

איזון סוכרת באשפוז

נייר עמדה והנחיות קליניות

מאי 2004

האגודה הישראלית לסוכרת
החברה הישראלית לרפואה פנימית

חברי הועדה המקצועית

ד"ר מיכה רפפורט מנהל מחלקה פנימית "ג" והשרות לסוכרת מרכז רפואי אסף הרופא
ד"ר אילנה הרמן-בוהם מנהלת מחלקה פנימית "ג" מרכז רפואי "סורוקה
פרופ' איתמר רז מנהל מרכז הסוכרת מרכז רפואי "הדסה" עין כרם

חלק ניכר מהחולים המאושפזים בכל רגע נתון במחלקות הפנימיות והכירורגיות של בתי החולים לוקים בסוכרת. האחוז המדויק של חולים עם סוכרת בקרב המאושפזים אינו ידוע ונע בין 10% ללמעלה מ-30%.

קרוב לודאי שהשכיחות האמיתית של סוכרת בקרב המאושפזים היא גבוהה אף יותר בהתחשב בכך שחלק ניכר מהם אינם מאובחנים או מדווחים כחולי סוכרת בעת שחרורם. החולים הסוכרתיים המאושפזים מהווים את קבוצת החולים הקשים והמורכבים במחלקות הפנימיות והכירורגיות ומאכלסים את היחידות לטיפול נמרץ לבבי, נשימתי, יחידות הדיאליזה ומחלקות לניתוחי לב שם מספרם היחסי גבוה יותר בהשוואה לכל קבוצת חולים אחרת. במקרים רבים איוון הסוכרת של חולים אלו לקוי בבואם, בשהותם ובצאתם מאשפוז. חלק מהחולים מאובחנים לראשונה כחולי סוכרת רק בזמן אשפוזם וחלק אחר נחשף לראשונה לרפואת סוכרת עדכנית רק בזמן אשפוז.

עד לאחרונה לא היה בנמצא נייר עמדה מוסכם מטעם גוף מקצועי בר סמכה הקובע מדיניות והנחיות באשר לצורך באיזון ומידת האיזון הרצוי של רמות הסוכר אצל חולי סוכרת באשפוז בין אם מדובר בחולים ידועים ובין אם מדובר בחולים שמחלתם נתגלתה בזמן האשפוז. בחודשים האחרונים ראו אור שני ניירות עמדה חשובים: האחד שפורסם בחודש דצמבר 2003 מטעם האיגוד האמריקאי של אנדוקרינולוגים קליניים (1) והשני סקירה מקיפה מטעם "הועדה האמריקאית לסוכרת בבתי חולים" (2). ניירות עמדה אלו סוקרים בצורה מקיפה את הספרות העדכנית בנושא ומכילים לראשונה הנחיות ברורות בנושא חשוב זה.

נייר העמדה התמציתי הזה בנושא האיזון של חולה הסוכרת באשפוז הוא פרי שיתוף פעולה בין האגודה הישראלית לסוכרת והחברה הישראלית לרפואה פנימית ומסתמך על ניירות העמדה הבין לאומיים שהוזכרו, על ספרי רפואה כללים וייחודים לסוכרת ועל ניסיון קליני רב שנים של חבריו שהם כולם קלינאים העוסקים ברפואה פנימית וסוכרת. עקב קוצר היריעה התמקדנו באיזון סוכרת ע"י תרופות בחולים בוגרים ולא כללנו התייחסות לאיזון סוכרת בילדים או בנשים הרות. כמו כן לא כללנו התייחסות לפן התזונתי או הסייעודי של ניהול חולה הסוכרת המאושפז.

כדי להציג את הנושא הסבוך הזה בצורה הבהירה ביותר בחרנו לשאול ולענות על השאלות הבאות:

1. האם סוכרת לא מאוזנת כרוכה בתחלואה או תמותת יתר באשפוז?

ספרות רפואית עשירה מראה באופן חוזר ונשנה שרמות סוכר גבוהות בין אם בחולי סוכרת ידועים ובין בחולים שמחלתם אובחנה לראשונה בזמן אשפוז כרוכה בעליה משמעותית ביותר בתחלואה ותמותה בזמן האשפוז. נתונים אלו נכונים במגוון של מחלות ומחלקות אשפוז. במחלקות הפנימיות והכירורגיות הכלליות התמותה עולה פי 2.7 בחולי סוכרת ידועים ומגיעה עד פי 18 בחולים עם סוכרת שלא אובחנה קודם לכן. מהלך האשפוז בחולי הסוכרת במחלקות הפנימיות והכירורגיות ארוך, מורכב ומצריך אשפוז ביחידות לטיפול נמרץ יותר מאשר חולים ללא סוכרת. תמונה דומה קרי עלייה משמעותית בתמותה ותחלואה נצפתה במחלקות לטיפול נמרץ למיניהן, יחידות לטיפול באוטם בשריר הלב, מחלקות לניתוחי לב, ובחולים עם אירוע מוחי חריף, אוטם או דימום. נמצא קשר ישיר בין רמות הסוכר והעלייה בתחלואה והתמותה המתחילה להופיע ברמות סוכר החורגות אך במעט מהסף האבחנתי העליון < 126 מג% בצום. עיקר העלייה בתחלואה והתמותה בחולי הסוכרת המאושפזים נגרם עקב מחלות קרדיוסקולריות וזיהומיות אם כי קיימת עלייה במגוון מחלות חריפות אחרות כמו פגיעה עצבית ואי ספיקה כליתית חריפה. נתונים אלו מצביעים על כך שסוכרת בכלל וסוכרת לא מאוזנת שנתגלתה לראשונה בזמן אשפוז עקב מחלה חריפה בפרט, כרוכות בתחלואה ותמותה מוגברות באשפוז. יחד עם זאת חשוב לציין כי אין בתצפיות אלו כדי לקבוע קשר סיבתי בין רמות סוכר מוגברות וחומרת מחלתם של חולי הסוכרת המאושפזים.

2. כיצד היפרגליקמיה מתמירה תחלואה?

מחקרים מרובים חלקם במודלים ניסויים בחיות ותרבויות רקמה וחלקם תצפיות בבני אדם בריאים וחולי סוכרת מראים כי רמות סוכר מוגברות יכולות בפרק זמן קצר הנמדד בשעות וימים לגרום לעלייה בתחלואה ובתמותה במספר מנגנונים. היפרגליקמיה בנוכחות חוסר מלא או יחסי באינסולין גורמת למעבר ממטבוליזם גליקוליטי לפרוק שומן וכתוצאה מכך לעלייה ברמות חומצה לקטית, קטונים וחשוב מכל חומצות שומן חופשיות (FFA). העקה החימצונית מתגברת עקב עלייה בכמות הרדיקלים החופשיים יחד עם עלייה בגורמי שעתוק ומתווכי צמיחה למיניהם ונזק מתגבר לתאי האנדוטל ותאי שריר הלב. בסופו של תהליך מופיעה עלייה בנזק רקמתי בין אם איסקמי או דלקתי, עלייה במוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס)

וקושי בהחלמת הרקמה הפגועה. במקביל לפגיעה בשריר ודופן כלי הדם ניזוקה המערכת החיסונית עקב פגיעה תפקודית בתאי הדם הלבנים נאוטרופילים ולימפוציטים הבאה לידי ביטוי בפגוציטוזיס וכמוטקסיס מופחתות וירידה בפעילות נוגדנים ומערכת המשלים הגורמים להחמרה בסיבוכים זיהומיים. חשוב לציין שמתן אינסולין יכול למתן ואף למנוע נזקים אלו. השפעתו המיטיבה של אינסולין מתווכת בחלקה ע"י הפחת ברמות סוכר ובחלקה קרוב לודאי ע"י מנגנון שאינו תלוי סוכר.

3. האם איזון סוכרת טוב יותר משפר תחלואה/תמותה באשפוז?

שאלה זו ללא ספק היא השאלה המרכזית הנשאלת באשר לאיזון סוכרת בחולים המאושפזים. מספר עבודות שפורסמו בשנים האחרונות בעיתונות רפואית יוקרתית מראות כי איזון טוב יותר של רמות סוכר בחולה המאושפז גורם לירידה משמעותית ביותר בתחלואה ותמותה תוך אשפוז ואף משפר את מהלך מחלתם של חולים אלו לאחר שחרורם. עבודות אלו רובן ככולן נעשו ביחידות לטיפול נמרץ כירורגי או לבבי או לאחר ניתוח לב פתוח. מחקר שפורסם בשנת 2001 בעיתון *New England Journal of Medicine* (3) הראה כי איזון סוכר אינטנסיבי ע"י מתן אינסולין תוך ורידי לחולים היפרגליקמים שאושפזו ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי הביא לשיפור משמעותי של 40% עד 30% בתמותה בזמן שהותם ביחידה לטיפול נמרץ ובבית החולים בהתאמה בהשוואה לחולים שאיזון הסוכר שלהם היה פחות מיטבי. ערך הסוכר הממוצע של החולים שאוזנו היטב היה 103מג% בהשוואה ל 153מג% בחולים שלא אוזנו בצורה מיטבית. מחקר נוסף שהראה תוצאות דומות הוא מחקר ה DIGAMI (4). מחקר זה שנערך בחולי סוכרת עם אוטם חריף בשריר הלב הראה שאיזון סוכר מיטבי ע"י מתן תוך ורידי של אינסולין באשפוז ומתן אינסולין תת עורי במשך שלושה חודשים לאחר מכן הביא לירידה יחסית של כ 30% בתמותה באשפוז ובמשך למעלה משלוש שנים לאחר מכן. ערך הסוכר הממוצע בקבוצת החולים שאוזנה בצורה מיטבית היה 170מג% בהשוואה ל ערך של 210מג% בקבוצת הטיפול המקובל והתוצאות הטובות ביותר נצפו באותם חולים שלא טופלו באינסולין קודם לאשפוזם. סדרת מחקרים נוספת (5) שבוצעה החל משנת 1999 במחלקת ניתוחי לב פתוח הראתה כי מתן אינסולין תת עורי או בעירוני תוך ורידי לחולים לאחר ניתוח מעקפים הפחית בצורה משמעותית את זיהומי הפצע הניתוחי ואת התמותה שלאחר ניתוח. רמת הסוכר המיטבית בחולים אלו הייתה נמוכה מ 150מג%. מחקרים אלו ואחרים מדגישים את הצורך להגיע לאיזון מיטבי של רמות סוכר בחולה הסוכרת המאושפז. יחד עם זאת חשוב להדגיש כי מחקרים אלו, חשובים ככל שיהיו, כללו מס' מועט יחסית של חולים, בוצעו בתת קבוצות ייחודיות של מאושפזים, בד"כ בטיפול נמרץ, ולא זכו עדיין לאישוש ע"י מחקרים חוזרים. יתרה מכך, לא קיימים מחקרים דומים שבוצעו במחלקות הפנימיות והכירורגיות הכלליות. לסיכום: מצד אחד לא ניתן להתעלם מהנתונים התומכים באיזון סוכרת מיטבי באשפוז ומצד שני נתונים אלו אינם בהכרח גורפים או ישימים לכלל חולי הסוכרת המאושפזים במחלקות הפנימיות והכירורגיות. במחלקה הפנימית והכירורגית הכללית קיים קושי יחסי לנטור הדוק של רמות הסוכר בהשוואה ליחידות לטיפול נמרץ. יתרה מכך, איזון סוכרת הדוק על אחת כמה וכמה בחולה הסוכרתי המורכב המאושפז, אינו נטול סיכונים ובמיוחד תת סוכר הדם. המסקנה המתבקשת היא שיש לאזן את החולה הסוכרתי המאושפז בצורה מיטבית ככל הניתן ליישום בהתאם לתנאי האשפוז והנטור תוך הקפדה מרבית על מניעת תת סוכר הדם.

4. מהם ערכי הסוכר המומלצים ואצל מי מהחולים?

ההמלצה המקובלת המתבססת על ערכי המטרה של סוכר המדווחים בספרות הרפואית היא לנסות ושמור את ערכי הסוכר הממוצעים של חולה הסוכרת המאושפז בטווח שבין 110מג% בצום ועד ערך מקסימלי של 180 מג% לאחר ארוחות. חשוב להדגיש כי איזון הסוכרת של החולה במחלקות האשפוז הכלליות מהווה פשרה בין הרצוי למצוי. ברור שאין ערך סוכר אחד המתאים או הניתן ליישום גבי כלל החולים. ערך הסוכר המומלץ מן הראוי שיהיה בתחום האסימפטומטי קרי ללא שיגרום הסתמנות הנובעת מתת או יתר סוכר הדם, בר יישום בתנאי האשפוז של אותו חולה, מותאם למאפייני המחלה האישיים של כל חולה ונמוך ככל האפשר בהתחשב במגבלות האמורות.

5. מהי שיטת האיזון המומלצת?

חלק ניכר מחולי הסוכרת המאושפזים מטופלים ע"י תרופות היפוגליקמיות פומיות. אין בספרות מחקרים משמעותיים שבדקו את הקשר בין איזון סוכרת באשפוז ע"י תרופות אלו ותוצאות האשפוז במונחים של תחלואה ותמותה. חשוב לזכור כי חלק ניכר מהחולים המגיעים לאשפוז ומטופלים ע"י טיפול פומי אינם מאוזנים כראוי עוד קודם לאשפוזם עקב סיבות רבות ביניהן אי התאמה של תרופות אלו למצבם. יתרה מכך, השימוש בתרופות הגורמות לשחרור אינסולין לא מבוקר מהלבלב כמו סולפונילאוריאה או מטיגלינידים בזמן אשפוז עם מחלה חריפה אינו מומלץ עקב מס' מאפיינים המגבילים את השימוש בהם וחושפים את החולה המטופל לסכנת תת סוכר הדם כגון: זמן תגובה איטי, משך פעולה ארוך ותזונה לקויה

או לא סדירה. השימוש בתרופות אחרות כמו מטפורמין או גליטזונים מוגבל עקב הוראות נגד יחסיות או מוחלטות כמו אי ספיקת לב או אי ספיקת כליות השכיחות בחולה הסוכרת המאושפז. הכלי הטיפולי היחיד המאפשר גמישות עוצמה ומהירות הנחוצים לאיזון חולה הסוכרת באשפוז הוא אינסולין. חשוב להדגיש שכל העבודות שהראו כי איזון מיטבי של סוכרת באשפוז משפר את התחלואה והתמותה של חולי סוכרת עשו שימוש באינסולין בצורות מתן שונות. נייר עמדה זה אינו יכול מטבע הדברים להכיל הנחיות פרטניות לגבי אופן ושיטת האיזון ע"י אינסולין באשפוז והקורא מופנה לסקירות רחבות היקף בנושא (2). הטיפול באינסולין מומלץ במיוחד אצל החולה המורכב הדינמי והקשה בין אם הוא נמצא במחלקה לטיפול נמרץ או במחלקת אשפוז הכללית, בחולה התלוי באינסולין, החולה שאינו מאוזן, החולה המאופייין ע"י תנודות קיצוניות ברמות סוכר, החולה לקראת ואחרי ניתוח והחולה המטופל בגלוקו-קורטיקוסטרואידים. היבטים מעשים כללים של איזון ע"י אינסולין באשפוז כוללים:

1. הימנעות משימוש בסרגל איזון קשיח (Sliding Scale) שיטה שתרומתה לאיזון לא הוכחה ועשויה להיות מסוכנת לחולה
2. הקפדה על משמעת תזונתית וטיפולית - סדר יום קבוע
3. הימנעות ככל הניתן מאיזון סוכר לילי הגורם לתת סוכר הדם
4. הקפדה על מתן טיפול גם אם ערך הסוכר הנמדד לפני המתן תקין או נמוך בהעדר הסתמנות קלינית של תת סוכר הדם
5. מתן טיפול על סמך זיהוי דפוס של ערכי סוכר במשך היממה ולא בדיקות מזדמנות
6. הימנעות מתת מינון תוך נטור צמוד
7. חשוב מכל – התאמה אישית של תוכנית הטיפול למאפיינים של כל חולה
6. הנחיות טיפוליות לאחר השחרור – האם הן מוצדקות?

סוכרת היא מחלה כרונית רבת שנים וניהולה נעשה מחוץ לבית החולים ע"י רופאים ראשוניים וע"י מרפאות סוכרת רב תחומיות ייחודיות. איזון הסוכרת נוטה להשתבש בחלק ניכר מהחולים בזמן האשפוז עקב מחלתם החריפה, השינוי בתזונה והפעילות הגופנית וסדר היום השונה. יחד עם זאת חלק ניכר מחולי הסוכרת אינם מאוזנים בבואם ובצאתם מאשפוז, אינם מאובחנים כחולי סוכרת בקהילה, אינם נמצאים במעקב מסודר של מרפאת סוכרת או מטופלים בטיפול מוטעה או לא מספק. השהות במחלקת אשפוז היא עבור חלקם המפגש הראשון עם רפואת סוכרת עדכנית. מכאן נובע שלמחלקה הפנימית יש תפקיד חשוב ביותר באבחנה, קביעת טיפול ראשוני והנחיות באותם חולי סוכרת שאינם נמצאים במעקב מסודר של מרפאות סוכרת בקהילה.

7. מה הגישה המומלצת לגבי החולה הפרה-סוכרתי?

חולים רבים עם קדם סוכרת מאושפזים בעיקר במחלקות הפנימיות. חולים אלו מאופיינים ע"י רמות סוכר בצום הגבוהות מ 100מג% אן רמות לאחר העמסת סוכר בטווח שבין 140-200 מג%. חולים הלוקים ביתר שומני הדם, משקל עודף ובעיקר השמנה מרכזית, יתר לחץ דם או מחלות קרדיו-וסקלריות כמו תסמונת תעוקתית או אירוע מוחי, או בעלי רקע משפחתי של סוכרת מוגדרים גם הם כקדם-סוכרת. קבוצה חולים זו הגדולה לאין ערוך מחולי הסוכרת המאובחנים נמצאת בסיכון יתר משמעותי לתחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית. טיפול מנע בגורמי הסיכון אצל חולים אלו בין אם ע"י שינוי בהרגלי חיים ובין אם ע"י תרופות מפחית במידה משמעותית את התחלואה והתמותה ואת הופעת הסוכרת אצלם. מכיוון שבדומה לחולי סוכרת החולה עם קדם סוכרת אינו מאובחן פעמים רבות בהיותו בקהילה, תפקיד המחלקות הפנימיות הוא לאבחן ולהנחות טיפול בחולים אלו.

סיכום ומסקנות

- חלק ניכר מחולי הסוכרת המאושפזים אינו מאוזן
- קיימות עדויות משמעותיות שסוכרת לא מאוזנת כרוכה בתחלואה ותמותה מוגברות בזמן אשפוז ואיזון סוכרת טוב יותר בחלק מהחולים יכול לשפר תחלואה ותמותה
- אין נתונים גורפים, חד שמעיים או ישימים לכלל החולים המאושפזים
- יש צורך במחקרים נוספים לבדיקת הקשר בין איזון סוכרת לתחלואה/תמותה בחולה הסוכרת המאושפז
- עד ביצוע מחקרים נוספים איזון מיטבי של רמות הסוכר מומלץ במידת האפשר בכל חולי הסוכרת באשפוז בהתחשב במאפיינים האישיים של כל חולה
- אינסולין הוא הטיפול המועדף באיזון סוכר באשפוז

- למחלקה הפנימית יש תפקיד חשוב ביותר בחינוך רפואי של חולים וצוות רפואי כדי לשפר את איזון הסוכרת בחולה המאושפז והחולה בקהילה

References

1. Inpatient Diabetes & Metabolic Control – Position Statement - American College of Endocrinology Dec 2003 www.aace.com/pub
2. Management of Diabetes & Hyperglycemia in Hospitals – Technical Review – The Diabetes in Hospitals Writing Committee Diabetes Care Feb 2004
3. Intensive Insulin Therapy In Critically Ill Patients Van den Berghe G et al. NEJM 345(19): 1359-1367 2001.
4. The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Trial Malmberg et al. Circulation 99: 2626-2632 1999.
5. Continuous Insulin Infusion Reduces Mortality in Patients with Diabetes Undergoing Coronary Bypass Artery Grafting Furnary et al. J Thoracic Cardiovascular Surgery 125: 1007-1021, 2003.