסוג 1 אך גם בסוכרת סוג 2. מצבים שונים קשורים בעליה בסיכון כגון:

- מחלה זיהומית
- טראומה
- ניתוח

- חוסר איזון גליקמי קבוע
- הפסקת טיפול באינסולין
- סוכרת מסוג 1 ו סוכרת ממושכת מסוג 2 עם אינסולינופניה יחסית

יש להנחות את המטופלים להגיע לקבלת סיוע רפואי במידה והם חשים תסמיני קטואצידוזיס כגון: כאבי בטן, בחילות הקאות, חום

• אפשר להיעזר בגישה טיפולית המכונה **Stop SGLT2i = ST : STICH Protocol**
Hydrate (drink water) =H, |Consume 30 g Carbohydrates =C, Inject bolus insulin= I

מניעה

קטואצידוזיס הוא סיבוך שניתן למנוע או להפחית את שכיחותו על ידי הדרכה מותאמת למטופלים. יש לדון על הסיבה לקטואצידוזיס/היפראוסמולריות עם היפרגליקמיה (חסר באינסולין ונוזלים). יש להדגיש התנהגויות טיפוליות בזמן מחלה חריפה או מצבים יוצאי דופן.

פרק 14 - סיבוכים ארוכי טווח



14-1 סיבוכים קרדיווסקולריים

מחלת לב וכלי דם טרשתית (Atherosclerotic cardiovascular disease – ASCVD) המוגדרת כמחלת לב כלילית, מחלה צרברו-וסקולרית או מחלת כלי דם פריפרית משנית לטרשת עורקים, מהווה הסיבה העיקרית לתחלואה ותמותה בקרב חולי סוכרת. סיבה נוספת חשובה לתחלואה ותמותה בקרב חולי סוכרת היא מחלת אי ספיקת לב. הסיכון של אדם עם סוכרת לאשפוז בגלל אי ספיקת לב הינו פי 2 בהשוואה לחולה שאינו עם סוכרת, לאחר התאמה לפי גיל ומין. מניעה וטיפול ב ASCVD ובאי ספיקת לב דורשים הערכה של גורמי הסיכון פעם בשנה לפחות, וטיפול בהם. גורמי הסיכון כוללים:

- השמנה/עודף משקל
- יתר לחץ דם
- דיסליפידמיה
- עישון
- סיפור משפחתי של מחלה קרדיו ווסקולרית (CV)
- מחלת כליות כרונית
- אלבומינאוריה

ניתן לבצע ריבוד סיכון למחלת כלילית או קרדיו-וסקולרית לפי המודל
Pooled Cohort Equation of American College of Cardiology ACC
<http://www.cvriskcalculator.com>

14-1.1 יתר לחץ דם

איזון יתר לחץ דם בקרב מטופלים עם סוכרת מוריד משמעותית סיבוכים מיקרו ווסקולריים וגם תחלואה ותמותה CV גם בקרב מטופלים ללא ASCVD. הערך המיטבי של לחץ הדם משתנה לפי הנחיות האיגודים השונים. חלקם מצדדים בלחץ דם מטרה פחות מ130/80 באוכלוסיית המטופלים עם ASCVD או סיכון מוגבר לכך, ופחות מ140/90 בשאר המטופלים. אחרים קובעים שלחץ דם מטרה הוא 130/80 כל עוד ניתן להגיע ליעד בצורה בטוחה. חשוב מאוד להימנע מירידה חדה בלחץ דם הגורמת לתסמיני

תת לחץ דם. ראוי לציין שההוכחה למניעת סיבוכים CV קיימת בעיקר בהפחתת לחץ דם לפחות מ140/90.

הגישה הטיפולית:

- במידה ולחץ דם מעל 120/80 מומלץ להציע התאמת אורח חיים הכולל הפסקת עישון, ירידה במשקל, הפחתת נתרן והעלאת אשלגן בתזונה, פעילות גופנית וטיפול איכות שינה
- במידה ולחץ דם מעל 140/90 מומלץ להתחיל בתרופה אחת ובמידה ולחץ דם מעל 160/100 יש להתחיל ב 2 תרופות
- הטיפול צריך להיות מבוסס על תרופות אשר הוכיחו ירידה בסיבוכים CV בקרב מטופלים עם סוכרת , כולל: Angiotensin converting enzyme (ACE), Angiotensin receptor blockers (ARB's), דיזותיאזיד ומעכבי תעלות סידן מסוג הדיהידרופירידינים (דור שני). יש להימנע משילוב מעכבי ACE ו ARB's.

14-1.2 דיסליפידמיה



רמה גבוהה של Low density lipoprotein LDL ושל טריגליצרידים ורמה נמוכה של High density lipoprotein HDL תורמת לעליה בתחלואה ותמותה CV בקרב מטופלים עם סוכרת. לכן, מומלץ לבדוק פרופיל שומנים עם גילוי הסוכרת ובכל שנה לאחר מכן. כמו כן, מומלץ לבדוק פרופיל שומנים 4-12 שבועות אחרי התחלת טיפול, או שינוי טיפול, או שינוי מינון תרופה לאיזון דיסליפידמיה. איזון סוכרת ושינוי אורח חיים עשויים להוריד רמת טריגליצרידים ולהעלות רמת HDL, כשהמטרה להפחית רמת טריגליצרידים לפחות מ 150 מ"ג/דל ולהעלות רמת HDL למעל 40 מ"ג/דל בגברים ומעל 50 מ"ג/דל בנשים. לכן, מומלץ לאמץ תזונה ים תיכונית, להפחית שומן רווי וטרנס ולהעלות צריכת סטרולים, חומצות שומן n-3 וסיבים תזונתיים. מחקר REDUCE-IT מצביע על ירידה של 25% בתמותה CV בשימוש של high dose purified IPA (מרכיב Omega-3) במטופלים עם היפרטריגליצרידמיה ומחלה VC ללא תלות בסטטוס של סוכרת. ככל הנראה, לא קיים ערך מוסף לנטילת תוספי מזון המכילים אומגה 3 באופן סינטיטי. ההמלצה לצרוך ממקורות טבעיים, כמו דגי מים עמוקים.

במידה וטריגליצרידים מעל 500 מ"ג/דל יש לבדוק סיבות שניוניות לרמה זו ולשקול טיפול תרופתי בפברטים, כדי להוריד סיכון לפנקריאטיטיס (טיפול בפברטים לא הוכיח יעילות בהפחתת סיכון CV). איזון סוכרת עשוי לשפר רמת טריגליצרידים. טיפול פרמקולוגי להעלאת רמת HDL לא הוכיח יעילות קלינית.

הטיפול בסטטינים

מחקרים רבים, הצביעו על יעילות סטטינים במניעה ראשונית ושניונית של מוות ומחלות לב וכלי דם בקרב מטופלים עם סוכרת, אולם קיימים הבדלים בגישות בין האיגודים השונים לגבי מתן סטטינים, בעיקר כמניעה ראשונית. הקווים המנחים של ADA 2019 מבססים את ההמלצות על מידת העוצמה של הסטטינים.

נהוג לחלק את הסטטינים ל:

- סטטינים עם פוטנטיות גבוהה (מורידים LDL ב $\geq 50\%$): ATORVASTATIN במינון 40-80 מ"ג ביום או ROSUVASTATIN במינון 20-40 מ"ג ביום

- סטטינים עם פוטנטיות בינונית (מורידים LDL ב 30-50%): מינון נמוך יותר של ATORVASTATIN או ROSUVASTATIN או SIMVASTATIN במינון 20-40 מ"ג ביממה או PRAVASTATIN במינון 40-80 מ"ג ביממה. לציין שהכפלת מינון סטטין מורידה LDL בעוד ~ 6%. קיימת הוראת נגד לשימוש בסטטין בנשים הרות.

איזה סטטין לתת ולמי?

- במטופלים עם מחלת לב וכלי דם מוכחת או מטופלים עם סיכון מעל 20% ל ASCVD במשך 10 שנים יש לתת סטטין עם פוטנטיות גבוהה.
- במטופלים עם מחלת לב וכלי דם שמקבלים סטטין עם פוטנטיות גבוהה במינון המקסימלי הנסבל ועדיין $LDL \geq 70$ מ"ג/דל יש לשקול טיפול משולב עם EZETEMIBE או PCSK9 inhibitor (יש לציין שההתוויה למעכבי PCSK9 לא בסל הבריאות במקרים אלה); הגישה לטיפול במטופלים עם סוכרת ללא ASCVD תלויה בגיל:
- ניתן לשקול מתן סטטין עם פוטנטיות בינונית, במטופלים צעירים מגיל 40 בעלי גורם סיכון נוסף למחלה CV, כגון: רמת $LDL \geq 100$ מ"ג/דל, לחץ דם גבוה, עישון, מחלת כליות כרונית, אלבומינוראה, סיפור משפחתי של מחלה CV בגיל צעיר, עדות להסתיידות בעורקים הכליליים (CT calcium score). במצבים בהם דופלקס קרוטיס/אאורטה פתולוגי מומלץ לשקול מתן סטטין עם פוטנטיות גבוהה בהתאם לחומרת הממצאים.
- במטופלים מעל גיל 40 (בעיקר אם צעירים מגיל 75) יש לשקול מתן סטטין עם פוטנטיות בינונית. ניתן לשקול סטטין עם פוטנטיות גבוהה בקבוצה זו אם הסיכון ה CV גבוה.

לאחרונה החברה האירופאית לקרדיולוגיה (European Society of Cardiology ESC) הגדירה שלוש דרגות סיכון במטופלים עם סוכרת למחלות קרדיווסקולריות: בינוני, גבוה וגבוה מאוד. ה ESC קבעה יעדי רמת LDL Cholesterol בהתאם לדרגת סיכון.

טבלה מספר 20 – דרגות סיכון למחלות CV במטופלים עם סוכרת ויעדי איזון LDL Cholesterol וטיפול תרופתי

דרגת סיכון	יעדי איזון LDL Cholesterol	טיפול להורדת LDL Cholesterol
בינוני: מטופלים צעירים (עם סוכרת סוג 1 מתחת לגיל 35 שנה, עם סוכרת מסוג 2 מתחת לגיל 50) עם משך מחלה פחות מ 10 שנים וללא גורמי סיכון אחרים	$<100\text{mg/dl}$	סטטין לבד או עם שילוב אזטימיב
גבוה: מטופלים עם סוכרת מעל 10 שנים ללא פגיעה באבר מטרה ועוד גורם סיכון	$<70\text{ mg/dl}$	סטטין לבד או עם שילוב אזטימיב
גבוה מאוד: מטופלים עם מחלה קרדיווסקולרית או פגיעה באבר מטרה או 3 או יותר גורמי סיכון או סוכרת מסוג 1 מעל 20 שנה	$<55\text{mg/dl}$	סטטין לבד או עם שילוב אזטימיב אם אין סבילות לסטטין PCSK9i

14-1.3 השפעת תרופות אנטי גליקמיות על תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית

ב-2008, בין היתר, בעקבות החשש לסיכון CV במתן טיפול ב-ROSIGLITAZONE, ה-FDA חייב ביצוע מחקרים לבדיקת ההשפעה של כל תרופה היפרגליקמית חדשה על תחלואה ותמותה הקרדיווסקולרית על רקע טרשת עורקים – ASCVD. מספר תרופות מקבוצת מעכבי SGLT2 וקבוצת GLP-1RA נמצאו בעלות יתרון CV במטופלים עם סוכרת ו-ASCVD, או במטופלים בסיכון מוגבר לכך. על בסיס מחקרים אלו גיבשו האיגוד האמריקאי לסוכרת (ADA) והאיגוד האירופאי לסוכרת (EASD) את ההמלצה שתורפת קו שני אחרי מטפורמין, תהיה מתוך קבוצות אלו עבור מטופל אשר סובל גם ממחלת לב, או אי ספיקת לב או כליות, וכן בעל ריבוי גורמי סיכון. המלצה זו ללא קשר לערך HbA1c (גם במידה והוא ביעד). השיקולים בבחירת הטיפול כוללים מאפייני המטופל והוכחה לגבי יעילות התרופה. ההמלצות מפרטות שבמידה ובולט מרכיב אטרסקלרוטי קיימת עדיפות ל-GLP-1RA ובמידה ולא ניתן לתת i SGLT2. במידה ומדובר באי ספיקת לב או כליות מומלץ i SGLT2 על פני GLP-1RA. האיגוד הקרדיולוגי ה-ESC פתח גם אלגוריתם בו מומלץ טיפול במעכבי SGLT2 או GLP-1RA כקו ראשון במטופלים הנמצאים בסיכון CV גבוה או גבוה מאוד ללא קשר לאיזון גליקמי.

מעכבי (SGLT2) Sodium glucose cotransporter 2

המחקר הראשון אשר הראה ירידה באירועי Major adverse cardiovascular events (MACE) (אירועים הכוללים - אוטם לא פטלי בשריר הלב, שבץ מוחי איסכמי לא פטלי או תמותה CV) וגם תמותה CV לחוד היה מחקר EMPA-REG, אשר הוכיח זאת במתן EMPAGLIFLOZIN לחולי סוכרת עם ASCVD. בעקבות כך, ה-FDA הוסיף אינדיקציה למתן EMPAGLIFLOZIN כתרופה המיועדת להורדת תמותה CV במטופלים עם סוכרת ו-ASCVD. מחקר ה-CANVAS הראה יתרון CV במתן CANAGLIFLOZIN (תרופה נוספת ממשפחת מעכבי SGLT2 שאינה משווקת בישראל) לחולי סוכרת עם ASCVD (או סיכון מוגבר לכך) אך הראה גם עליה באמפוטציות של גפה תחתונה בקרב מטופלים אלה. מחקר ה-DECLARE בדק השפעת DAPAGLIFLOZIN על אירועים CV ומצא שהתרופה בטוחה אך ללא הפחתה באירועים CV (60% מאוכלוסיית המחקר הייתה קבוצה עם גורמי סיכון למחלה CV ו-40% עם ASCVD. בקבוצת המטופלים עם ASCVD הייתה נטייה אך ללא מובהקות סטטיסטית לירידה באירועים CV מגורמים). בהנחיות החדשות של החברה האירופית לקרדיולוגיה, שפורסמו בספטמבר 2019, מומלץ לתת אחד ממעכבי SGLT2 להורדת סיכון לאירוע CV למטופלים עם סוכרת עם סיכון גבוה או גבוה מאוד לתחלואה ותמותה CV אך ניתנה המלצה למתן EMPAGLIFLOZIN למטופלים אלה על מנת להוריד תמותה CV.

אגוניסטים לקולטן ה-1 (GLP-1 RA) Glucagon like peptide

מחקר ה-LEADER הראה הפחתה של אירועים CV מגורמים ותמותה CV בקרב חולי סוכרת עם ASCVD (או סיכון מוגבר לכך) אשר קיבלו טיפול ב-LIRAGLUTIDE. מחקר ה-SUSTAIN-6 הראה יתרון CV במתן SEMAGLUTIDE למטופלים עם סוכרת ו-ASCVD (או סיכון מוגבר לכך) ואילו מחקר EXCEL מצא בטיחות ללא יתרון CV מובהק במתן EXANETIDE פעם בשבוע לחולי סוכרת עם ASCVD או סיכון CV גבוה. בקבוצת המטופלים אשר קיבלה EXANETIDE פעם בשבוע הייתה נטייה לירידה באירועים CV מגורמים אך ללא מובהקות סטטיסטית, אך הייתה ירידה משמעותית סטטיסטית בתמותה CV. לעומת זאת, מחקר ה-ELIXA הראה בטיחות ללא יתרון CV למטופלים עם סוכרת לאחר אירוע כלילי חריף אשר קיבלו LIXISENATIDE.

מחקר REWIND בדק בטיחות ויעילות CV במתן DULAGLUTIDE למטופלים עם סוכרת עם ASCVD או סיכון מוגבר לכך. התוצאות מצביעות על יתרון למטופלים עם CV שבאו לידי ביטוי בהפחתת אירועי MACE בקרב חולי סוכרת עם רקע CV וגם מטופלים בסיכון גבוה לכך. ההמלצות העדכניות של החברה האירופית לקרדיולוגיה אשר פורסמו בספטמבר 2019 תומכות במתן LIRAGLUTIDE, SEMAGLUTIDE או DULAGLUTIDE לחולי סוכרת בסיכון גבוה או גבוה מאוד כדי למנוע אירוע CV ולתת LIRAGLUTIDE כדי להוריד תמותה CV. לגבי מטופלים עם סוכרת מאוזנת, ללא מחלות CV או גורמי סיכון, לא קיימת עדיין תמימות דעים לגבי המרת הטיפול התרופתי שמקבלים למעכבי SGLT2 או GLP-1R agonists.

מטפורמין

לטיפול במטפורמין קיים, ככל הנראה, יתרון CV כפי שנרמז במחקרים שונים, כולל אנליזה של תת קבוצת המטופלים שקיבלה מטפורמין במחקר UKPDS. כל זאת, על אף כי לא בוצע מחקר CVOT.

14-1.4 הטיפול בנוגדי טסיות

אספירין מוריד תחלואה ותמותה CV במידה וניתן למניעה שניונית למטופלים לאחר אוטם בשריר הלב או שבץ מוחי איסכמי אך כמניעה ראשונית במטופלים ללא רקע של מחלה CV התועלת מול הסיכון שנויה במחלוקת.

ההמלצות למתן נוגדי טסיות לפי המלצות ADA 2020:

- למניעה שניונית- אספירין במינון 75-162 מ"ג ביום. במידה וקיימת אלרגיה לאספירין, ניתן לתת CLOPIDOGREL במינון 75 מ"ג פעם ביום.
- למניעה ראשונית- לשקול מתן אספירין במינון 75-162 מ"ג ביום, במטופלים עם סוכרת בעלי סיכון מוגבר למחלה CV, לאחר דיון עם המטופל לגבי יתרונות והסיכונים. לא מומלץ לתת אספירין למטופלים עם סוכרת בעלי סיכון יחסית נמוך למחלה CV, כמו גברים ונשים צעירים מגיל 50 וללא גורם סיכון נוסף למחלה CV. מעל גיל 70, הסיכון במתן אספירין למניעה ראשונית נראה גבוה מהתועלת.

ארגון USPSTF (United States Preventive Services Task Force) ממליץ לתת טיפול באספירין למניעה ראשונית לאנשים בגיל 50-59 עם סיכון של לפחות 10% למחלה CV במשך 10 שנים, ולשקול זאת לאוכלוסייה עם סיכון דומה בגיל 60-69. הארגון לא ממליץ על מתן טיפול באספירין למניעה ראשונית באנשים מתחת לגיל 50 או מעל גיל 70.

14-2 אי ספיקת לב או סיכון מוגבר לאי ספיקת לב



יש לשקול טיפול במעכבי SGLT2
במטופלים עם אי ספיקת לב או סיכון
מוגבר לאי ספיקת לב

כ- 50% מחולי סוכרת סוג 2 עלולים לפתח אי ספיקת לב.

- ניתן להמשיך טיפול במטפורמין במטופלים עם אי ספיקת לב יציבה כל עוד $eGFR > 30 \text{ ml/min}$ אך להימנע במטופלים עם אי ספיקת לב לא יציבה או במטופלים המאושפזים עקב החמרה באי ספיקת לב.
- במטופלים עם אי ספיקת לב יש להימנע ממתן תרופות המחמירות אי ספיקת לב: SAXAGLIPTIN ו- PIOGLITAZONE
- במטופלים עם אי ספיקת לב או סיכון מוגבר לאי ספיקת לב יש לשקול מתן תרופה מקבוצת מעכבי SGLT2. מחקרי ה- DECLARE, EMPA-REG, CANVAS ו- VERTIS הראו הפחתה משמעותית באשפוזים מאי ספיקת לב בקרב המטופלים שקיבלו DAPAGLIFLOZIN, EMPAGLIFLOZIN, CANAGLIFLOZIN או ERTUGLIFLOZIN. לציין שהירידה באשפוזים מאי ספיקת לב נצפתה גם בקרב מטופלים ללא רקע של אי ספיקת לב (ADA 2019).

14-3 נפרופתיה סוכרתית



סיקור לנפרופתיה סוכרתית נעשה בעזרת
בדיקת שתן לאלבומין ובדיקת קראטינין
בדם (להערכת eGFR)
איזון רמות הגלוקוז, יתר לחץ דם, טיפול
במעכבי SGLT-2 ו/או GLP-1RA ומתן מעכבי
ACE או ARB יכולים להפחית סיכון
להתקדמות לאי ספיקת כליות

אבחנת נפרופתיה סוכרתית מבוססת על נוכחות אלבומין בשתן (אלבומינוריה) ו/או ירידה בקצב הסינון הכלייתי eGFR (estimated GFR) בהעדר סימנים של מחלה כלייתית אחרת כגורם. בדרך כלל הנפרופתיה מופיעה לאחר סוכרת ממושכת המלווה עם רטינופתיה, אלבומינוריה וירידה איטית ב eGFR. כיום ידוע שמחלת כליה כרונית על רקע סוכרת, יכולה להתייצג כירידה ב eGFR ללא נוכחות אלבומינוריה. שכיחות תופעה זו של העדר אלבומינוריה בקרב חולי הסוכרת, נמצאת בעליה.

התדרדרות מהירה בתפקודי הכליה, משקע שתן אקטיבי, העדר רטינופתיה בחולי סוכרת סוג 1 יכולים לרמז על סיבה אחרת לנפרופתיה.

נפרופתיה מופיעה בכ-20-40% מחולים עם סוכרת ולעיתים מאובחנת כבר עם גילוייה. בחולי סוכרת סוג 1 לרב הנפרופתיה תופיע לאחר 10 שנות מחלה.

מטופלים עם סוכרת ונפרופתיה נמצאים בסיכון גבוה להתקדמות הפגיעה הכלייתית עד לאי ספיקת כליות סופנית הדורשת דיאליזה או השתלת כליות. כמו כן למטופלים אלו סיכון מוגבר לפגיעות מיקרווסקולאריות נוספות (רטינופתיה, נזירופתיה) והם נמצאים בסיכון גבוה עד פי 10 לסבול ממחלות קרדיווסקולריות ומעליה בתמותה.

התפתחות הנפרופתיה נמשכת שנים רבות והיא הגורם מספר 1 לאי ספיקת כליות סופנית ESRD בעולם המערבי ולכן אבחון וטיפול מוקדם יכולים לסייע במניעה והאטת המחלה.

מומלץ לבדוק לכל אדם עם סוכרת תפקוד כלייתי עם האבחון ולאחר מכן לפחות פעם בשנה ע"י

בדיקת סיקור להפרשת אלבומין בשתן (דגימת שתן לבדיקת היחס אלבומין לקראטינין) ובדיקת קראטינין בדם על מנת להעריך את קצב הסינון הכלייתי ($eGFR$)

14-3.1 בדיקת סיקור לאיתור מיקרואלבומינוריה

בדיקת סיקור מבוצעת ע"י מדידת היחס בין אלבומין וקראטינין בדגימת שתן ($Microalbumin/Creatinine$) אקראית שמטרתה איתור מוקדם של נפרופתיה. ניתן לבצע את הבדיקה באיסוף שתן 24 שעות למיקרואלבומין אך אין תוספת גדולה לדיוק הבדיקה באיסוף. דגימת שתן לאלבומין ללא היחס לקראטינין נתונה להטיה בגלל השפעת ריכוז השתן על תוצאת הבדיקה ולכן חשוב היחס לקראטינין.

משמעות התוצאה:

- א. ממצא של עד 30 מ"ג/גר קראטינין - ללא מיקרואלבומינוריה. יש לחזור על הבדיקה כעבור שנה. ערך נמוך מ-30 נחשב תקין אך יש לציין שמדובר במדד רציף וקיימות עבודות שגם ערך שעדין בתחום התקין יכול כבר לסמן הגברת סיכון למחלות קרדיווסקולריות.
- ב. ממצא של מעל 30 מ"ג/גר - חשד (נדרש אימות) למיקרואלבומינוריה.
- ג. ממצא של מעל 300 מ"ג/גר קראטינין - חשד (נדרש אימות) למאקרואלבומינוריה

אימות הבדיקה:

בגלל תנודות ברמת האלבומין בשתן מקובל לאבחן אלבומינוריה על סמך 2 בדיקות חיוביות מתוך 3 שבועו בטווח 3-6 חודשים. בנוסף קיימים מצבים בהם יחס מיקרואלבומין/קראטינין בשתן אינו תקין אך אינו מצביע בהכרח על נפרופתיה סוכרתית. מצבים היכולים לגרום לאלבומינוריה :

- פעילות גופנית ב 24 שעות טרם הבדיקה
- חום, זיהום סטמי
- אי ספיקת לב
- היפרגליקמיה משמעותית
- יתר לחץ דם משמעותי
- דלקת בדרכי השתן
- המטוריה מכל סיבה, מחזור חדשי

14-3.2 הערכת קצב הסינון הכלייתי

הערכת $eGFR$ - נעשית על ידי בדיקת קראטינין בדם ושימוש באחת הנוסחאות להערכת התפקוד הכלייתי.

$eGFR$ נמוך מ- $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ נחשב בדרך כלל כלא תקין = נפרופתיה אם כי הסף האופטימלי להגדרה נתון למחלוקת. רמת האלבומינוריה וגם $eGFR$ יכולים להשתנות באותו אדם לאורך זמן ולכן יש לעקוב, לאשש את האבחנה ולאבחן את דרגת הנפרופתיה.

14-3.3 מעקב וטיפול בנפרופתיה סוכרתית

14-3.4 טיפול יעדי איזון

איזון רמות הגלוקוז, יתר לחץ דם, טיפול במעכבי SGLT-2 ו/או GLP-1RA ומתן מעכבי ACE או ARB יכולים להאט את ההתקדמות לאי ספיקת כליות. מסקירת ספרות ניתן ללמוד כי:

א. איזון גליקמי ונפרופתיה

- איזון מיטבי של רמות הגלוקוז תורם להפחתת הסיכון להתקדמות לאי ספיקת כליות כרונית
- איזון גליקמי לרמות של כמעט נורמוגליקמיה עשויה למנוע התפתחות CKD או עיכוב בהתדרדרות כלייתית. עם זאת, בתרופות בעלות סיכון מוגבר להיפוגליקמיה, עשוי יעד איזון להיות גבוה יותר.
- במטופלים עם סוכרת מסוג 2 ומחלת כליה כרונית, יש לשקול שימוש במעכבי SGLT-2 או אגוניסטים ל-GLP-1 במטרה להפחית את הסיכון להתקדמות לאי ספיקת כליות, אירוע וסקולרי או שניהם. מעכבי SGLT-2 כנראה בעלי יעילות גבוהה יותר בהאטת קצב ההתדרדרות הכלייתית ופעולתם דרך מנגנון שאינו תלוי באיזון הגליקמי. תכשירים אלו לרב יהיו מועדפים אך בתלות במגבלות דרגת התפקוד הכלייתי ובנתונים האישיים. עם תחילת הטיפול במעכבי SGLT2 צפויה ירידה זמנית ב eGFR.
- גם אגוניסטים ל-GLP-1 הוראו כמשפרים תוצאים כלייתיים.

ב. איזון לחץ דם ונפרופתיה

- מעקב ואיזון מיטבי של יתר לחץ דם עשוי להפחית את קצב ההתקדמות של אי ספיקת כליות. הערך לרב הוא ליעד נמוך מ-140/90 אך יש נטיה באי ספיקת כליה להמליץ על יעדים נמוכים יותר של 130/80 בהתאם לנתוני המטופל והסיכון הכרוך בהפחתה גדולה יותר
- הגבלת חלבון- באלו עם אי ספקית כליות כרונית שאינם בדיאליזה מומלץ להגביל את צריכת החלבון סביב 0.8 גרם/לקג משקל ליום. באלו שנמצאים כבר בדיאליזה כדאי לאפשר צריכת חלבון גבוהה יותר.
- במטופלים עם סוכרת ויתר לחץ דם (שאינם בהריון) מומלץ טיפול במעכבי ACE או ARB במידה ויש גם מיקרואלבומינוריה (299-30 מג/גרם קראטינין) מאקרואלבומינוריה (<300) או בנוכחות eGFR נמוך מ-60 מל/דקה. 1.73 מ. הטיפול במעכבי ACE או ARB במטופלים עם EGFR נמוך מ-60 עם מאקרואלבומינוריה מעל 300 הוכח כמפחית התדרדרות כלייתית

14-3.5. מעקב

מומלץ לבצע מעקב אחר האלבומינוריה ו eGFR באופן סדיר כדי לאפשר אבחנה של אי ספיקת כליה, איתור קצב ההתקדמות, זיהוי סיבות אחרות לאי ספיקת הכליה, איתור סיבוכים, ובחינת שינוי תרופות או מינון שלהם.

באלו המטופלים במעכבי ACE או ב-ARBs יש צורך במעקב האשלגן שיכול לעלות מעל הנורמה או יכול לרדת בטיפול בדיורטיקה. באלו עם eGFR נמוך מ-60 מל/דקה יש צורך לעיתים לשנות מינון תרופות וכן יש צורך במשנה זהירות במתן חומרי ניגוד ומחשיפה לתכשירים NSAIDs. כמו כן יש צורך במעקב סיבוכים המופיעים בשכיחות גבוהה יותר.

טבלה מספר 21 - סיבוכים שכיחים בקרב מטופלים עם eGFR נמוך מ-60 מל/דקה

	סיבוך	הערכה רפואית / מעבדתית
לאחר	יתר לחץ דם	מדידת ל"ד, משקל
התחל	עודף נוזלים	אנמנזה בדיקה פיזיקלית, משקל
ת	הפרעה אלקטרוליטרית	בדיקת אלקטרוליטים
טיפול	חמצת מטבולית	בדיקת אלקטרוליטים
תרופ	אנמיה	בדיקת המוגלובין, ברזל לפי הצורך
תי	מחלת עצם מטבולית	בדיקת סידן בסרום, PTH, P, 25OH D
במעכ		

בי ACE או ARB כדאי להמשיך לעקוב אחר הפרשת החלבון בשתן ולראות גם הצמדות לטיפול. במחקרים בשימוש בתרופות אלו, הפחתה באלבומינוריה ממעל 300 לערכים נמוכים מ-300 היתה כרוכה בשיפור ב-OUTCOME הכלייתי והלבבי.

- מעקב תקופתי אחר רמות הקראטינין והאשלגן, לבדוק עליה בקראטינין או שינוי באשלגן כתוצאה משימוש במעכבי ACE או ARB או שימוש בדוורטיקה
- **אין צורך** במתן תכשירים משפחת מעכבי ACE או ARB למניעה - באנשים עם סוכרת שאין להם יתר ל"ד או אלבומינוריה או תפקוד כלייתי תקין
- כאשר eGFR יורד מתחת ל 60 מל/דקה יש להעריך לסיבוכים של מחלת כליה כרונית כמפורט בטבלה לעיל.
- ברמות eGFR נמוכות מ-30 מל/דקה יש להפנות את המטופלים להערכה לגבי טיפול חלופי כלייתי (השתלת כליה, הכנה לדיאליזה).

מתי כדאי להפנות ליעוץ נפרולוגי?

- בכל פעם שהסיבה להתדרדרות הכלייתית לא ברורה
- כשקצב ההתדרדרות הכלייתית מהיר
- מקרים קשים לטיפול (אנמיה, היפרפארתירואידזם, מחלת עצם מטבולית, יל"ד עמיד לטיפול, הפרעות אלקטרוליטריות)
- מחלה מתקדמת - EGFR נמוך מ 30

14-4 רטינופטיה סוכרתית וסיבוכי עיניים אחרים



רטינופטיה סוכרתית היא סיבוך מיקרו-ווסקולרי שכיח בחולי סוכרת, הקשורה למשך המחלה ולרמת האיזון הגליקמי. ללא טיפול, רטינופטיה חמורה גורמת לפגיעה בראייה ואף לעיוורון. מחקרים אפידמיולוגיים בין-לאומיים הראו שאחד מתוך שלושה חולי סוכרת סובל מרטינופטיה סוכרתית, ואחד מתוך עשרה סובל מרטינופטיה חמורה- שגשוגית או מבצקת מקולרית. לכ – 100 מיליון בני אדם בעולם אבחנה של רטינופטיה סוכרתית, ולכ – 20 מיליון רטינופטיה שגשוגית או בצקת מקולרית. בסקרי אוכלוסייה שונים נמצא בעקביות שמחצית מחולי הסוכרת אינם מאובחנים ואינם מודעים לסיכון לפתח רטינופטיה או סיבוך עיני אחר הקשור למחלתם. רטינופטיה סוכרתית היא הגורם העיקרי לעיוורון בבני אדם בגיל העבודה, ולכן יש חשיבות לאיזון גליקמי, איבחון מוקדם, מעקב סדור וטיפול.

14-4.1 גורמי סיכון לרטינופטיה סוכרתית

- אי איזון גליקמי- מהווה גורם סיכון עיקרי להתפתחות ולהתקדמות רטינופטיה סוכרתית
- משך מחלת הסוכרת- שיעור הרטינופטיה עולה באופן דרמטי (50%-80%) לאחר עשרים שנה. שיעור רטינופטיה במטופלים עם פחות מ- 5 שנות מחלת סוכרת, עומד על כ – 25%, בקרב אלו שאינם מטופלים באינסולין וכ – 40% בקרב המטופלים באינסולין. עם זאת, בנוכחות סימני רטינופטיה, למשך הסוכרת השפעה שולית על התקדמות רטינופטיה.
- איזון לחץ דם ודיסליפידמיה- הינם בעלי השפעה מוכחת על התקדמות של רטינופטיה סוכרתית אך במידה מוגבלת, ובעיקר על הסיכון הכולל לטווח הארוך.
- ההשפעה של משתנים כגון פעילות גופנית, תפקודי כליה, קרישיות וסממני דלקת על חומרת הרטינופטיה הסוכרתית אינה ברורה.

14-4.2 הגדרות של רטינופטיה סוכרתית

ממצאים טיפוסיים ברשתית במצבי רטינופטיה סוכרתית כוללים מיקרואנורזמות, דימומים תוך-רשתיים, שינויים באחידות קוטר כלי הדם, משקעים, בצקות ונאו-ווסקולריזציה. גילוי סימנים אלו בבדיקת קרקעית העין מהווה בסיס לדירוג חומרת הרטינופטיה כמפורט בטבלה מס' 22.

טבלה מספר 22 - קלסיפיקציה של רטינופטיה סוכרתית ותדירות המעקב
(מתוך - International Council of Ophthalmology)

מחלה	מונח	מעקב מומלץ
ללא רטינופטיה סוכרתית	No Diabetic Retinopathy (No DR)	1-2 שנים
רטינופטיה סוכרתית לא שגשוגית	Non-proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) Mild NPDR Moderate NPDR Severe NPDR	6-12 חודשים 3-6 חודשים 3 חודשים
רטינופטיה סוכרתית שגשוגית	Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)	<1 חודש ב - PDR פעילה 6-12 חודשים ב - PDR יציבה/ נסוגה
בצקת מקולרית סוכרתית-	Diabetic Macular Edema (DME)	1-3 חודשים בהתאם לפרוטוקול הטיפול 3-6 חודשים במחלה יציבה/ נסוגה

רטינופטיה סוכרתית לא שגשוגית - במחלה זו קיימים שינויים סוכרתיים מסוג דימומים ברשתית ומיקרואנוריזמות ושינויים במבנה כלי הדם ברשתית, אך לא קיימת עדות לנא-ווסקולריזציה. גילוי הממצאים הטיפוסיים לרטינופטיה סוכרתית לא-שגשוגית ובחינת מידת התפשטותם ברשתית מהווים בסיס לדירוג חומרת המחלה. (דימומים רשתיים, משקעים, שינויים באחידות ובקוטר כלי הדם וכו')

רטינופטיה סוכרתית שגשוגית (פרוליפרטיבית) – ברטינופטיה שגשוגית, גירוי איסכמי ברקמות העין גורם לתגובה אנגיוגנית ולצמיחה של כלי דם בלתי-תקינים ברשתית ו/או במקטע הקדמי של העין. כלי דם אלו עלולים לגרום לדימומים חוזרים בחלל הזגוגית, להפרדות של הרשתית ולגלאוקומה משנית. (נא-ווסקולריזציה, דימום תוך זגוגית)

בצקת מקולרית - בצקת של הרשתית היא סיבוך משמעותי נוסף שעלול להיגרם בכל שלב ודרגת חומרה של הרטינופטיה. העיבוי של הרשתית מתגלה בבדיקה קלינית של קרקעית העין ובצילומי רשתית (OCT, צילום FA). הבצקת מסווגת בהתאם למיקומה ברשתית ולפי השפעתה על חדות הראייה. (עיבוי קליני (או בבדיקת – OCT) של הרשתית המקולרית)

14-4.3 הפניית מטופלים לבדיקות עיניים

סיקור ומעקב אחר מטופלים עם סוכרת על ידי רופא עיניים מהווים מרכיב חשוב ויעיל של ניהול הטיפול. מטופלים רבים הינם אסימפטומטיים, גם כאשר קיימות דרגות מתקדמות של רטינופטיה או סיבוכים אחרים בעין. המטרות העיקריות של הפניית מטופלים לבדיקת עיניים הן מניעת פגיעה בראייה והתייחסות לממצאים הדורשים טיפול.

בדיקת העיניים כוללת לרוב את הרכיבים הבאים:

חדות הראייה

לחץ תוך עיני

בדיקת המקטע הקדמי

בדיקת קרקעית העין (פונדוס) – זגוגית, עצב הראייה, הרשתית וכלי הדם.

לעתים נעשה שימוש בבדיקות עזר כגון צילום – OCT או פלורסצאין (FA) כדי לגלות ולעקוב אחר חלק מהממצאים ברשתית.

מדינות שונות בעולם אימצו בשנים האחרונות טכנולוגיות סיקור, המבוססות על מצלמות רשתית ועל מנגנון של טלה-רפואה, על מנת להגביר את היקף הסיקור והנגישות למטופלים. אף שלשיטות אלו ישנן יתרונות רבים, הן אינן מהוות תחליף לבדיקת עיניים מקיפה.

מתי להפנות?

- רטינופטיה סוכרתית מתפתחת מספר שנים לאחר הופעת המחלה מסוג 1 ולכן המועד המומלץ לבצוע בדיקת סיקור לעיניים הינו כ-5 שנים ממועד קביעת האבחנה של ההיפרגליקמיה.
- בסוכרת מסוג 2, מאחר שיש קושי בקביעת משך המחלה, ולאור ההימצאות הגבוהה של סיבוכי עיניים כבר במועד קביעת האבחנה, מומלץ שבדיקת העיניים למטופלים אלו תעשה סמוך למועד האבחנה.
- מספר מחקרים הצביעו על קשר בין החמרה בדרגת הרטינופטיה לבין הריון, בעיקר כאשר האיזון הגליקמי אינו טוב. יש להדריך נשים עם סוכרת או המתכננות הריון לגבי הסיכון העיני המוגבר, ולהפנות לבדיקת עיניים לפני או בתחילת ההיריון, ופעמים נוספות במהלכו. תדירות המעקב נקבעת בהתאם לחומרת הממצאים. נשים בהן מתפתחת סוכרת במהלך ההיריון, אינן נמצאות בסיכון מוגבר לרטינופטיה במהלך ההיריון ולא זקוקות להפניה לרופא עיניים. ראה טבלה 22.

14-4.4 סיבוכי עיניים נוספים בקרב מטופלים עם סוכרת

סיבוכי עיניים שכיחים נוספים הנלווים למחלת סוכרת כוללים בין היתר:

- שכיחות מוגברת של קטרקט
- שכיחות מוגברת של גלאוקמה
- שיתוקים של עצבים קרניאליים - כפל ראייה
- איסכמיה של עצב הראייה
- פגיעה במשטח העין
- סיכון מוגבר לזיהומים

14-4.5 רשימת קיצורים שכיחים ברפואת עיניים הקשורים לסוכרת (ראה נספח 7)

14-5 נירופתיה סוכרתית



סוכרת פוגעת במערכת העצבים על כל מרכיביה – תחושתית (סנסורית), מוטורית ואוטונומית.

נירופתיה סוכרתית הינה סיבוך שכיח של סוכרת, אשר מאופיינת בתלונות או בתסמינים משניים לתפקוד לקוי של העצבים באנשים עם סוכרת, לאחר שנשללה סיבה אחרת. נירופתיה סוכרתית יכולה להיות א-תסמינית ועד תסמינית מאוד. באבחנה המבדלת, ניתן לכלול: לחץ על חוט השדרה ושורשי עצבים (כדוגמת פריצת דיסק), חסר בויטמין B12 או מגנזיום, תת פעילות של בלוטת התריס, תופעות לוואי של תרופות, כולל תרופות שכיחות לטיפול אונקולוגי (טמוקסיפן וינקה אלקואידים), זיהומים, כולל HIV ועגבת, תסמונות פרה נאופלסטיות ופגיעה טוקסית, כמו אלקוהול או מתכות כבדות. שכיחותה עולה עם משך המחלה, ובמתאם הפוך לאיזון המטבולי. בעת קביעת האבחנה של הסוכרת, שיעור הנירופתיה עומד על כ 10%- ולאחר 25 שנים הוא עולה על 40% ואף יותר. להבדיל מסיבוכים אחרים של סוכרת, נירופתיה גורמת לפגיעה באיכות החיים כבר בתחילתה. הפגיעות המרכזיות הן כאבים כרוניים, בעיקר בגפיים, עם עליה משנית בשכיחות של דיכאון, הפרעות בשינה ואי איזון מטבולי. הירידה בתחושה ברגליים, פוגעת במנגנון ההגנה על הרגליים. בשילוב עם פגיעה במערכת המוטורית מולידה עיוותים ברגליים, מגבירה את הסיכון לפתח פצעים בגפיים התחתונות ואת הסיכון לקטיעה כתוצאה מכך. פגיעה במערכת האוטונומית מובילה להפרעה בתפקוד המיני, הפרעה בתנועתיות של דרכי העיכול והשתן, תת לחץ דם בשינוי תנוחה, והפרעות קצב, לירידה במודעות להיפוגליקמיה ולעליה של פי חמש בסיכון לתמותה ומוות פתאומי. הסיכוי לפתח נירופתיה סוכרתית עולה ככל שרמות הגלוקוז, הטריגליצרידים ולחץ הדם גבוהות יותר, כמו גם ערכי ל"ד לא מאוזנים, השמנה, עישון וצריכה מופרזת של אלקוהול. מנגנונים רבים תורמים להתפתחות הנירופתיה – ביניהם - היפרגליקמיה, בצקת מקומית במעטפת סיב העצב, עליה בדלקתיות, עקה חמצונית ופגיעה בכלי הדם הקטנים שמזינים את העצבים. למרות התובנות לגבי המנגנונים הפתו-פיזיולוגיים – הטיפולים הספציפיים שפותחו עד כה לנירופתיה אינם יעילים דיים.

14-5.1 סוגי נירופתיה

• **נירופתיה היקפית ממושטת סנסורי-מוטורית**

הנירופתיה השכיחה ביותר היא הנירופתיה הסנסורי - מוטורית הדיסטלית, שהיא לרוב סימטרית, בפיזור של "גרביים" ומאוחר יותר גם בפיזור של "כפפות". נירופתיה זו מאופיינת בירידה בתחושה חד גיסא ורמות שונות של כאב מאידך גיסא – תחושת בעירה, נימול והתכווצויות עם כאב חד. תלונות אלה מופיעות בעיקר בלילה. ממצאים בבדיקה פיזיקלית כוללים ירידה בתחושה והחזרים גידיים. לעיתים נמצא גם פגיעה מוטורית שביטויה לרוב בדפורמציות במבנה כף הרגל. נירופתיה זו מאופיינת בתקופות של רגיעה, עם התפרצויות תקופתיות של כאבים קשים, שנמשכים מימים עד שבועות.

• **מונונירופתיות (MONONEURITIS MULTIPLEX):**

נירופתיות אלה הן בעלות מרכיב מוטורי בולט בנוסף למרכיב הסנסורי וכוללות:

- נירופתיה פמורלית או אמיוטרופיה (amyotrophy) המתבטאת בחולשה פרוקסימלית ברגליים עם דלדול שרירי המלווה בכאבים חדים. בבדיקה נמצא דרגות שונות של חולשת שרירים עם ירידה ברפלקסים גידיים ולעיתים ירידה בתחושה.
- מונונירופתיות של העצבים הקרניאליים, שהשכיחים ביניהם הפגיעה בעצב III או VI עם צניחת עפעף ודיפלופיה (ראיה כפולה) או פגיעה בעצב VII עם הופעה של שיתוק היקפי של עצב הפנים (Bell's Palsy). נירופתיות אלה מופיעות לרוב באופן חד, נמשכות מימים עד שבועות וחולפות. עלולות להופיע גם מונונירופתיות חדות של עצבי החזה או הבטן המתבטאות בכאבים חזקים, וגוררות בעקבותיהם בירורים נרחבים לאיתור מקור גסטראינטסטינלי או טורקלי לכאב.
- נירופתיה דומה היא הפולירדיקולפתיה לרוב בפיזור של L1-5 המדמה כאב של לחץ על עצבי עמוד השדרה, למשל על ידי שינויים ניווניים בעמוד שידרה או פריצת דיסק. האבחנה של נירופתיה סוכרתית כהסבר לכאבים אלה תעשה לאחר שלילת מקור אחר לכאב.
- מונונירופתיות מלוות בלחץ מקומי שהשכיחה מבניהן היא ה Carpal Tunnel Syndrome שמאופינת בנימול בפיזור של העצב במדיאני, בשילוב עם חולשה מוטורית. מונונירופתיה זו יכולה גם לערב את העצב האולנרי או פופליטאלי ולהיות מלווה בחולשה מוטורית קשה כדוגמת foot drop, wrist drop

• **נירופתיה אוטונומית**

הפגיעה במערכת זו החולשת על כל איברי הגוף יכולה להתבטא במגוון תופעות קליניות, לדוגמא: הפרעות בתנועתיות מערכת העיכול שמובילה לבעיות בליעה, הקאה (גסטרופרזיס), שלשול או עצירות או הפרעה בהתרוקנות כיס השתן עם איבוד שליטה על השתן (overflow incontinence), אין אונות, בצקת היקפית ללא הסבר אחר, רגל CHARCOT, היפוגליקמיה אתסמינית hypoglycemia unawareness עם ירידה בתפקוד המערכת הקאונטררגולטורית, וירידה תנוחתית בלחץ דם - postural hypotension. יתכן גם ביטוי תת קליני – לדוגמא אישונים

לא שווים, דופק מואץ במנוחה או איבוד שונות הדופק עם הנשימה (beat to beat variation) או מאוד תסמינית.

14-5.2 אבחון

מפני שנירופתיה סוכרתית עשויה להיות אתסמינית יש צורך בבדיקות סקר תקופתיות בכדי לאבחן סיבוך זה. מומלץ לבצע בדיקת סקר שנתית לגילוי מוקדם של ניורופתיה סוכרתית. הסקר יכלול תשאול לגבי תסמינים, בדיקה פיזיקלית מכוונת, ובמידת הצורך בדיקות עזר משלימות.

• **ניורופתיה היקפית תחושתית**

תסמינים:

נימול, שריפה, ירידה בתחושה ברגליים או היפרסטזיה ורגישות יתר לכל גירוי קל (אלודיניה). התלונות בעיקר במנוחה או בלילה.

בדיקה פיזיקלית:

בדיקת תחושה: סיבים קטנים: תחושה שטחית – צמר גפן. תחושת כאב – מחט. תחושת טמפרטורה – חום, קור
בדיקת תחושה: סיבים גדולים: ויברציה (128Hz), תחושת מרחב, החזרים גידיים, תחושת לחץ Semmes-Weinstein Monofilament

בדיקות משלימות:

בדיקת EMG (הולכה עצבית) לרוב אינה נחוצה ונדרשת במקרים שיש לשלול אבחנה אחרת מסוכרת כסיבה לתלונות וממצאים.

אבחנה מבדלת: (גורמים שכיחים)

חסר ויטמין B12 חסר חומצה פולית, מגנזיום
אלכוהוליזם, הפרעות בתפקוד בלוטת התריס
פרהנאופלסטי- Multiple Myeloma
ניורופתיה פוסט-טראומטית
מחלות סיסטמיות- סרקואידוזיס, לופוס
משנית לתרופות

סיבוכים קשים עיקריים של ניורופתיה סוכרתית תחושתית הם:

איבוד תחושה מגנה ברגליים ועליה בסיכון לכיבים וקטיעה כתוצאה מכך.

• **ניורופתיה מוטורית**

הפגיעה המוטורית משולבת לרוב עם הפגיעה התחושתית ועלולה לגרום לדלדול שרירים ועיוותים.

תסמינים:

חולשה בשרירים פרוקסימליים וקושי בקימה מכיסא, הרמת רגליים. חולשה דיסטלית, תלונות על חולשה - Drop Foot.

בדיקה פיזיקלית:

דפורמציות בכפות הרגליים, דלדול השרירים הקטנים של הרגליים או הידיים.

• **מונוניורופתיה**

תסמינים:

נימול וכאב לאורך עצב בודד – אצבעות, צד לטרלי של הרגל.
צניחת העפעף (פטוזיס), הפרעה בתנועות עיניים כאבי עיניים וראייה כפולה
(דיפלופיה) עיוות בפנים (פציאליס)
בדיקה פיזיקלית:
הפקת תסמינים על ידי לחץ על העצב

• **נירופתיה אוטונומית**

תלונות החולה ותסמינים:

- פגיעה בדרכי השתן - הפרעות במתן שתן, כמו קושי במתן שתן וצבירתו בכמויות גדולות בשלפוחית השתן.
- פגיעה בתפקוד מערכת העיכול - שלשולי לילה, עצירות, הפרעות בהתרוקנות הקיבה והקאות.
- פגיעה אוטונומית סימפטטית - הזעה מוגזמת של פלג גוף עליון, חוסר הזעה של פלג גוף תחתון, אין אונות ואי-שליטה על סוגרים.
- פגיעה במערכת הקרדיווסקולרי, טכיקרדיה עד מוות פתאומי, postural hypotension, postprandial hypotension
- חוסר הפרשה של גלוקגון במצבי היפוגליקמיה, איבוד הכרה עקב אירוע היפוגליקמי על רקע חוסר מודעות להיפוגליקמיה.
- אין אונות

בדיקה פיזיקלית:

דופק מהיר במנוחה, נפילת ל"ד בעמידה
א.ק.ג: אוטם "שקט", אי סבילות למאמץ
אבחון משלים וטיפול: ע"י מומחה לפי המערכת הפגועה (גסטרואנטרולוג, אורולוג וכד').

• **פולירדיקולופתיה**

פגיעה במספר שורשי עצבים, לרוב בשורשים של L2-L4.

התסמינים

תסמינים תחושתיים - כאב או הפרעות תחושה בדרמאטומים המעוצבים ע"י שורשי עצבים אלו.
פגיעה מוטורית המתבטאת בחולשת שרירים.
בגב יכולה להופיע רדיקולופתיה בשורשים T4-2 עם תסמינים הדומים לשלבקת חובקת (HERPES ZOSTER).

אבחון

האבחנה הסופית היא לרוב ע"י EMG. רצוי להפנות את המטופל למרפאה נירולוגית.

14-5.3 טיפול בנירופתיה סוכרתית

בשלב ראשון מומלץ לשלול גורמים אחרים, כמו חסר בויטמין B12, חסר בחומצה פולית, הפרעות בתפקודי בלוטת התריס וכדומה.

טיפול כללי:

1. איזון מיטבי של סוכרת ויתר מרכיבי התסמונת המטבולית הנלווים.
2. הפסקת עישון.
3. מניעת סיבוכי נירופתיה, כמו נקיטת אמצעים למניעת פצעים ברגליים (הסבר, בדיקה של רגליים, הנחיה של המטופל לבדיקה וטיפול עצמי).
4. טיפול בכאב.
5. פניה להערכה נוספת ע"י יועץ מומחה, כמו נירולוג, במקרה הצורך.

טיפול תרופתי בכאב הנירופתי:

טיפול מקומי:

טיפול מקומי: מריחת ZOSTRIX 0.075% (CAPSAICIN) באזור הכאב 3-5 פעמים ביום
תופעות לוואי: הרגשת שריפה מקומית.

טיפול תרופתי פומי:

קו ראשון:

1. הטיפול הראשוני הוא בעזרת תרופות אנלגטיות לא ספציפיות כמו PARACETAMOL, OPTALGIN, יש להימנע ככל שניתן משימוש בתרופות מסוג NSAID ולנטר תפקודי כליה ולחץ דם אם נעשה בהן שימוש
2. ALPHA-LIPOIC ACID (NEUROBETIC-NEUROGARD) 600מ"ג ליום במנה אחת. יש לבצע העמסה של 2-3 כדורים בשבועיים הראשונים ואז לעבור למנת אחזקה של כדור ביום.
3. תרופות ייחודיות לכאב נירופטי:
יש לציין שרובן חודרות את מחסום הדם-מוח, וכרוכות בתופעות לוואי. לפיכך יש להתחיל את השימוש בהן במינון נמוך ולהעלותו בהדרגה. במטופלים מבוגרים חשוב לשלול אורטוסטטיזם.
נוגדי דיכאון טריציקליים:
ELATROL (AMITRYPTILIN) 10 עד 150 מ"ג ליום, במנה אחת לפני השינה. תופעות לוואי נפוצות: ישנוניות, יובש בפה, הארכת קטע QT בא.ק.ג. (לכן אינה מומלצת לחולי לב), עצירת שתן (לא מומלצת לסובלים מערמונית מוגדלת ותסמיניה), עלייה בלחץ תוך עיני (לא מומלצת לחולי גלאוקומה).

II. קו שני:

1. נוגדי פרכוס:

- GABAPENTIN/NEURONTIN/GABAPENTIN TEVA מ 300 עד 1600 מ"ג ליום מחולק ל-2 מנות ליום, המנה העיקרית בלילה. תופעות לוואי: ישנוניות, סחרחורת ובלבול.
- PREGABALIN (LYRICA) מ 150מ"ג עד 600 מ"ג ליום, מחולק ל-2 מנות ליום. הפסקת התרופה צריכה להיות הדרגתית במשך שבוע. תופעות לוואי נפוצות: סחרחורת, ישנוניות ובלבול.

לתרופות אלה אין הוראות נגד אך המינון צריך להיות מותאם לתפקוד כלייתי.

2. נוגדי דיכאון מסוג SNRI (CYMBALTA) DULOXETINE מ-30 מ"ג עד 120 מ"ג ליום במנה אחת, לפני השינה. תופעות לוואי עיקריות: סחרחורת, ישנוניות ועייפות.
אין לשלב תרופה זו עם מעכבי MAO. רצוי להתייעץ עם פסיכיאטר במידה והמטופל נוטל נוגדי דיכאון אחרים.

III. קו שלישי:

1. אופיאטים חלשים: (TRAMADOL) מ 25-50 עד 400 מ"ג ליום, ב-3-4 מנות ליום.
2. אופיאטים חזקים, (OXYCODONE) 10-20 עד 50 מ"ג ליום, ב 2-4 מנות ליום. טיפול באופיאטים (TRAMADOL) אושר ע"י FDA לטיפול בכאב נירופתי הקשור בסוכרת. אולם מומלץ להימנע משימוש לאור הסיכון הגבוה להתמכרות וחשש מבטיחות הפחתה מעטה יחסית בכאב.
3. קנביס רפואי בכפוף להנחיות משרד הבריאות

טיפול באי שליטה במתן שתן.

Novitropan, Vesicare, Detrusitol: תרופות המשפיעות על קולטנים מסוג אלפה טיפול בהפרעה בתפקוד מיני ראה פרק איתור וטיפול בהפרעות בתפקוד המיני בקרב חולי סוכרת.

14-6 הרגל הסוכרתית



רגל סוכרתית היא אחד מסיבוכי הסוכרת המשמעותיים והיקרים ביותר ולה השלכות חברתיות וכלכליות. הצפי שבשנת 2040 היארעות של כיבים עלולה להגיע ל 25% מקרב מטופלים עם סוכרת.

מטרות ההתערבות כוללות בין השאר מניעת היווצרות כיבים, קידום גילוי מוקדם של שינויים/כיבים בכפות רגליים והתערבות בהתאם, והקניית ידע ומיומנויות לבדיקה עצמית, זיהוי שינויים ופניה לבדיקה רפואית ללא עיכוב ולטיפול.

מטופלים עם סוכרת נמצאים בסיכון של פי 25 יותר לאבד רגל בהשוואה למטופלים ללא סוכרת. ברוב המדינות המפותחות, השכיחות השנתית של כיב ברגל, בקרב אנשים עם סוכרת, היא כ 2% וכ 1% יעברו קטיעה בגפיים תחתונות. סוכרת היא הסיבה הנפוצה ביותר לקטיעה שאינה עקב טראומה. למעשה, כל 30 שניות מתבצעת כריתה של גפה תחתונה, בשל מחלת סוכרת בעולם וקטיעות אלו מגדילות את שיעור התמותה.

14-6.1 גורמי סיכון להיווצרות רגל סוכרתית

רגל סוכרתית כרוכה בסיכונים פוטנציאליים לזיהום, כיב והרס של רקמות עמוקות הקשורים לשינויים פתולוגיים בגפיים תחתונות: נירופטיה, מחלת עורקים היקפית ו/או זיהום. שינויים אלו עלולים לגרום לכיב קשה רפיו העלול להוביל לקטיעה ו / או מוות עקב סיבוכים. כיב ברגל סוכרתית הינו תוצאה משילוב בו זמני של גורמי הסיכון מפורטים בטבלה מספר 23.

טבלה מספר 23 - גורמי סיכון להיווצרות רגל סוכרתית

שומנים בדם	ראיה לקויה	מחלת כלי דם היקפיים
טיפול לא נכון בציפורניים: פטרת/גזירה	הנעלה לא מתאימה	היגיינה ירודה
אי איזון גליקמי	זיהום מקומי (צלוליטיס, פטרת)	יתר לחץ דם
נירופתיה פריפרית – גורם סיכון מרכזי!	שינוי במבנה כפות הרגליים	השמנת יתר
עישון	המצאות יבלות (קאלוס)	נפרופתיה סוכרתית (במיוחד חולי דיאליזה)

14-6.2 אומדן ומעקב רגל סוכרתית

בדיקה עיתית של הרגליים מאפשרת לאבחן בזמן שינויים ניורופטיים ו/או מחלת כלי דם היקפית. אחת השיטות לקביעת דרגת סיכון להיווצרות כיב ותדירות הבדיקה הינה באמצעות הכלי IWGDF (2015 The International Working Group on the Diabetic Foot)

טבלה מספר 24 - קביעת דרגת סיכון להתפתחות כיב ותדירות המעקב

(חוזר מינהל הסיעוד 10/19)

דרגה	רמת סיכון	פירוט	תדירות ביצוע אומדן והערכה
0	רמת סיכון נמוכה	עור תקין/ללא אובדן תחושה/ללא עדות לאיסכמיה/ללא עיוות גרמי	פעם בשנה
1	רמת סיכון בינונית	הימצאות ניורופתיה/שינויים בעור/קאלוס (callus)	פעם בשישה חודשים
2	רמת סיכון גבוהה	הימצאות ניורופתיה/איסכמיה ו/או עיוות גרמי /קאלוס (callus)	בטווח של 3-6 חודשים
3	רמת סיכון גבוהה מאוד	הימצאות ניורופתיה/איסכמיה בשילוב אחד מהגורמים הבאים: - היסטוריה של כיב סוכרתי או קטיעה בגפיים תחתונות - כיב סוכרתי בהווה - מטופל בדיאליזה	בתדירות הנדרשת עד לריפוי הכיב ולאחר מכן פעם ב 3 חודשים

בדיקה תקופתית של רגל בסיכון כוללת:

אנמנזה כגון:

- האם קיימת תחושה ברגליים?
- האם יש תחושת נימול ברגלים?
- האם יש תחושת חום ברגלים?
- האם התחושות מתעצמות או "נרגעות" במנוחה או שינה?

- האם יש כאב בכף הרגל ו/או בשוק בעת הליכה? אם כן - האם הכאב מגביל את הפעילות שלך?
- האם היה בעבר כיב ברגלים?

בדיקת כף הרגל:

- עור: יבלות, צבע, טמפרטורה, בצקות, שיעור
- עצמות ומפרקים: דפורמציה (אצבעות פטיש, מבנה אצבעות)
- בליטות גרמיות (צניחת כרית כף רגל, הלוס ואגוס)
- מגבלה בתנועת המפרקים ברגליים
- הנעלה וגרביים: מידת שחיקת נעליים, שימוש במדרסים, גרביים, התאמת הנעלה
- בדיקת דופק דורסלי וטיביאלי
- מילוי קפילרי
- בצקות (כולל כף הרגל, קרסול ושוק)
- בדיקת אצורים בסיכון להתפתחות פצע ברגל סוכרתית לסימני לחץ/המצאות פצע.
- בדיקת תחושה בעזרת מונו פילמנט בארבע נקודות באזור פלנטרי של כף רגל. אין לבדוק באצורים של יבלת/קאלוס/יובש. הבדיקה מתבצעת כאשר עיני מטופל עצומות. המונו פילמנט מונח על האזור הנבדק למשך 2 שניות. האצורים המועדפים לבדיקה הם אצורים פלנטריים של ראשי מטאטרסל (metatarsal) 1, 3, 5 וכרית הבהן. על המטופל לומר אם מרגיש/לא מרגיש את המגע. הדיאגנוזה של נירופתיה נקבעת אם המטופל לא מרגיש 1 מתוך 4 אצורים שנבדקו.
- בדיקת התאמת הנעלה יכולה לכלול לדוגמא: האם הנעל אינה לוחצת, קיים רוחב של אגודל מקצה האצבע הארוכה לקצה הקדמי של הנעל ממצא חריג במהלך הבדיקה יובא לידיעת הרופא המטפל.

3 2.2.6-14 אומדן כיב בכף רגל סוכרתית

אטיולוגיה (סוג): ע"י תשאול ובדיקה קלינית ניתן לסווג את הכיבים ל:

- כיב נירופטי - כיב על רקע נירופטיה
- כיב נזיר - איסכמי
- כיב משולב: נירופטיה ובעיה בכלי דם היקפיים
- כיב איסכמי "טהור" - כיב על רקע בעיה בכלי דם בהתאם לצורך, יש להשלים את הבדיקה ע"י שלילת PAD (Peripheral Atrial Diseases), בדיקת דפקים, דופלר עורקים כולל ABI- Ankle Brachial Index).

סיבה להיווצרות כיב: יש לבחון את הסיבה המידית להיווצרות הכיב, כגון: הנעלה

לוחצת, הליכה יחפה, גירוד, חבלה, יובש, פטרת ו"לנטרל" את הסיבה המידית להיווצרות הפצע. לרב הנעלה שאינה מתאימה הינה הגורם המרכזי לפצעים.

מיקום: 50% מהפצעים מופיעים בחלק פלנטרי (כרית כף הרגל) של כף הרגל ו- 50% באזורים אחרים: במיוחד מעל עיוות גרמי (2/3). כיבים איסכמיים/נוירו-איסכמיים נפוצים יותר בקצות הבהונות או בגבולות לרוחב כף הרגל.

קביעת דרגה –

יש שיטות שונות לסיווג קליני של כיבים, המבוססות על פתופיזיולוגיה של התפתחות כיב. דרגת החומרה של הכיב עולה בהתאם לעומק הכיב, נוכחות מרכיב זיהומי ונוכחות מרכיב איסכמי.

שני סיווגים (Classifications) קליניים נמצאים לרב בשימוש:

1. על שם ואגנר (Wagner)*
2. על שם אוניברסיטת טקסס - שיטת סיווג פצע של אוניברסיטת טקסס [University of Texas wound classification system (San Antonio)].

קלסיפיקציה נוספת SINBAD עשויה להוות כלי לתייעוד ולמעקב כיב סוכרתי (אולם לא עברה ולידציה מספקת בכדי לקבוע את הפרוגנוזה של החולה הבודד).

מדידת הפצע - אורך, רוחב ועומק ע"י סרגל למדידת פצעים. למדידת עומק ניתן להיעזר במטוש. מעקב אחר גודל הפצע נותן לצוות המטפל אינדיקציה על התקדמות/אי התקדמות החלמה.

סימני זיהום - אבחון של זיהום מקומי בפצע בנוכחות סימפטומים של דלקת: אודם מקומי, חום מקומי, כאב, נפיחות, הפרשה מוגלתית. יש להעריך מטופלים בעלי זיהום ברגל סוכרתית לנוכחות של osteomyelitis

טיפול בכיב סוכרתי ובזיהום –

ניתן לקרוא בחוברת "תורת ניהול הטיפול בפצעים קשה ריפוי" באתר של הכללית בלינק: <http://homenew.clalit.org.il/sites/Communities/siud/Ne/w/wound/DocLib1%20קשיי%20ריפוי%20מעודכן%20יולי%202017.pdf>

14-6.3 הדרכת מטופל ומשפחתו לבדיקת רגלים

להעצמת מטופל לבדיקת יומיומית של הרגליים חשיבות מרכזית בתהליכי מניעה. בין נושאי ההדרכה כדאי לכלול:

- גורמי סיכון לפצע.
- טכניקה לביצוע בדיקה עצמאית או בסיוע תומך עיקרי, של כפות הרגליים, לרבות בין האצבעות, נקודות לחץ, צבע, טמפרטורה או כל שינוי אחר, כולל בדיקת ציפורניים.
- הימנעות מהליכה יחפה או הליכה בגרביים ללא נעליים/נעליים ללא גרבים.
- הנעלה מתאימה בבית ומחוץ לבית: לוודא שהנעל לא רחבה מידי אך גם לא לוחצת.
- רצוי להתאים נעל בסוף יום ולא בבוקר. כמו כן מדרסים בהתאמה. בדיקת פנים הנעל לפני הכנסת הרגל לוודא שאין גופים זרים בתוכה.
- רחצה יומיומית של כפות הרגליים בסבון ומים זורמים. ייבוש הרגלים כולל בין האצבעות.

- גזירת ציפורניים בקו ישר. החלפה יומיומית של גרביים.
- אין להשתמש בכרית חמה או אמצעי חימום ישירות על כפות הרגלים.
- אין להשתמש בחומרים כימיים בכדי להסיר יבלות – לפנות לאיש מקצוע.
- ניתן להשתמש בקרם לחות לכפות הרגלים, רצוי לא בין האצבעות.
- פנייה לקבלת ייעוץ רפואי כאשר בחשד לפגיעה בשלמות העור כגון: הופעת שלפוחית, יבלת, חתך או שינוי בצבע הגפה.

14-6.4 מערך המניעה והטיפול ברגל סוכרתית

המרפאה הראשונית מהווה עוגן משמעותי עבור מטופלים עם סוכרת בכלל ורגל סוכרתית בפרט, לצורך קבלת הדרכה למניעה, איתור מוקדם וכן לצורך טיפול ומעקב. במצבים קליניים מורכבים קיימת חשיבות להפנות את המטופל למומחים בתחום. מומלץ לשקול הפניה למרפאת פצע או לצוות בין מקצועי במצבים כגון: כאשר קיים פצע קשה ריפוי מעל 4-6 שבועות, קיימת החמרה במצב הפצע תחת טיפול שמרני, קיים כיב עם אטיולוגיה שאיננה ברורה, או לצורך קבלת חוות דעת נוספת. במצבים חריפים כגון: חשד לאיסכמיה חריפה (שינוי צבע עור לסגול, כחול/דפקים פריפריים לא נמושו, רגל קרה, כאב חד) תהליך זיהומי חריף (חום, צמרמורות, צלוליטיס, אבצס), זיהום בעצם (אוסטאומיליטיס), נמק נרחב יש לשקול הפנייה דחופה לבית חולים.

14-7 הפרעות בתפקוד המיני



הפרעה בתפקוד מיני קיימת בכ- 45% מנשים וגברים עם סוכרת בגילוי הפרעה בתפקוד מיני בנשים מומלץ להעריך האם יש אבחנה של דיכאון תשאול מובנה במעקב סוכרת יאפשר גילוי הפרעה בתפקוד מיני

השכיחות של הפרעות בתפקוד המיני (הבת"מ) בקרב מטופלים עם סוכרת, נשים וגברים, היא כ-45%. השיעור עולה עם הגיל, משך המחלה וחוסר איזון מטבולי, והינו גבוה בהרבה משיעורם של אלו שאינם מטופלים בגיל מקביל.

בסוכרת רבת שנים רוב המטופלים סובלים מהפרעה כלשהי בתפקוד המיני. הבת"מ עלולות להוות סימן אזהרה שקט למחלות קרדיווסקולריות בכלל. לחילופין, הבת"מ יכולה להוות סימן ראשון לסוכרת סוג 2.

הסיכון להבת"מ עולה במיוחד כאשר קיימים גורמים נוספים לפגיעה בכלי הדם, כגון עישון, יתר לחץ דם והיפרליפידמיה, וגבוה יותר בקרב גברים חולי סוכרת שמנים ו/או לא פעילים גופנית. הגורמים העיקריים להבת"מ במחלת הסוכרת:

1. וסקולופתיה.
2. נזירופתיה.
3. הפרעות פסיכולוגיות הנובעות מהמחלה בכלל והפרעות הסתגלות בפרט.
4. יאטרוגניות-תרופות.

14-7.1 ביטויים שכיחים של הבת"מ

בקרב גברים:

- הפרעה בזקפה.
- הפרעה בתחושה בפין.
- שפיכה רטרוגרדית.
- שפיכה מוקדמת משנית להפרעה בזקפה.
- ירידה בחשק המיני.

בקרב נשים:

- ירידה בתחושה באזור אברי המין.
- קושי ביכולת האביונה או אנאורגזמיה.

- ירידה בלחלוח הנרתיק.
- ירידה בחשק המיני
- זיהומים בנרתיק - בעיקר פטרייתיים.

הסיכון לדיכאון בנשים חולות סוכרת הסובלות מהפרעה בתפקוד מיני גבוה פי 4 לעומת אלו שאינן סובלות מכך. לכן מומלץ לסקור לדיכאון בכל חולות עם סוכרת הסובלות מהפרעות בתפקוד מיני. מתאם זה לא נמצא בגברים.

14-7.2 הנחיות כללית לטיפול ומעקב של הבת"ם

- המלצה על הפסקת עישון, איזון הסוכרת, פעילות גופנית ושמירה על משקל גוף תקין כאמצעי לשיפור הטיפול המיני.
- במידה ויש צורך לטיפול תרופתי ליתר לחץ דם, מומלץ לנסות להתאים תכשירים אשר פוגעים פחות בזיקפה כגון: תכשירים שאינם מקובצת חוסמי הרצפטורים ביטא או דיזוטיאזיד.
- במידה וקיימת פגיעה באיברי מטרה, הפרעה בתפקוד מיני באה לביטוי בייחוד בשלב העוררות של התגובה המינית: זקפה בגברים ולחלוח הנרתיק בנשים. רצוי להציע מענה לכל אחת מההפרעות כפי שיפורט בהמשך.

14-7.3 טיפול במרפאה ראשונית

זיהוי גורמים מפריעים וטיפול בהם:

- א. סוכרת לא מאוזנת אשר מובילה לעייפות, הרגשה כללית גרועה וחוסר עניין בקיום יחסי מין.
- ב. תרופות המדכאות ליבידו או כושר מיני.
- ג. זיהומים חוזרים בנרתיק אצל האישה וטיפול בהם.
- ד. טיפול בוואגיניטיס אטרופית בקרב נשים אחרי גיל המעבר.
- ה. טיפול בתרופות המשפרות תפקוד מיני בקרב גברים, ללא התוויות נגד, והן: תרופות פומיות מסוג מעכבי התס PDE5inhibitors, Phospho- diesterase5.

התכשירים הקיימים כיום לנטילה לפי צורך או טיפול יומי קבוע הינם:

(TARIM, Viagra), Sildenafil (Levitra) Vardenafil

צורת לקיחה בטבליות ובטבליה מסיסה - (TADAM, Cialis) Tadalafil LevitraODT.

בהיעדר התוויות נגד מומלץ לשקול להתחיל טיפול במינון המכסימלי ולרדת במינון בהתאם לתגובה. כדי להבטיח את הצלחת הטיפול מומלץ לתת הנחיות שימוש מפורטות למטופל, לרבות תזמון הנטילה ביחס ליחסי מין ואוכל, משך הפעולה של התכשיר, הצורך בגירוי מיני והצורך להתנסות במספר ניסיונות כדי לקבוע את מידת ההצלחה של הטיפול. במקרה של אי תגובה לטיפול אפשר לנסות טיפול יומי קבוע בתכשיר Cialis 5 mg בנוסף לטיפול בתכשיר שונה מקבוצה זו במינון מכסימלי לפני יחסי מין. כאשר הטיפול הפומי נכשל מומלץ להפנות את החולה למרפאה המתמחה בהבת"מ.

7.4-14 טיפול במסגרת מרפאה לטיפול מיני (סקסולוגי)

הטיפול הסקסולוגי, הפרטני ו/או זוגי, יכול לסייע בהתמודדות עם הבעיות הנפשיות הנלוות להבת"מ מסיבות אורגניות, עם הירידה בחשק המיני והמשקעים שנוצרו על רקע ההבת"מ טרם הטיפול. מומלץ לברר את ציפיות המטופל/ת ובן/בת הזוג מהטיפול המיני ולהבהיר להם את התוצאות הצפויות.

טיפול בהבת"מ של נשים

- ניתן לסייע להתגבר על הירידה בתחושה וההפרעות הנלוות ממנה, לרבות קושי ביכולת האביונה ואנאורגזמיה, באמצעות איתור נקודות ריגוש אלטרנטיביות באזור איבר המין ולימוד טכניקות גירוי המתאימות אישית לסובלת מההפרעה, לרבות שימוש בוויברטור מתאים.
- טיפול בזיהומים בנרתיק באמצעים פרמקולוגיים, שקילת הפסקת תכשירי גלולות למניעת הריון בקרב נשים צעירות, תוך ייעוץ על אמצעי מניעה אחרים, וטיפול בתסמיני גיל המעבר בקרב נשים מבוגרות.

טיפול בהפרעה בתפקוד מיני של גברים

הטיפול בהפרעה בזקפה ובשפיכה מוקדמת המשנית להפרעה בזקפה נעשה על פי השלבים הבאים. המעבר משלב אחד להבא אחריו נעשה עקב כישלון הטיפול או קיום התוויית נגד או רצון המטופל:

- א. כשלב ראשון טיפול בתרופות המשפרות זקפה ראה סעיף "טיפול במרפאה ראשונית", סעיף ה'.
- ב. שימוש במשאבת ואקום או הזרקה של שילוב תרופתי לתוך הרקמה הספוגית בפין. טיפול זה יינתן במרפאות מקצועיות להבת"מ ועל ידי רופאים שהתמחו בכך.
- ג. **שילוב של טיפול תרופתי פומי עם הזרקה לפין.**
- ד. השתלת תותב לפין. טיפול בלתי הפיך זה מומלץ אם נכשלו השיטות הפחות פולשניות או שהשימוש בהן גרם לתופעות לוואי בלתי נסבלות או שלא ניתן להשתמש בהן בשל התוויית.

14-8 בריאות הפה וסוכרת



מחלה פריאודונטלית היא סיבוך של מחלת הסוכרת

הדרכה, טיפול ומעקב חשובים לשמירה על בריאות הפה במטופלים עם סוכרת

מחלה פריאודונטלית (חניכיים) הוגדרה כאחד הסיבוכים של מחלת הסוכרת. הסוכרת מעלה את השכיחות והחומרה של מחלות פריאודונטליות. רמת HbA1c היא גורם סיכון המנבא את חומרת המחלה הפריאודונטלית. קיימות עדויות בודדות שהמחלה הפריאודונטלית מחמירה את איזון הסוכרת אך הקשר אינו הדוק. לא קיימות הוכחות חד משמעיות שאיזון טוב יותר של סוכרת מפחית את השכיחות או החומרה של מחלות פריאודונטליות, כפי שהוכח לגבי סיבוכים מיקרוסקולרים אחרים. קיימות עבודות קטנות המראות שטיפול במחלה פריאודונטית משפר את איזון.

המלצות

1. חשוב להדריך את המטופל, תוך התאמה תרבותית, שקיים סיכון מוגבר למחלות פריאודונטלית בשל הסוכרת.
2. לבצע בדיקת מעקב תקופתית לבריאות הפה. מומלץ כל 6-12 חודשים וטיפול בהתאם, או בהתאם להמלצת רופא השיניים ו/או שיננית
3. לפנות לטיפול במצבים כגון: נפיחות או דימום בחניכיים, כאב בחלל הפה, שיניים מתנדנדות, כיבים בחלל הפה או ריח רע מהפה.
4. שמירה על כללי ניקיון הפה וטיפול במוקדי זיהום בפה (עששת ומחלת חניכיים).

פרק 15 - תדירות מעקב

תדירות המעקב נקבעת בשיתוף המטופל בהתאמה למצבו הקליני ויעדים אישיים. מעקב אחר מטופל עם סוכרת כולל: בדיקת משקל וגובה (BMI), לחץ דם, בדיקת כף רגל, בדיקות מעבדה, בקרה על אופן נטילת הטיפול התרופתי, אומדן מצב ריגשי, תשאול לגבי אורח חיים, הדרכה והעצמה לניהול עצמי של המחלה ובמידת הצורך הפנייה לשותפי תפקיד כגון: יעוץ דיאטני, בדיקות עיניים. הטבלה שלהלן מציגה המלצות מינימום למעקב. במקרים בהם המצב הקליני מחייב, תהיה תדירות המעקב והבדיקות גבוהה יותר.

טבלה מספר 25 - מעקב ותדירותו למטופלים עם סוכרת

שם בדיקה	תדירות המעקב
מידת לחץ דם ודופק	פעם בשנה או לעיתים קרובות יותר עד השגת יעד האיזון ערכי לחץ דם
משקל, גובה וחישוב BMI	פעם בשנה
בדיקת רגליים והנעלה	פעם בשנה או בהתאם לדרגת סיכון להתפתחות כיב
כימיה מלאה כולל תפקודי כבד, תפקודי כליה ואלקטרוליטים	פעם בשנה או בהתאם למחלות רקע וטיפול
HbA1C FASTING BLOOD GLUCOSE	בחולה מאוזן לפחות פעם בשנה (רצוי פעמיים בשנה). בחולה לא מאוזן תתבצע הבדיקה בתדירות גבוהה יותר, בהתאם לשיקול דעת רפואי.
פרופיל ליפידים	פעם בשנה מטופל עם היפרליפידמיה רצוי פעמיים בשנה או לאחר שינוי תרופתי
B12	פעם בשנה-שנתיים למקבלי טיפול ב-METFORMIN
בדיקת שתן ליון Micro albumin/Creatinine או איסוף שתן למיקרואלבומין או לחלבון ב- 24 שעות במידת הצורך + eGFR	פעם בשנה
בדיקת עיניים כוללת פונדוס	בהתאם להמלצת רופא עיניים. ללא רטינופתיה פעם בשנה-שנתיים.
תשאול לגבי מצב ריגשי/ דיכאון	מומלץ פעם בשנה, בהתאם לשיקול דעת קליני
תשאול לגבי היענות לטיפול ואורח חיים כגון: עישון, פעילות גופנית, נטילת תרופות, שינה ועוד	לפחות פעם בשנה או בהתאם לשיקול דעת קליני
תשאול לחיפוש סיבוכים כרוניים של סוכרת	מומלץ פעם בשנה

פרק 16 - תהליכי עבודה במרפאה ראשונית

תהליכי העבודה במרפאה ראשונית מבוססים על שני עקרונות עיקריים:

1. המטופל במרכז ושותף פעיל בבניית תוכנית הטיפול.
2. שיתוף פעולה של צוות בין מקצועי במהלך הטיפול בחולה עם סוכרת ובמשפחתו. כל זאת, מתוך הכרה בחשיבות ההשפעה של המטופלים על איזון הסוכרת ואיכות חיי המטופל, כמו גם חשיבותם של המשפחה, נורמות חברתיות, מצב כלכלי, משאבים רגשיים ומוטיבציה שיש למטופל לנהל את מחלתו.

לצוות המרפאה הראשונית תפקיד משמעותי בקשר עם המטופל ובמעקב אחר מצבו הבריאותי. בחלק גדול מהמקרים יש לצוות המרפאה הראשונית היכרות עם הסביבה התרבותית של המטופל, משאבי תמיכה ויכולת לסייע למטופלים לנהל את החיים עם המחלה. רופא המשפחה וצוות המרפאה הראשונית מהווים עוגן מרכזי במעקב אחר מצב המטופל, להעצימו לניהול חיים עם המחלה ולכוונו בעת הצורך לשותפי תפקיד כגון: רופא סוכרת, תזונאי, אחות, רוקח, עו"ס ולמשאבים אחרים כגון סדנאות למיניהן.

תהליך העבודה במרפאה הראשונית כולל:

1. איתור אוכלוסיית מטופלים עם סוכרת במרפאה הזקוקים להדרכה, לטיפול ולמעקב.
2. טיפול ומעקב בהתאם להנחיות הקופה ומצבו הבריאותי של המטופל, צרכיו והעדפותיו.
3. בהתאם לגישת המטופל במרכז Patient Centered Approach, המטופל שותף לקבלת ההחלטות הקשורות למצבו הבריאותי ולבניית תוכנית טיפול אישית, המותאמת לצרכיו, עמדותיו תרבותו ומסוגלותו. ליווי מקצועי על פי גישת "המטופל במרכז", מתבססת על שני עקרונות חיוניים: פיתוח יחסי אמון בין מטפל מטופל וקיום תקשורת ביניהם. הכלי החשוב ביותר למימוש עקרונות אלו הוא באמצעות הקשבה פעילה, גילויי אמפטיה ומתן חיזוקים חיוביים בכל מפגש טיפולי, במטרה להשיג יעדי הטיפול.
4. תיאום בין כל שותפי התפקיד הרב מקצועיים במרפאה ובין מוסדות, לשמירת רצף ואיכות הטיפול. שיתוף פעולה בין מטופלים עשוי להשפיע על הטיפול המיטבי בסוכרת ומחלות נלוות, יכולות המטופל לטיפול במחלה, צמצום סיכון לסיבוכים ושיפור שביעות רצונו של המטופל. דגשים למעקב של אדם עם סוכרת ניתן למצוא בקישורית הבאה:
<http://portal.clalit.org.il/sites/nursing/diabetes/DocLib1/2017.%20יעודי%20בסוכרת%20פברואר2002.21.pdf>

פרק 17 - רצף טיפולי בין מטפלים

רצף טיפולי מוגדר כעדכון הדדי של מטפלים שונים ומסגרות טיפול שונות, כמו קהילה ומערכות אשפוז, בין מטפלים במרפאות ראשוניות ויועצות, בין גורמים רפואיים ופארה-רפואיים, בכל הקשור, למצבו הבריאותי של המטופל ולצרכיו, לסוג הטיפול או לצורך בהמשך טיפול.

שמירה על רצף הטיפול עשויה לשפר את איכות הטיפול ולהגביר את שביעות הרצון של מטפלים ומטופלים. התוצאות של רצף טיפולי סדיר בין מטפלים מצביעות על ירידה בצריכת אשפוזים ואשפוזים חוזרים, ביקורים במיון ומשך השהייה באשפוז. מומלץ לתשאל את המטופל לגבי ביקורים אצל מומחים, או שותפי תפקיד נוספים המטפלים בו, לצורך שמירה על רצף הטיפול.

17-1 רצף טיפולי בין מטפלים במסגרת הרפואה הראשונית

בתחום המטפלים, מדגישה הספרות המקצועית את חשיבות ההעברה של הנתונים ותיאום הטיפול לאורך זמן, עם בדגש על תקשורת בין הצוותים המטפלים. המטרה היא לקיים באופן רציף טיפול עקבי ומתואם בין הגורמים המטפלים. וכן להתאים באופן אישי את הטיפול לצרכים המשתנים של המטופל. לכל שותפי התפקיד במרפאה יש תפקיד חשוב בשמירה על הרצף הטיפולי.

ערוצי תקשורת שמסייעים לשמירת הרצף בין הגורמים המטפלים

- מערכות מחשוב ורשומה רפואית כגון:

- אופק
- "נעץ" – פעילות בהמתנה (אייקון "נעץ")
- הוראה – אחות לאחות (אייקון "טלוויזיה")
- מסנר
- דוא"ל
- מכתב סיכום
- ייעוץ און-ליין

- מפגש ישיר ודיון בין מטפלים. או באמצעות שיחה טלפונית. או אמצעי טכנולוגי אחר.

17-2 רצף טיפולי בין מרפאה ראשונית לבין מרפאות סוכרת

הטיפול והמעקב במטופל עם סוכרת נעשה במרפאה הראשונית. במצבים מסוימים מופנים מטופלים לטיפול ו/או לייעוץ במרפאת הסוכרת. מצבים בהם המטופל לרוב ימשיך טיפול במרפאת סוכרת הינם לדוגמה: טיפול במשאבת אינסולין, סוכרת מסוג 1 או מטופלים עם סוכרת מסוג 2 המזריקים אינסולין 3-4 פעמים ביום, מטופלים מורכבים, סוכרת לא יציבה, אירועי היפוגליקמיה חוזרים, נשים עם סוכרת בהריון ולקראת הריון, וכשיש קשיים באיזון. מטופלים שהגיעו ליעדי האיזון (אישי) לפחות בשתי בדיקות עוקבות, או לפי שיקול דעת אחר של הרופא המטפל, עשויים להמשיך ולקבל את הטיפול במרפאת האם הראשונית.

על מנת לשמור על רצף טיפול, הפנייה למרפאת סוכרת תכלול את כול הנתונים הנדרשים ליעוץ –בדיקה פיזיקלית, אנמנזה, בדיקות מעבדה עדכניות, רשימת התרופות מעודכנת בפירוט וציון מטרת ההפניה. חשוב להסביר למטופל את מטרת ההפניה ליעוץ במרפאת סוכרת.

צוות מרפאת סוכרת מהווה גורם מטפל ומשאב ידע מקצועי לצוותים המטפלים במרפאה הראשונית. העברת המידע אודות המטופל ושיתוף פעולה בין צוות מרפאת סוכרת לצוותי המרפאות הראשוניות, ישפר את איכות הטיפול והאיזון בקרב מטופלים עם סוכרת. ניתן לשמור על רצף הטיפול באמצעות: מכתב סיכום מרופא יועץ סוכרת/אחות סוכרת/דיאטנית למרפאת האם, ישיבות צוות, ייעוץ און-ליין ובאמצעים טכנולוגיים נוספים.

17-3 רצף טיפולי בית חולים בקהילה

עיקר הטיפול במטופלים עם סוכרת מתקיים בקהילה. הם יכולים להגיע לאשפוז בגלל הסוכרת. אך גם ללא קשר אליה. במהלך האשפוז, לעיתים המטופל יוצא מאיזון, מבוצע אבחון מחדש. ולכן, לצורך טיפול מיטבי, קיימת חשיבות רבה לרצף הטיפול בין המטפלים בבית החולים לבין המטפלים בקהילה.

אמצעי קשר לשחרור מתוכנן:

- מכתב שחרור רפואי הניתן לצפייה באופק.
- מכתב סיעודי עם פרוט ההדרכות שבוצעו בבית החולים.
- אחות קשר (למאושפזים בפנימית ומעל גיל 65 בלבד) או בקרת אשפוז.
- אחות מתאמת סוכרת בבית חולים: קשר באמצעות דוא"ל/שיחת טלפון לאחות במרפאה ראשונית/לרופא המשפחה.

17-4 מצבים בהם מומלץ על יצירת קשר יזום לעדכון מטפל בקהילה

- א. אירועי היפוגליקמיה חוזרים
- ב. מעבר מטיפול פומי לאינסולין
- ג. בעיית היענות קשה
- ד. בעיה ברגל סוכרתית
- ה. סוכרת מסוג 1
- ו. ערך המוגלובין מסוכרר מעל 9%
- ז. מטופל שיצא מאיזון עקב הפסקת טיפול קבוע
- ח. מטופל המשתחרר עם טיפול חדש בסטראידים
- ט. אשפוז עקב חמצת מטבולית (DKA)
- י. מטופל עם סוכרת בעל צרכים מיוחדים, כגון ערירי, ירידה קוגניטיבית, בעיה בחושים.

במצבים מסוימים, כגון סוכרת חדשה מסוג 1, היפוגליקמיה קשה, DKA, נדרשת תקשורת ישירה בין מטפלים בבית חולים וקהילה.

פרק 18 - התאמת הטיפול בסוכרת לצום חודש הרמדאן



מומלץ להתחיל בהערכות להערכת סיכון והכנת המטופל כחודשים לפני צום הרמדאן,

הכנה לצום הרמדאן תעשה בהתאם למצב וטיפול של כל מטופל ותכלול התאמת תזונה וטיפול תרופתי, או המלצה להימנע מצום במטופלים בסיכון

הכנת אדם עם סוכרת לצום בחודש רמדאן מהווה אתגר לא פשוט. מצד אחד, אחוז גבוה של מטופלים עם סוכרת צמים למרות הסיכון הגבוה הכרוך בכך ומצד שני, אנשים "שיכולים" לכאורה לצום, עושים זאת ללא הכנה ראויה וחושפים את עצמם לסיכונים פוטנציאליים משמעותיים. המטרה בפרק הזה היא לזהות אנשים עם סיכון מוגבר לצום ברמדאן ולהמליץ להם בצורה חדה וברורה שאסור להם לצום, ומצד שני להכין את הקבוצה השנייה שכן יכולה לצום בצורה נכונה. יחד עם זאת, לנצל את רמדאן כחלון הזדמנויות לשיפור איזון מטופלים עם הסוכרת. זה בהחלט אפשרי.

הצום בחודש רמדאן, כולל הימנעות משתיית מים, אוכל ועישון, מעלות השחר ועד השקיעה. צום זה מהווה אחד מחמשת יסודות האסלאם שכל מוסלמי חייב לקיים במידה והוא מסוגל לכך. אנשים שמצבם הרפואי עלול להחמיר בעקבות הצום **מצוים לא לצום**.

18-1 הסיכונים בצום חודש רמדאן

הסיכונים הכרוכים בצום חודש הרמדאן נחקרו במספר עבודות. המחקר הגדול אשר חקר את ממדי התופעה והשלכותיה הוא מחקר EPIDIAR אשר כלל 12,243 מטופלים עם סוכרת מ 13 מדינות. הממצאים היו משמעותיים: 79% ממטופלים עם סוכרת סוג 2 ו 43% ממטופלים עם סוכרת סוג 1 צמים לפחות 15 ימים ברמדאן. ההערכה היום, שמעל 100 מיליון איש בעולם צמים לפחות 15 ימים במהלך חודש הרמדאן.

הסיכונים העיקריים בצום ברמדאן אשר נראו בעיקר במחקר EPIDIAR אך גם בעבודות נוספות כוללים את הבאים:

1. היפוגליקמיה

הסיכון להיפוגליקמיה קשה, אשר הוגדרה במחקר EPIDIAR כהיפוגליקמיה הדורשת פניה לחדר המיון ו/או אשפוז, עלה ברמדאן פי 4.7 בקרב מטופלים עם סוכרת סוג 1 ופי 7.5 בקרב מטופלים עם סוכרת סוג 2. חשוב להדגיש שהיפוגליקמיה קשה הוגדרה כזו שדרשה טיפול במסגרת חדר המיון, מאחר וזה נתון שאפשר לבדוק אותו. התופעה של היפוגליקמיה קלה (גם היא כרוכה בסיכון!) וקשה (כל היפוגליקמיה המלווה בתופעות נוירולוגיות) ולא מודעת (בעיקר בקרב מטופלים עם סוכרת סוג 1) כנראה הרבה יותר שכיחה, אך יש לקחת בחשבון שעבודה זו בוצעה בתקופה אשר לא היה בה שימוש בתרופות עם שיעור נמוך מאוד להיפוגליקמיה, כגון קבוצת Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors או (DDP-4i) Glucagon-like peptide receptor-1 agonists (GLP-1RA). עבודה רטרוספקטיבית רחבת היקף אשר פורסמה לאחרונה (CREED Study) הראתה שיעור יחסית נמוך יותר של אירועי היפוגליקמיה בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 2 (8.8%) ובקרב מטופלים עם סוכרת סוג 1 (6.36%). עבודות אחרות בהיקף הרבה יותר קטן מצאו היארעות נמוכה.

2. היפרגליקמיה משמעותית וחמצת קטוטית (Diabetic Ketoacidosis-DKA)

במחקר ה-EPIDIAR נצפתה עליה משמעותית באירועי היפרגליקמיה קיצונית אשר דרשה אשפוז בבית חולים עם/בלי DKA. העלייה הייתה פי 3 בקרב מטופלים עם סוכרת סוג 1 ופי 5 בקרב מטופלים עם סוכרת סוג 2. העלייה הקיצונית בערכי הגלוקוז הייתה משנית ל:

- הפחתת מינון/הפסקת חלק מהטיפולים האנטיהיפרגליקמיים על דעתם האישית מחשש להיפוגליקמיה בחלק ניכר מהמטופלים.
- צריכת ארוחות עתירות פחמימות בעת ארוחת אפטאר (ארוחת שבירת הצום).

3. התייבשות וטרומבוזיס

כצפוי, הימנעות משתיה במהלך הצום מעלה סיכון להתייבשות. הסיכון עולה בחודשים בהם רמדאן נופל בתקופה שבה היום ארוך יותר ולח יותר וגם במצבים של היפרגליקמיה משמעותית, הגורמת להשתנה מרובה. ההתייבשות יכולה לגרום לעליה באירועים כמו: סחרחורת, התעלפויות ונפילות עם סכנה לשברים, בעיקר באנשים מבוגרים, וגם עליה בצמיגות הדם, שמעלה סיכון לטרומבוזיס. העבודות לגבי עליה בשכיחות אירועי טרומבוזיס ברמדאן לא הגיעו למסקנות חד משמעיות ויש צורך בעבודות נוספות בתחום זה, אך ללא ספק הסיכון - ולו תאורטית - קיים, וחייבים לנקוט באמצעי זהירות קפדניים כדי להפחית ממדי ההתייבשות ולהדריך את המטופלים לזהות תסמינים קליניים אופייניים, שמצריכים להפסיק צום.

18-2 ההערכה והכנת המטופל לקראת הרמדאן

יש לבצע מפגש עם מטופלים עם סוכרת כחודשים לפני הרמדאן, על מנת להעריך את מידת הסיכון בצום הרמדאן ולהכין כל מטופל בצורה ראויה לחודש הצום. קבוצת הסיכון המוגבר בצום הרמדאן כוללת כל מטופל עם סוכרת סוג 1, היפוגליקמיה קשה (היפוגליקמיה לא מודעת או אירועי היפוגליקמיה חוזרים) בתקופת 3 חודשים לפני הרמדאן, היפרגליקמיה קשה (HbA1c מעל 10%, אשפוז בגין DKA או היפרגליקמיה היפראוסמוטית) ב 3 החודשים

שקדמו לרמדאן, מחלות נלוות קשות, מחלה חריפה, נשים בהריון. בקבוצה זו יש להמליץ **להימנע** מצום רמדאן.

הסמכות לאשר/למנוע צום רמדאן בידי רופא שבקיא בסיכונים סכרת ברמדאן. עם זאת, מטופלים רבים, שנמנים על קבוצת הסיכון הגבוה, מחליטים לצום בחודש רמדאן ויש להעניק להם הכנה ראויה כמפורט בהמשך.

הכנת המטופל לחודש הרמדאן עשויה לעזור בצורה משמעותית להעביר את החודש בצורה בטוחה. עבודה אחת מצאה שהכנה מתאימה מפחיתה סיכון לאירועי היפוגליקמיה ב 50% לעומת עליה פי 4 באירועי היפוגליקמיה בקבוצת הביקורת.

יש להדגיש בפני המטופלים חשיבות הקפדה על ארוחת סוחר (ארוחה שלפני תחילת הצום) ולהימנע מצריכה מוגברת של פחמימות בארוחת אפטאר. כמו כן, להדגיש חשיבות ניטור עצמי של גלוקוז **ולהפסיק צום** בכל מצבים הבאים: **גלוקוז מעל 300 mg%, גלוקוז נמוך מ 70 mg% בתחילת הצום או נמוך מ 60 mg% במהלך יום הצום ובהופעת תסמיני התייבשות ותת לחץ דם תנחתי.**

ההדרכה התזונתית חשובה בכלל בהתמודדות עם מחלת הסוכרת וחשובה עוד יותר במהלך חודש הרמדאן. המטופל צריך לקבל הנחיות מפורטות לגבי ארוחות מועדפות בארוחות סוחר (לפני תחילת הצום – ארוחות המכילות פחמימה מורכבת ופחות מלח) ובארוחות אפטאר (ארוחות שבירת צום – כדי למנוע היפרגליקמיה משמעותית אחרי ארוחות).

כמו כן, המטופל צריך להקפיד על ניטור קפדני של רמות הגלוקוז, כולל במהלך שעות הצום, בעיקר כדי לזהות נטייה לאירועי היפוגליקמיה, וגם שעתיים לאחר ארוחת אפטאר כדי לזהות מצבי היפרגליקמיה משמעותית. ניטור קפדני יכול לסייע למטופל להימנע ממצבים אשר עלולים לחשוף אותו הן להיפו והן להיפרגליקמיה.

18-3 הכנת המטופל בהתאם לטיפול הבסיסי שמקבל לפני הרמדאן

1. מטופלים מאוזנים ע"י טיפול **בתזונה בלבד** או ע"י טיפול באחד או יותר מהתרופות הבאות: **מטפורמין, מעכבי DPP-4, אגוניסטים של GLP-1 Receptor, אקטוס ואקרבוז.**

בהם אין צורך לבצע כל שינוי מבחינת טיפול פרמקולוגי אנטיהיפרגליקמי במהלך חודש הרמדאן, זאת לאור הסיכון הנמוך להיפוגליקמיה עם הטיפול הנ"ל ופרופיל בטיחותי גבוה בחודש הרמדאן, אשר הוכח לגבי חלק מהתרופות הנ"ל. במספר עבודות אשר השוו טיפול ב: Sitagliptin (ג'נוביה), Vildagliptin (גלבוס) ו Liraglutide i (ויקטוזה) לעומת סולפונילאוראה (SU) הראו את הבטיחות של הטיפולים הנ"ל. קיימת תמימות דעים, שמדובר ב class effect ולכן, ההנחיות להכנת אדם עם סוכרת ברמדאן מדגישות את הבטיחות של כלל קבוצת מעכבי DPP4 וכלל קבוצת ה GLP-1 RA. חשוב להדגיש, שמומלץ שהמטופל יגיע למינון מקסימלי של GLP-1 RA לפחות 6 שבועות לפני תחילת הצום כדי להימנע מתופעות לוואי גסטרואינטסטנליות העלולות לגרום להתייבשות במהלך חודש הרמדאן.

2. מטופלים אשר מקבלים תרופות ממשפחת **סולפונילאוראה (SU)** או **רפאגליניד/נובונורם**. קיים סיכון בינוני (לפחות) בצום חודש הרמדאן. מטופלים שמתגוררים לבד ומטופלים בתרופות אלה נמצאים בסיכון גבוה. מחקר ה GLIRA מצא שיעור 3-3.7% של אירועי היפוגליקמיה בקרב מטופלים אלה. השינוי המומלץ ברמדאן הוא כדלקמן: במידה

והחולה מקבל SU פעם ביום (אמארייל), מומלץ ברמדאן לקבל את התרופה במינון 75% מהמינון הרגיל לפני ארוחת אפטאר. במידה ומקבלים SU יותר מפעם ביום או נובונורם, ההמלצה לקבל מינון מקסימלי לפני ארוחת אפטאר וחצי מינון מקסימלי לפני ארוחת סוחור. עם זאת, בעיקר במטופלים עם היסטוריה של היפוגליקמיה ולו אירוע בודד וקל, מומלץ להחליף טיפול ב SU ונובונורם לתרופות בטוחות יותר, מקבוצת מעכבי DPP4 או אנלוגים של GLP- Receptor 1

3. מטופלים אשר מקבלים מעכבי SGLT2.

לתרופות מהמשפחה הזו (בישראל: פורציגה וג'ארדיאנס) סיכון נמוך לאירועי היפוגליקמיה. מצד שני, קיים אפקט משתן העלול תאורטית לגרום להתייבשות בעת הצום. עבודה אחת בדקה את בטיחות פורציגה לעומת SU ברמדאן ומצאה שיעור נמוך משמעותית יותר של אירועי היפוגליקמיה. העבודה לא מצאה עליה בשיעור תת לחץ דם תנחתי ותסמיני התייבשות, אך חשוב לציין שהעבודה לא הייתה מתוקפת לבדוק את הנושא הזה. סקר אשר בדק את דעת הרופאים לגבי שימוש במעכבי SGLT2 ברמדאן מצא ש 70.6% מהם חושבים שהטיפול בטוח ברמדאן. רובם מסכימים שיש לקחת את הטיפול בעת ארוחת אפטאר, להקפיד על שתיה מרובה של נוזלים בשעות שלפני תחילת הצום ולהימנע מלתת את התרופות האלה לאוכלוסייה בסיכון גבוה להתייבשות, כגון: מבוגרים, מטופלים עם כשל כלייתי, ערכי לחץ דם נמוכים, שמקבלים משתנים או עם נטייה לקרישת יתר כגון מטופלים עם תסמונת נפרוטית. חשוב גם להסביר למטופלים אלה את התסמינים הקליניים של התייבשות ולהנחות אותן להפסיק צום בהופעת תסמינים אלה.

בעת הצום, עולה הפרשת גלוקגון ופוחתת הפרשת אינסולין, מצב הגורם ליצור גופי קטו – ketogenesis. כידוע, קיים קשר בין הטיפול במעכבי SGLT2 לבין אירועי DKA, אם כי התופעה די נדירה. אין עדיין מידע לגבי השפעת התרופות האלה במצבי צום. לכן יש לנקוט זהירות ולדווח על אירועים כאלה לגורמים הרלוונטיים.

4. מטופלים אשר מקבלים טיפול באינסולין.

- i. במידה והחולה מקבל אינסולין בזאלי בלבד וערכי גלוקוז בצום בטוח מטרם, ההמלצה היא להפחית את המינון ב- 20% עם תחילת הצום ולהקפיד על ניטור עצמי קפדני של ערכי גלוקוז. לגבי המטופלים שמקבלים אינסולין לפי משטר בזאלי-בולוס ומאוזנים, במידה וצמים ברמדאן, יש להפחית מינון אינסולין בזאלי ב- 20% ובמקביל להפחית במינון אינסולין קצר טווח לפני הסוחור ב- 50% ולתת מנת האינסולין קצר הטווח לפני שעת האפטאר כמו לפני ארוחת עיקרית. יש לשנות את המינון של שתי הזריקות קצרות הטווח בהתאם לרמות גלוקוז בניטור עצמי שיבוצעו במהלך הצום, במיוחד בשעות הצהריים ולפני האפטאר. כמו כן כעבור שעותיים מארוחת האפטאר או לאחר תפילת " התראויח" אשר נחשבת כפעילות גופנית קלה עד בינונית.
- ii. הטיפול בפרה-מיקס אינסולין כמעט ולא נבדק בעבודות מבוקרות ועדיף להימנע משימוש בתרופות אלה ברמדאן בקרב אנשים המעוניינים לצום. חשוב לציין לגבי כלל המטופלים המקבלים טיפול באינסולין, שלחלק גדול מהם אסור לצום ברמדאן ואלה שצמים, חייבים מעקב קפדני של רופא מטפל ושל דיאטנית כדי להבטיח צום בטוח.

iii. מטופלים על משאבת אינסולין יקבלו הדרכה מיוחדת במרפאת סוכרת ויבוצעו שינויים מתאמים בהגדרות המשאבה בעיקר קצב בסיסי, במידה והם מחליטים לצום למרות הסיכון המוגבר בכך.

לסיכום:

צום הרמדאן מהווה אתגר גדול עבור אדם עם סוכרת, שחייב לקבל הדרכה מתאימה כחודשיים לפני תחילת הצום. הרבה מטופלים יכולים לצום ואף לשפר את מידת איזון הגלוקוז במידה ויקבלו הדרכה נכונה, עם התאמת תזונה וטיפול תרופתי. מצד שני, צריך לזהות את האנשים עם הפוטנציאל לסיכון הגבוה בצום ולהסביר בצורה חדה וברורה שאסור להם לסכן את עצמם בצום ברמדאן.

מראי מקום

Chapter 1

Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2019; S13-S17.

David C. et al. Development Of the Diabetes Technology Society Blood Glucose Monitor System Protocol. Journal of Diabetes Science and Technology. 2016;10(3) 697–707

Ahlqvist E et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:361-9

Chapter 3

Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. J Hypertens Suppl. 1999 Feb;17(1):S9-13.

Pan A et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2017 2015;S2213-8587(15)00316-2

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71:e127-e248.

Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42 (Suppl 1):S103-S123
2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2019.
doi:10.1093/eurheartj/ehz486;S1-S69

Standards in medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41:S1

Jellinger P.S. et al. AACE/ACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease © 2017. Endocrine Practice:2017;23,Supplement 2: 1-87

יתר לחץ דם בישראל אבחנה, טיפול ואיזון מכון לאיכות ברפואה הר"י, ינואר ה' 2019

Whelton PK et al. 2017 Guideline for High Blood Pressure in Adults. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71:e127-e248.

Jaffe A et al. Diabetes among Ethiopian immigrants to Israel: exploring the effects of migration and ethnicity on diabetes risk. PLoS ONE 2016 11(6):e0157354.doi:10.1371/journal.pone.0157354

Chapter 4

Cautinho Met 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 (Supl. 2): 233-240

Tominaga Met al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22: 920-924

GalassiA, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119: 812-819

Dankner R et al. Glucose tolerance status and 20 year cancer incidence. Isr Med Assoc J. 2007;9(8):592-6

Hannon TS et al. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. Pediatrics 2005; 116 : 480- 473

Lindstrom J et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006; 368: 1673-1679

Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009; 374(9702): 1677-1686.

Tuomilehto J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350

Knowler WC et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403

Pan XR et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20: 537-544

Yamaoka K et al. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2005; 28: 2780-2786

Kalter-Leibovici O et al. Adult-onset diabetes among Arabs and Jews in Israel: a population-based study. Diabet Med 2012;29(6):748-54

Jaffe A et al. Adult Arabs have higher risk for diabetes mellitus than Jews in Israel. PLoS One. 2017. 8;12(5):e0176661.

Jaffe A et al. Diabetes among Ethiopian immigrants to Israel: Exploring the Effects of Migration and Ethnicity on Diabetes Risk. PLoS One. 2016, 14;11(16).

ADA- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S44–S47. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes.

Zhang X et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2010;33:1665–1673

סוכרת בקרב עדות בישראל ד"ר ענת יפה המועצה הלאומית לסוכרת 2013, עדכון **
2015 עמ 354

William T. et al. Update and Next Steps for Real-World Translation of Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care 2016; 39:1186–1201

Chapter 5

Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes Association. Clinical Diabetes 2016;34(1):3-21

American Diabetes Association. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations Diabetes Care 2017 Jan; 40(Supplement 1): S6-S10

Creamer J et al. Culturally appropriate health education for Type 2 diabetes in ethnic minority groups: an updated Cochrane Review of randomized controlled trials. Diabetic Medicine 2016;33(2):169-183.

Goody CM et al. Using cultural competence constructs to understand food practices and provide diabetes care and education. Diabetes Spectrum 2009; 22(1):43-47.

Grzywacz JG et al. Culture in Diabetes-Related Beliefs among Low-and High-Education African American, American Indian, and White Older Adults. Ethnicity & disease. 2012;22(4):466.

Levin-Zamir D et al. The use of focus groups as a basis for planning and implementing culturally appropriate health promotion among people with diabetes in the Arab community. Global Health Promotion. 2016 Mar;23(1):5-14.

Levin-Zamir D et al. Health literacy in selected populations: Individuals, families, and communities from the international and cultural perspective. Information Services & Use. 2017 Jan 1;37(2):131-51.

The National Registry of Evidence-based Programs and Practices (NREPP). Available at: https://definedterm.com/a/entity/the_national_registry_of_evidence_based_programs_and_practices. Accessed September 2018.

משרד הבריאות, חוזר מנכ"ל בנושא הנגשה והתאמה תרבותית ולשונית של שירותי בריאות, 2011

Chapter 6

Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. Clinical Diabetes 2016;34(1):3-21

American Diabetes Association. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations Diabetes Care 2017 Jan; 40(Supplement 1): S6-S10

Creamer J et al. Culturally appropriate health education for Type 2 diabetes in ethnic minority groups: an updated Cochrane Review of randomized controlled trials. Diabetic Medicine 2016;33(2):169-183.

Goody CM et al. Using cultural competence constructs to understand food practices and provide diabetes care and education. Diabetes Spectrum 2009;22(1):43-47.

Grzywacz JG et al. "Culture" in Diabetes-Related Beliefs among Low-and High-Education African American, American Indian, and White Older Adults. Ethnicity & disease. 2012;22(4):466.

Levin-Zamir D et al. The use of focus groups as a basis for planning and implementing culturally appropriate health promotion among people with diabetes in the Arab community. Global Health Promotion. 2016 Mar;23(1):5-14.

Levin-Zamir D et al. Health literacy in selected populations: Individuals, families, and communities from the international and cultural perspective. Information Services & Use. 2017 Jan 1;37(2):131-51.

The National Registry of Evidence-based Programs and Practices (NREPP). Available at: https://definedterm.com/a/entity/the_national_registry_of_evidence_based_programs_and_practices. Accessed September 2018.

משרד הבריאות, חוזר מנכ"ל בנושא הנגשה והתאמה תרבותית ולשונית של שירותי בריאות, 2011

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;39 Suppl 1:S25-27 .

Garber AJ et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. Endocr Pract. 2016;22:84-113.

Franz MJ. Diabetes Nutrition Therapy: Effectiveness, Macronutrients, Eating Patterns and Weight Management. Am J Med Sci. 2016;351:374-9.

Balk EM et al. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2015;163:437-51 .

Zeevi D et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. Cell. 2015;163:1079-94 .

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37Suppl 1:S14-80 .

Franz MJ et al. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:65-72.

Rydén L et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-87.

Franz MJ et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. J Am Diet Assoc. 2010;110:1852-89 .

Franz MJ et al. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. J Am Diet Assoc. 2008;108:S52-8.

Chapter 8

U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Yars of Progress: A Report of the Surgeon General. (https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/index.htm) Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and

Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014 [accessed 2018 Mar 22].

Carole W. et al. Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes – A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2007;298 (22):2654-2664

Tsiara S. et al. Influence of Smoking on Predictors of Vascular Disease. Angiology 2003;54: 507-530

Shauna S. Standards of Care – Smoking and Diabetes. Diabetes Forecast June 2004
Standards of Medical Care in Diabetes-2015. American Diabetes Association, Diabetes Care 2015 Jan; 38 (Supplement 1): S20-S30. <https://doi.org/10.2337/dc15-S007>.
http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S20

Fiore MC. et al. 2008. Treating Tobacco Use and Dependence. A Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services.

Chapter 9

המדריך לטיפול בסוכרת, המועצה הלאומית לסוכרת, 2015

הנחיות קליניות לטיפול תרופתי בסוכרת סוג 2 אפריל 2009

ההסתדרות הרפואית בישראל קווים מנחים לטיפול בסוכרת 2016

המדריך לטיפול בסוכרת, המועצה הלאומית לסוכרת, 2019, חינוך טיפולי בסוכרת ומחלות כרוניות- גישות מעשיות לטיפול-אלומה- מיזם עוצמה 2018

Chapter 10 & 11

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 2016; Volume 39, Suppl 1.

Davies MJ. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 61.12 (2018): 2461-2498.

Wiviott SD et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. NEJM 2019;380:347-57

AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016. Endocr Pract.2016;22:84-113.

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care 2017;40:Suppl 1.

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019;42: Suppl 1

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care 2020;43: Suppl 1

Gerstein H.C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes REWIND: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. www.thelancet.com Published online June 10, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

Seidu S et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with and without renal impairment: a systematic review and meta-analysis. Primary Care Diabetes 2018;12:265-283

Perlman A et al. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors analysis of the FDA adverse event report system database. Nutr Metab & Cardiovasc Dis 2017;27:1108-1113

Sandeep R et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiology 2018;72(24)

Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016. 28;375(4):311-22

Mann JFE et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017. 31;377839-848

Zinman B et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015. 26;373:2117-28.

Wanner C et EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016. 28;375:323-34.

Marso SP et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. NEJM 2016;375:1834-1844

Mosenzon O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:606-617

Zinman B et EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.

Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2016;375:323-34.

Marso S.P et al. For the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-322.

עלונים לרופא של כל תרופה

המדריך לטיפול בסוכרת, המועצה הלאומית לסוכרת, 2015

הנחיות קליניות לטיפול תרופתי בסוכרת סוג 2 אפריל 2009

ההסתדרות הרפואית בישראל קווים מנחים לטיפול בסוכרת 2016

המדריך לטיפול בסוכרת, המועצה הלאומית לסוכרת, 2019

חינוך טיפולי בסוכרת ומחלות כרוניות- גישות מעשיות לטיפול-אלומה- מיזם עוצמה 2018

Chapter 13

American Diabetes Association. Workgroup on hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2005;28:1245-9

Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee. Hypoglycemia. Can J Diabetes 2013;37:S69-S71

Garg S.K. et al. Strategy for mitigating DKA risk in patients with type 1 diabetes on adjunctive treatment with SGLT inhibitors: a STICH protocol. Diabetes Technol & Ther. 2018;20:571-575

Chapter 14

Lexicomp, Micromedex

El-Atat FA et al. The Relationship between Hyperinsulinemia, Hypertension and Progressive Renal Disease. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2816-27

Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 May;286(5):H1597-602

Campbell NR et al. Canadian Hypertension Education Program. Can J Cardiol. 2009 May;25:271-7.

Canadian diabetes association: Canadian guidelines on prevention and management of diabetes type 2. Can Diab J 2008;32, S115-S118

Weber MA et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension ACCOMPLISH trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. Blood Press. 2007;16:13-9.

Costa J et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta- analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2006 May 13;332(7550):1115-24.

Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care 2009 32 Suppl 1 S13-61.
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.

De Berardis G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b4596.

Haire-Joshu D et al. Smoking and diabetes. Diabetes Care 22:1887-1898, 1999.

American Diabetes Association: Smoking and diabetes Position Statement. Diabetes Care 2004;27-Suppl 1:S74-S75,.

Boden WE et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 356: 1503-1516.2007
American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care 2018;41:917–928

McAllister DA et al. Incidence of hospitalisation for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes. Circulation. 2018;138(24):2774-2786.

American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019 ;42-Suppl 1:S103-S123

Young LH et al. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547–1555

Brunström M et al. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016;352:i717

James PA et al. 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: 507–520

Eckel RH et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;129:S76–S99

Bhatt DL et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11-22.

Sever PS et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care 2005;28:1151–1157.

Colhoun HM et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364:685–696
U.S. Food and Drug Administration.Guidance for industry. Diabetes mellitusdevaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [Internet]. Silver Spring,MD, 2008. Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.Accessed3November 2017

Zinman B et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128

Neal B et al.CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657.

Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347-357.

Marso SP for LEADER Steering Committee on behalf of LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.N Engl J Med 2016;375:311-322

Marso SP et al on behalf of SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844

Holman RR et al on behalf of EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228–1239

Pfeffer MAet al.on behalf of ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2257

Perk J et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635-1701

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2019.

doi:10.1093/eurheartj/ehz486;S1-S69

Kannel WB et al. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29-34

Middleton RJ et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:88-92.

Ravid M et al. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. Arch Intern Med. 1992;152:1225-1229.

Gault MH et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. Nephron. 1992;62:249-256

Gerstein HC et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286:421-426

Gaede P et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet.1999;353:617-622.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853.

Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993;329:1456-1462

Perez-Maraver M et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment. Diabetes Res Clin Pract. 2005;70:13-19.

Kean WF et al. Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: opinions on oral medication use. Inflammopharmacology 2008;16:53-75

Bakris GL et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int. 2004;65:1991-2002.

Tarif N et al. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium-channel blockers. Nephrol Dial Transplant. 1997 ;12:2244-50

Cooper WO et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006;354:2443-2451.

Parving HH et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2008;358;23:2433-2446.

Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. Am J Ophthalmol. 2006;141:446-455.

Zhang X et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA 2010;304:649-656.

Yau JW, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35: 556-564.

Mathenge W et al. Prevalence and correlates of diabetic retinopathy in a population-based survey of older people in Nakuru, Kenya. Ophthalmic Epidemiol. 2014;21:169-77

Beagley J et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. Diabetes Res Clin Pract.;103:150-160

Zhang X et al. The missed patient with diabetes: how access to health care affects the detection of diabetes .Diabetes Care. 2008;31:1748e1753

Ferris 3rd FL. How effective are treatments for diabetic retinopathy? JAMA. 1993;269:1290e1291.

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-32.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 1995;102:647-61.

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-9.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1995;44:968-83.

Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:233-52.

Cheung N et al. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010 ;376:124-36

Antonetti DA et al. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012;366:1227e1239.

Javitt JC et al. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. Ann Intern Med. 1996;124(1 Pt 2):164e169.

Morrison JL et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. Clin Exp Ophthalmol.2016;44:321e334

Axer-Siegel R et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. Ophthalmology 1996;103:1815-1819

Gunderson EP et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Diabetes 2007;56:2990-2996

2017-Update On Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern By AAO.
www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017

Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.

International Diabetes Federation Practice Recommendations on the Diabetic Foot- 2017. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents Diabetes Metab Res Rev. 2016;32 (Suppl 1):7-15

Caravaggi C et al. The Management of the Infected Diabetic Foot. Current Diabetes Reviews 2013;9:7-24

Yazdanpanah, L et al. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)—Two-Year Follow-Up Study. International Journal of Endocrinology 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/7631659>

Kaya, Z et al. Evaluation of Nurses' Knowledge Levels of Diabetic Foot Care Management. Nursing Research and Practice 2018 <https://doi.org/10.1155/2018/8549567>

Doughty D.B. et al. on behalf of Wound Ostomy and Continence Nurses Society. Wound, Ostomy and Continence Nurses Society (R) Core Curriculum: Wound Management. 2015

ד"ר כהן.א., ד"ר הרמן, בהם & פרופ' ויינשטיין . מניעה וטיפול ברגל סוכרתית, נייר
עמדה. ההסתדרות הרפואית בישראל 2016.

Chapter 15

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; Volume 42 Suppl 1

משרד הבריאות. התוכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל 2018

המדריך לטיפול בסוכרת, המועצה הלאומית לסוכרת 2017 .

Chapter 17

קומנשטר ד.ש., כהן א.ד., וינקר ש., ביטרמן ח., איכות ברפואה "רצף הטיפול במערכת הבריאות". גיליון 1, יולי 2014.

המדריך לטיפול בסוכרת, המועצה הלאומית לסוכרת. משרד הבריאות . מהדורה 2017

Chapter 18

Salati I et al. Results of the Epidemiology of Diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004; 27: 2306–2311.

Hui E et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. BMJ 2010;340:1407-1411.

Salim I et al. Impact of religious Ramadan fasting on cardiovascular disease: a systematic review of the literature. Curr Med Res Opin 2013;29:343-354

Temizhan A et al. Is there any effect of Ramadan fasting on acute coronary heart disease events? Int J Cardiol 1999; 70: 149-153.

Al-Arouj M et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. Diabetes Care 2010;33:1895-1902.

Adnan Z .Type 2 Diabetic Patients Fasting on Ramadan in Israel. Isr Med Assoc J. 2017;19:269-274.

Bravis V et al. Ramadan education and awareness in diabetes programme for Muslims with type 2 diabetes who fast during Ramadan. Diabet Med 2010;27:327-331.

Al Sifri S 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;65:1132-1140.

Hassanein M et al. Comparison of the dipeptidyl peptidase–4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. Curr Med Res Opin 2011;27:1367-1374.

Azar S et al. Efficacy and safety of liraglutide compared to sulphonylurea during Ramadan in patients with type 2 diabetes (LIRA-Ramadan): a randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2016;18:1025-33.

Zaina A et al. Diabetic Patients Fasting During Ramadan: Ten Years Overview. J Clin Diabetes Pract 2015, 1:1

Hassanein M et al. Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines: International Diabetes Federation (IDF), in collaboration with the Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:303-316.

Glimperide in Ramadan (GLIRA) Study Group. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. Diabetes Care 2005;28:421-422.

Ali S et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan. Diabet Med. 2016 ;33:1315-29

Wan Seman WJ, et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of Ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab. 2016;18:628-32 .

Wangnoo SK et al. Barriers and solutions to diabetes management: An Indian perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:594-601.

נספחים

- נספח 1 - הדרכה להזרקה של אינסולין ושל GLP-1 RA
- נספח 2 - טבלת תרופות לטיפול בסוכרת
- נספח 3 - זכויות רפואיות למטופלים עם סוכרת
- נספח 4 - קישורית למצבים מיוחדים ומצבי צום :
הכנת החולה לקולונסקופיה
- טיפול בסוכרת סביב צום קצר לבדיקות, פעולות וניתוחים אמבולטוריים
- נספח 5 - רשימת קיצורים שכחים ברפואת עיניים הקשורים לסוכרת
- נספח 6 - פירוט ההמלצות התזונתיות לטיפול התזונתי בסוכרת

נספח 1 – הדרכה להזרקה של אינסולין ושל GLP-1 RA

תחילת טיפול בהזרקה גורם פעמים רבות לחששות, חרדות ולהתנגדויות אצל המטופל. מסיבה זו, חשוב לברר את עמדותיו, מסוגלותו ומוכנותו לפני תחילת הטיפול. נקודות להתייחסות בהדרכה:

- סוג האינסולין, זמן ההזרקה המומלץ, תחילת השפעתו ממועד ההזרקה, שיא פעילותו ומשך השפעתו. שילוב האינסולין עם טיפול פומי ו/או טיפול ב-GLP-1 RA.
- אופן השימוש באמצעי ההזרקה – עטים ומזרקים
- טכניקת ההזרקה, זווית הזרקה, מקומות הזרקה אפשריים (ברוטציה - ראה תמונה בעמוד 29), אחסון עטי ההזרקה לסוגיהם השונים.
- הסבר על מצבי הפוגליקמיה והיפרגליקמיה – זיהוי, טיפול ומניעה.
- הקשר בין הזרקת אינסולין לארוחות ופעילות גופנית.
- טיפול באינסולין במצבים מיוחדים כגון: מחלה, טיולים, נסיעה לחו"ל, שתיית אלכוהול, צום, הכנה לביצוע בדיקות מיוחדות.
- נשיאת פחמימה זמינה בכל עת
- הדרכה להזרקת גלוקגון (Glucagon 1mg) במקרה של איבוד הכרה במצב של היפוגליקמיה.
- נשיאת כרטיס זיהוי עם רישום סוג האינסולין והמינון, הטיפול הפומי ורשימת מספרי טלפון של אנשי קשר חשובים.
- ניטור עצמי של ערכי גלוקוז והבנת משמעותם.
- קשר עם הצוות המטפל.
- בהזרקת GLP-1 RA מתן הסבר על תופעות לוואי אפשריות כגון: בחילות והקאות.

תהליך וטכניקה של הזרקת אינסולין

עט אינסולין הוא אמצעי ההזרקה הנפוץ ביותר. כיום לרוב סוגי האינסולין יש עט ייעודי חד פעמי, המכיל 300 יחידות אינסולין.

1. הדרכה לטכניקת ההזרקה תכלול:

- ◆ הרכבת המחט.
 - ◆ ערבוב עדין של אינסולין הניתן בתערובת.
 - ◆ הזרקת 2 יחידות באוויר כדי לוודא תקינות.
 - ◆ כיוון מספר היחידות המומלץ להזרקה.
 - ◆ החדרת המחט בזווית 90 מעלות.
 - ◆ המתנה של כ-5 שניות לאחר ההזרקה והוצאת המחט.
 - ◆ הסרת המחט בסיום ההזרקה והשלכתה למיכל מיוחד הניתן לסגירה.
 - ◆ החלפת מחט בכל הזרקה.
 - ◆ אין לשפשף או לעסות את מקום ההזרקה.
2. תהליך הדרכת המטופל להזרקת אינסולין כולל: הדגמה והתנסות בהזרקה ראשונה בנוכחות האחות במרפאה) לדוגמה: המטופל יכול להזריק במרפאה 1-2 יחידות אינסולין מסה"כ המנה, בנוכחות האחות.
3. אורך המחט המומלץ הוא 4 או 6 מ"מ.

מקומות הזרקה:

חשיבות רבה בהדרכת החולה לבצע "סבב" באזורי ההזרקה בכדי למנוע התעבות השכבה התת עורית ואגירת אינסולין במקום ליפויפרטרופיה.
אזורי הזרקה אפשריים הם: בטן, במרחק 2 ס"מ מהטבור והלאה (אין להזריק באזור בטן עליונה) בשליש המרכזי האחורי של הזרועות, ברבע הצידי העליון של הירכיים, בשליש עליון חיצוני, משני צידי העכוז.
סרטונים של הכללית העוסקים בהזרקה עצמית של אינסולין נמצאים באתר הסוכרת של הכללית לקהל הרחב

נספח 2 – טבלת תרופות לטיפול בסוכרת מסוג 2 (ללא אינסולין) ספט 2020

Generic Name	Existing Dosage (mg), Brand name	Daily Dose Range	Common/ Severe Side Effects	Renal/Hepatic Dose Adjustment	הכללה בסל
Biguanides					
Metformin	Glucomin, Glucophage, Metformin Teva (850)	PO: 500-2550 mg	Diarrhea, Nausea, Lactic acidosis	eGFR 60-89 ml/min: up to 2550 mg daily. eGFR 45-60 ml/min: tp to 2000 mg daily. eGFR 30-44 ml/min: tp to 1000 mg daily. eGFR < 30 ml/min: do not use. Avoid If kidney function is unstable	בסל התרופות, ללא גורם מאשר
a-Glucosidase inhibitors					
Acarbose	Acrose, Prandase (50, 100)	PO: 50-300 mg	GI flatulence, diarrhea, abdominal pain	eGFR < 30 ml/min: not recommended	בסל התרופות, ללא גורם מאשר
DPP-4 inhibitors					
Linagliptin	Trajenta (5)	PO: 5 mg	Use caution in patients with a history of acute pancreatitis. Discontinue if signs or symptoms of pancreatitis are observed. Do not restart if acute pancreatitis occurs with use. Warning for Saxagliptin due to increased risk of heart failure hospitalization	No adjustment needed in renal/hepatic failure	לא בסל התרופות הנחה דרך ביטוח מושלם/פליטונים
Linagliptin + Metformin	Trajenta Duo (2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000)	PO: 1 tab BID		Adjustment required due to metformin only	
Saxagliptin	Onglyza (2.5, 5)	PO: 2.5-5 mg		eGFR < 50 ml/min: up to 2.5 mg daily adjust also due to metformin	
Saxagliptin + Metformin	Kombiglyze XR (5/1000, 2.5/1000)	PO: 1 tab QD		eGFR 30-50 ml/min: up to 50 mg daily eGFR < 30 ml/min: up to 25 mg daily adjust also due to metformin	
Sitagliptin	Januvia (25, 50, 100)	PO: 25-100 mg		eGFR < 30 ml/min: up to 25 mg daily adjust also due to metformin	
Sitagliptin + Metformin	Januet (50/500, 50/850, 50/1000) Januet XR (50/500, 50/1000)	PO: 1 tab BID PO: 1 tab QD		eGFR < 50 ml/min: up to 50 mg daily adjust also due to metformin	
Vildagliptin	Galvus (50)	PO: 50-100 mg		AST/ALT > 3ULN – use is not	
Vildagliptin + Metformin	Eucreas (50/500, 50/850, 50/1000)	PO: 1 tab BID			

				recommended		
Insulin secretagogues: Sulfonylureas						
Glimepiride	Amaryl, Glimepiride Teva (1, 2, 3, 4)	PO: 1-8 mg	Hypoglycemia, weight gain	Initiate therapy conservatively, titrate the dosage based on patient's glycemic response	בסל התרופות, ללא גורם מאשר	
Glipizide	Gluco-Rite (5)	PO: 5-20 mg				
Glibenclamide	Gluben (5)	PO: 2.5-20 mg	Prolonged hypoglycemia, weight gain	eGFR < 50 ml/min: use is not recommended especially in elderly		
Insulin secretagogues: Non-sulfonylureas						
Repaglinide	Novonorm, Repaglinide Teva (0.5, 1, 2)	PO: 0.5-16 mg	Hypoglycemia	eGFR < 40 ml/min: initiate with 0.5 mg preprandially, followed by careful dosage titration	בסל התרופות, ללא גורם מאשר	
Thiazolidinediones						
Pioglitazone	Actos (15,30,45 mg)	PO: 15-45 mg	dema, CHF, weight gain, bone fractures in women, macular edema	No adjustment needed in renal failure	לטיפול בסוכרת סוג 2 לאחר מיצוי הטיפול בתכשירים במתן פומי HbA1c≥8%	
Pioglitazone + Metformin	Competact (15/850 mg)	PO: 1 tab BID		Adjustment required due to metformin only		
GLP-1 receptor agonists						
Dulaglutide	Trulicity (0.75mg/0.5ml, 1.5mg/0.5ml)	SC: 0.75-1.5 mg weekly	Nausea, vomiting, diarrhea, constipation, decrease in appetite, indigestion, headache. Discontinue if signs or symptoms of pancreatitis are observed. Do not restart if acute pancreatitis occurs with use. Black box FDA on exenatide and thyroid C-cell tumors	eGFR < 15 ml/min: not recommended,	לטיפול בחולים עם סוכרת סוג 2 העונים על כל אלה: BMI מעל 30 ו-A1C מעל 7.5% או BMI בין 28-30 ו-A1C - מעל 9%	
Exenatide	Bydureon (2mg)	SC: 2 mg weekly		eGFR < 30 ml/min: not recommended,		או BMI בין 28-30 בנוכחות A1C מעל 7.5% וחולים באחד מהבאים: מחלת לב כלילית, מחלה סרברווסקולארית, מחלת כליה כרונית
Liraglutide	Victoza (6mg/1ml)	SC: 0.6-1.8 mg QD		eGFR < 15 ml/min: not recommended		
Liraglutide + Ins Degludec	Xultophy (100Un/ml Ins, 3.6 mg/ml Liraglutide)	1 dose step= 1Un+0.036mg		eGFR < 15 ml/min: not recommended	לאחר מיצוי טיפול תרופתי פומי בתרופה אחת לפחות (בכללית)	
Lixisenatide	Lyxumia (10mcg/0.2ml,	SC: 10-20 mcg QD		eGFR < 30 ml/min: not recommended		מטופלים עם סוכרת שאינם

	20mcg/0.2ml)				עונים לקריטריונים, יוכלו
Lixisenatide+ Ins Glargine	Suliqua (100Un/ml Ins, 50 mcg/ml Lixisenatide; 100Un/ml Ins, 33 mcg/ml Lixisenatide)	1 dose step= 1Un+0.5mcg 1Un+0.33mcg		eGFR < 30 ml/min: not recommended	לרכוש את התרופה בהנחה דרך מושלם/ פלטניום.
Semaglutide	Ozempic (1.34mg/ml)	SC: Start 0.2 5 mg once week Increase by 0.25 mg every 4 weeks 0.5-1 mg once week		ESRD Not recommended	Semaglutide לא בסל התרופות לא בכלית
SGLT2 inhibitor					
Dapagliflozin	Forxiga (10 mg)	PO: 5-10 mg		Dapagliflozin (כטיפול בסוכרת) eGFR< 45 ml/min: not recommended eGFR < 30 ml/min: don't start	סוכרת סוג 2 בחולים עם A1C מעל 7% eGFR מעל 45 מ"ל/דקה/מ"ר ואבחנה של אחד מאלה: 1. אוטם בשריר הלב 2. ניתוח מעקפים-CABG 3. מחלת לב איסכמית 4. אי ספיקה כלייתית (eGFR נמוך מ-90 מ"ל/דקה ומאקוראלובומינוריה או eGFR נמוך מ-60 מ"ל/דקה)
Dapagliflozin + Metformin	Xigduo XR (5/850, 5/1000, 10/850, 10/1000)	PO: 1 tab QD			
Empagliflozin	Jardiance (10, 25 mg)	PO: 10-25 mg		Empagliflozin eGFR< 45 ml/min: not recommended , don't start	
Empagliflozin + Metformin	Jardiance Duo (5/850, 5/1000, 12.5/850, 12.5/1000)	PO: 1 tab BID			
Empagliflozin + Linagliptin	Glyxambi (10/5, 25/5)	PO: 1 tab QD			
Ertugliflozin	Steglatro (5,15mg)	PO: 1 tab QD		Ertugliflozin eGFR< 60ml/min: not recommended don't start	מבוטחי המושלם חולי סוכרת שאינם עומדים בקריטריוני הסל, יוכלו לקבל את התרופה במחיר הנחה למושלם, ללא צורך באישור מקדים
Ertugliflozin+ Metformin	Segluromet (2.5/1000mg, 7.5/1000mg)	PO: 1 tab BID			

מקרא: QD - פעם ביום; BID - פעמים ביום, ESRD - end-stage renal disease

נספח 3- זכויות רפואיות למטופלים עם סוכרת

על מנת להקל על המבוטח, מומלץ להכיר ולהתעדכן מעת לעת לגבי זכויותיו ומשאבים העומדים לרשותו ע"י מוסדות בקהילה כגון: המוסד לביטוח לאומי, עמותות וגופי שירות נוספים. זכויות אלו מתייחסות בין השאר לטיפול תרופתי, ציוד רפואי, שירותים נילווים. אתר משרד הבריאות המרכז מידע פרטני על תרופות וציוד רפואי עבור חולים עם סוכרת נמצא בקישור הבא:

<http://call.gov.il/infocenter/index?page=content&channel=ELIGIBILITY&cat=DIABETES>

להלן פירוט של חלק מזכויות רלוונטיות:

טיפול תרופתי - מטופלים המאובחנים עם סוכרת זכאים לקבל הגדרה של "חולה כרוני" ובאופן זה להגביל את סכום תיקרת התשלום תרופות בקופה.

- טיפול תרופתי - מטופלים המאובחנים עם סוכרת זכאים לקבל הגדרה של "חולה כרוני" ובאופן זה להגביל את סכום תיקרת התשלום תרופות בקופה.
- התרופות הפומיות לסוכרת סוג 2 מגוונות, חלקן כלולות בסל הבריאות וחלקן ניתנות לרכישה באמצעות הביטוחים המשלימים

מטופלים הלוקים בסוכרת זכאים להטבות ברכישת ציוד רפואי הכולל בין השאר:

מד סוכר - מטופלי סוכרת זכאים להנחות בעת רכישת מכשיר למדידת סוכר

פריטים מתכלים - מחטים ומקלונים לבדיקה עצמית למטופלי סוכרת בהשתתפות עצמית.

*כמות המחטים הינה בהתאם להמלצת הרופא המטפל ובכפוף

להנחיות הכלליות.

*מטופל באינסולין זכאי לרב לכמות גדולה יותר של מקלונים בבדיקה

(50 סטריפים לחודש). מטופלים אחרים זכאים לחבילה למשך 3

חודשים. הרופא המטפל מתאים את הכמות לצרכי המטופל.

משאבת אינסולין – מטופל זכאי למשאבת אינסולין וציוד מתכלה כחלק מסל הבריאות

הממלכתי, בהתאם לסוג הסוכרת ובהתאם לקריטריונים שהוגדרו.

- סיוע במימון מוצרי הליכה - משרד הבריאות משתתף במימון מכשירי שיקום וניידות יש לפנות למחלקות למחלות ממושכות ושיקום בלשכת הבריאות לפני רכישת המכשיר ולמקרה של תיקון.

- בדיקת זקפה לילית באמצעות מכשיר ייעודי- נדרש אישור אורולוג מומחה ו/או סקסולוג מחוזי מומחה עבור מועמדים להשתלת תותב הסובלים מאין אונות על רקע סוכרת

שירותי רווחה ועבודה: לרשות המטופלים בכל הקופות עומדים עובדים סוציאליים המוכשרים

לייעץ ולטפל בנושאי רווחה והתמודדות עם מחלה כרונית:

סוציאלית

- סיוע בהתמודדות רגשית עם המחלה, השלכותיה ועזרה בהסתגלות למצבם החדש
- הדרכה לשינוי באורחות חיים למניעת סיבוכי המחלה וקידום בריאות
- מתן מידע על זכויות ושירותים בקופה ובקהילה

זכויות סוציאליות למטופלים עם סוכרת: אנשים החולים בסוכרת עשויים להיות זכאים לתמיכה מגופים ממשלתיים שונים בהתאם למצבם הרפואי:

- פורטל "כל זכות" מרכז זכויות בסיוע משרד המשפטים מטה ישראל דיגיטלית במשרד לשוויון חברתי וג'וינט ישראל. להלן קישור המידע הינו כללי ואינו מחייב
<https://www.kolzchut.org.il/he/%D7%A1%D7%95%D7%9B%D7%A8%D7%AA>

נספח 4- מצבים מיוחדים ומצבי צום

1. טיפול בסוכרת סביב צום קצר לבדיקות, פעולות וניתוחים אמבולטוריים- נייר עמדה של האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה- ספטמבר 2019:
https://www.ima.org.il/userfiles/image/Ne_diabetes.pdf
2. הכנת החולה לקולונוסקופיה
https://www.ima.org.il/userfiles/image/Ne108_Diabetes.pdf

נספח 5- רשימת קיצורים שכיחים ברפואת עיניים הקשורים לסוכרת

מונח	קיצור
Diabetic Retinopathy	DR
Non-Proliferative Diabetic Retinopathy	NDPR
Proliferative Diabetic Retinopathy	PDR
Diabetic Macular Edema/ Cystoid Macular Edema	CME/DME
Neovascularization	NV
Neovascularization of Disc	NVD
Neovascularization of Iris / Rubeosis Iridis	RI/NVI
Neovascularization Elsewhere	NVE
Microaneurysm	MA
Cotton wool Spot	CWS
Hard Exudate	HE
Intra-retinal Microvascular Abnormality	IRMA
Venous Beading	VB
Intra-ocular Pressure	IOP
Neovascular Glaucoma	NVG
Optical Coherence Tomography	OCT
Panretinal Photocoagulation	PRP
Vitreous Hemorrhage	VH
Retinal Detachment	RD
Flourescein Angiography	FA

נספח 6- פירוט ההמלצות התזונתיות לטיפול התזונתי בסוכרת

פחמימות

פחמימות הן אב המזון העיקרי שמשפיע על רמות הסוכר בדם ולכן יש לתכנן תפריט הכולל כמות מתאימה של פחמימות בכל ארוחה. כמות הפחמימות בתפריט היומי יכולה להשתנות בהתאם להרגלי האכילה האישיים והעדפותיו של המטופל, למטרות הטיפול, לערכי הסוכרלפרופיל שומני הדם ולסוג הטיפול התרופתי או האינסולין.

מומלץ שמקור הפחמימות יהיה דגנים מלאים (למשל: בורגול, גריסים, שיבולת שועל, אורז מלא, לחם מקמחים מלאים), קטניות (למשל: עדשים, שעועית, אפונה), פירות וירקות עמילניים (למשל: בטטה, תירס).

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

חלוקת הפחמימות בתפריט היומי

חלוקת הפחמימות בארוחות במשך היום מותאמת לסוג הטיפול התרופתי והעדפות המטופל. (ראה פרוט בפרק על התאמת הטיפול התזונתי בטיפול התרופתי).

סיבים תזונתיים

צריכת סיבים תזונתיים עשויה לשפר את התגובה הגליקמית שלאחר הארוחה ואת רמות הכולסטרול LDL בדם, להגביר את תחושת השובע ולהשפיע לטובה על פעילות מערכת העיכול.

ההמלצות לצריכת סיבים לאנשים עם סוכרת דומות לאלו של כלל האוכלוסייה, ועומדות על 14 גרם סיבים ל-1,000 קק"ל ביום (20-35 גרם ביום).

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

אינדקס גליקמי ועומס גליקמי

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

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

ממתיקים במזון ומוצרי דייאט 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 דייאט מסוגים שונים ולמזונות ללא סוכר. כמו כן רצוי להסביר את המשמעות של תו אי"ל (האגודה הישראלית לסוכרת) המופיע על מוצרי מזון שונים.

חלבונים

מומלץ שמקור החלבון בתזונה יהיה ממזונות דלי שומן כמו: קטניות, נתחים רזים של בשר בקר, הודו ועוף, דגים, ומוצרי חלב. החלבון כמעט ואינו משפיע על רמות הסוכר בדם, אולם הוא מגרה את הפרשת האינסולין מהבלב. לכן מזון עשיר בחלבון אינו יעיל לטיפול בהיפוגליקמיה או כחלק מארוחה לפני השינה למניעת היפוגליקמיה לילית. במקרים של נפרופתיה סוכרתית יש להתאים את צריכת החלבון לדרגת הפגיעה הכלייתית.

שומנים

סוג השומן חשוב יותר מאשר כמות השומן בתזונה. באופן כללי, מומלץ להימנע ככל האפשר מצריכת שומן מסוג טרנס, המצוי בעיקר במאפים, מוצרי בצק קפואים, ומזונות מעובדים. מומלץ להגביל את הצריכה של שומן רווי, המצוי בעיקר במוצרי חלב עתירי שומן ובבשרים שמנים. יש להעדיף שומנים מהצומח, במיוחד שומן חד בלתי רווי, המצוי בעיקר בשמן זית, טחינה, שקדים, בוטנים, אגוזי לוז ואבוקדו. מומלץ לאכול 2-3 פעמים בשבוע דגים כמו סלמון, סרדינים וטונה, כמקור לחומצות שומן מסוג אומגה 3.

אלכוהול

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

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

תוספי תזונה וצמחי מרפא

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