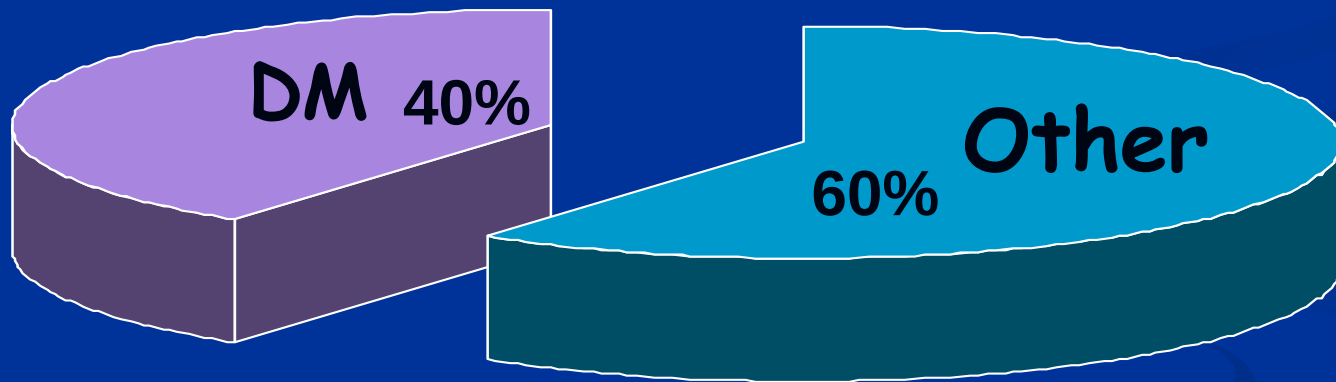




איזון סכרת בחולי דיאליזה לשם מה?

ד"ר נעמי לוין-יינה
המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
מרכז רפואי שיבא, תל השומר

בעולם המערבי, נפרופתיה סכרתית מהווה הגורם העיקרי ל-ESRD



פרוגנוזה

- שיעור תמותה של 1.4% בשנה בהעדר אלבומינוריה
- שיעור תמותה של 3% בשנה בנוכחות מיקרואלבומינוריה
- שיעור תמותה של 4.6% בשנה בנוכחות אלבומינוריה
- שיעור תמותה של 19.2% בשנה בנוכחות הפרעה בתפקוד הכליתי

פרוגנוזה של חולי דיאליזה

■ שיעור הישרדות נמוך יותר לעומת חולי דיאליזה שאינם סכרתיים

■ סיבת המוות העיקרית (מעל 50%) - תחלואה קרדיווסקולרית !

■ פרוגנוזה גרועה -

■ טיפול דיאליטי בלתי מספיק

■ ירידת ערך Kt/V ב 0.1 ← עלייה ב 7% בשיעור התמותה !

■ מצב תזונתי ירוד

תאור מקרה 1

■ בן 78

■ ידוע כסובל **מסכרת סוג 2** כ-30 שנים

■ עיוורון עקב רטינופתיה סכרתית

■ לאחר אמפוטציה של שוק ימין

■ **נפרופתיה סכרתית**

■ מטופל **בהמודיאליזה כרונית** כ-12 שנים

■ ללא תפקוד כלייתי שארי

■ עקב המוגלובין 6 קיבל 2 מנות דם

■ מטופל באריתרופואטין 30,000 יחידות לשבוע

■ כשבוע לאחר קבלת דם – **HbA1C-7.4%**



■ בחולים סכרתיים שיעורי תמותה מוגברים, בעיקר בשל תחלואה קרדיווסקולרית

■ תמותת חולים סכרתיים בדיאליזה מוגברת עוד יותר

■ אין מידע חד משמעי וברור מהו הטיפול האופטימלי של חולי סכרת המטופלים בדיאליזה

השפעת אי ספיקת כליות סופנית על מידת איזון הסכרת

■ תנודתיות בערכי הסוכר בדם

■ שינויים בערכי ה-HbA1C

■ שינוי במטבוליזם תרופות לסכרת

מטבוליזם אינסולין

■ בבריאים –

- 50% מהאינסולין מופרש בקצב קבוע מתאי ביתא בלב לב ללא תלות ברמת הסוכר בדם
- 50% הנוספים מהאינסולין מופרש בתגובה לרמות הגלוקוז לאחר הארוחות

■ האינסולין מופרש למערכת פורטלית לכבד ו-75% ממנו עובר מטבוליזם כבדי ראשוני

■ שאר 25% מהאינסולין עובר מטבוליזם כלייתי -

- כ-60% מהאינסולין בדם העורקי עובר סינון גלומרולרי
- כ-40% מהאינסולין עובר סקרציה אקטיבית בטובולים
- מרבית האינסולין בטובולים עובר מטבוליזם לחומצות אמינו, ורק 1% ממנו מופרש בשתן ללא שינוי

מטבוליזם אינסולין בחולים עם אי ספיקת כליות

■ בחולים סכרתיים המטופלים באינסולין –

- האינסולין האקסוגני אינו עובר מטבוליזם כבדי ראשוני
- פינוי האינסולין נעשה כמעט לחלוטין רק בכליות

■ כאשר $GFR < 20ml/min$ פינוי האינסולין הכלייתי יורד משמעותית

■ סה"כ הדרישה לאינסולין אקסוגני יורדת בחולים עם ESRD

תנודתיות בערכי הסוכר בדם

■ לאורמיה ולדיאליזה עצמה השפעות ישירות ומנוגדות על איזון ערכי הסוכר -

- הפרשת אינסולין

- רגישות רקמות פריפריות לאינסולין

- פינוי האינסולין

■ בחולים עם סכרת סוג 2 קיימת תנגודת לאינסולין, המובילה לעליה בהפרשת האינסולין ע"י הלב לב

■ בחולים עם אי ספיקת כליות אין עליה משנית בהפרשת האינסולין ע"י הלב לב, קיימת תנגודת פריפרית מוגברת לפעילות וירידה בפינוי בכליות

- חמצת מטבולית

- חסר ויטמין D פעיל

- היפר-PTH משני

■ בזמן המודיאליזה קיימים שינויים זמניים בהפרשת האינוסולין, תגודת הרקמות בפריפריה לפעילותו ופינויו

- שיפור זמני בחמצת
- פינוי טוקסינים אורמיים
- פינוי זרחן

■ לריכוז הגלוקוז בדיאליזאט השפעה נוספת על איזון הסכרת

- דיאליזאט עם גלוקוז נמוך – קשור עם היפוגליקמיה
- דיאליזאט עם גלוקוז גבוה – קשור עם היפרגליקמיה

■ בשל ההשפעות המנוגדות של האורמיה והדיאליזה עצמה על הפרשת האינוסולין, פעילותו ומטבוליזם שלו, נוצרות תגובות בלתי צפויות בערכי הסוכר של החולים

- נטייה לאירועי היפוגליקמיה מסכני חיים
- עליות חדות בערכי הסוכר

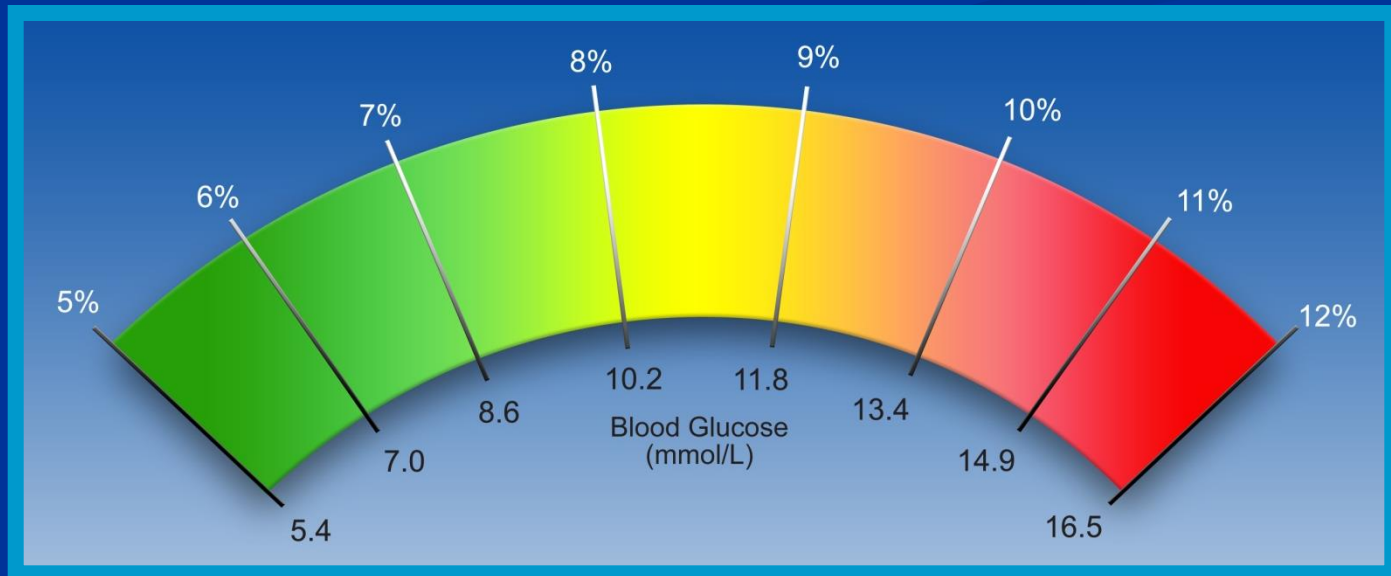
נושאים לדיון

- האם $HbA1C$ הינו מדד מדויק לניטור האיזון הגליקמי במטופלי דיאליזה ?
- האם קיימים מדדים אחרים לניטור איזון גליקמי במטופלי דיאליזה ?
- האם יש ערך לאיזון סכרת אינטנסיבי במטופלי דיאליזה ?
- מה הם יעדי הטיפול בסכרת במטופלי דיאליזה ?

האם HbA1C

הינו מדד מדויק

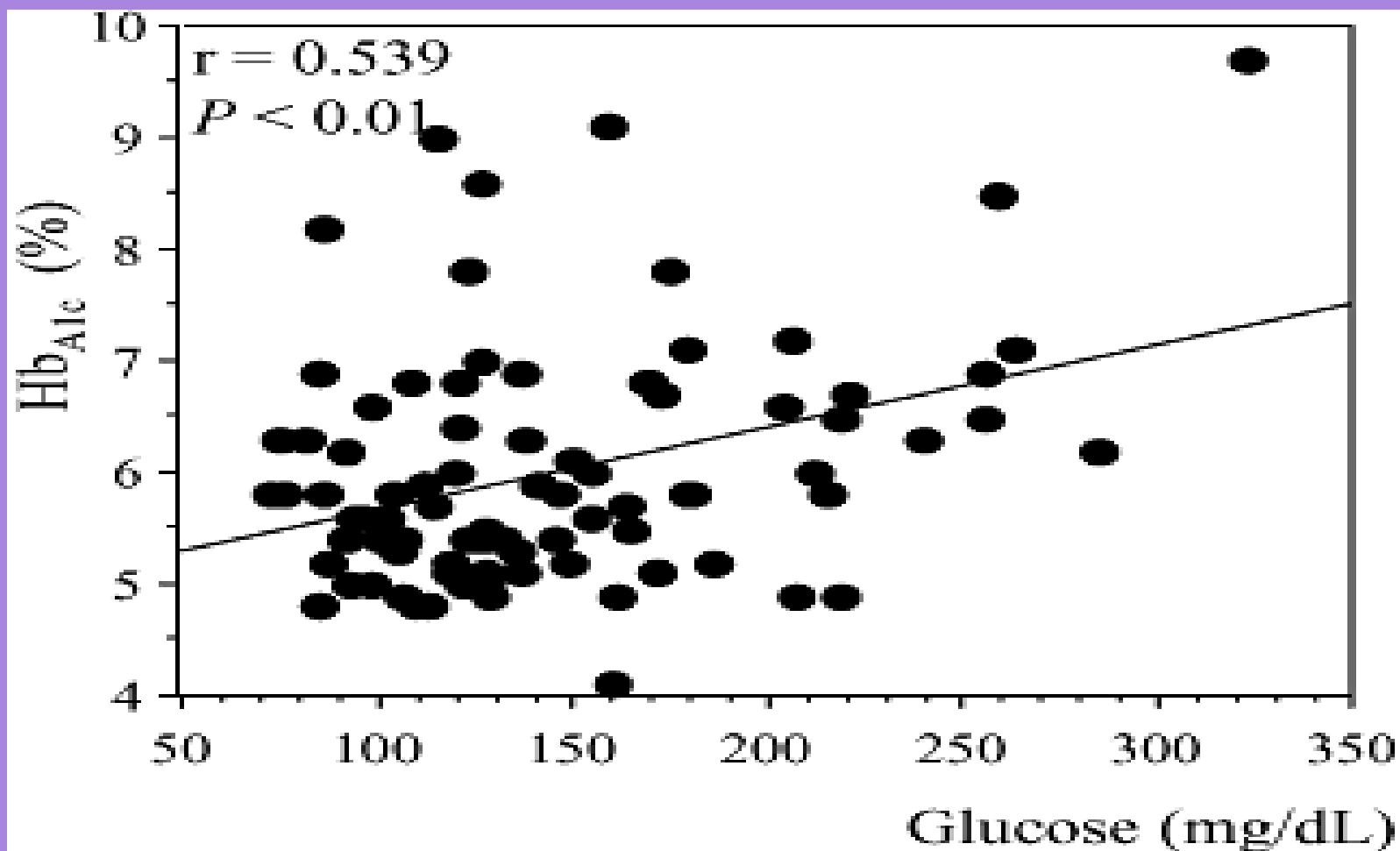
לניטור האיזון הגליקמי במטופלי דיאליזה ?



הקשר בין HbA1C לאיזון הסכרת

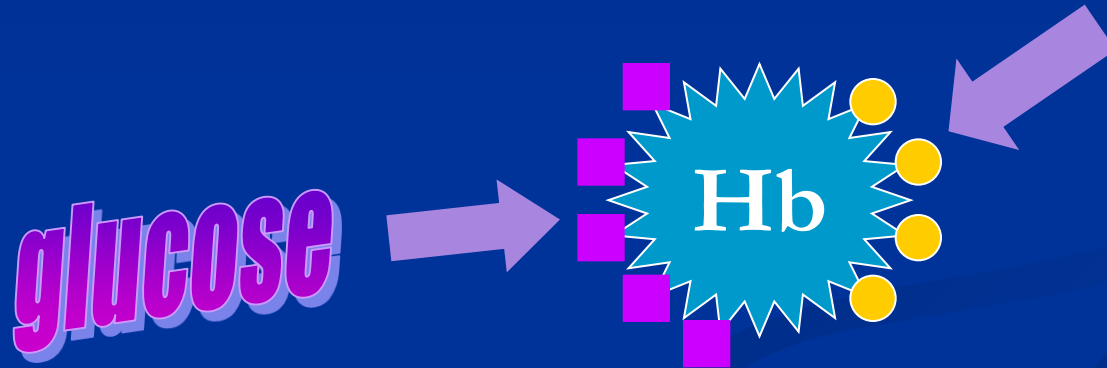
מידת איזון	HbA1C	% מערך עליון של הנורמה
מצוין	4.1-5.7	70-100%
טוב	5.7-7.5	100-130%
סביר	7.5-9	130-160%
גרוע	>9	>160%

קורלציה בין ערכי גלוקוז לערכי HbA1c במטופלי דיאליזה



השפעת טוקסינים אורמיים על ערכי HbA1C

urea → cyanate → isocyanate



- הרמות בדם של carbamylated-Hb הן מדד טוב לריכוז האוריאה בדם
- שיטות למדידת HbA1C המבוססות על הפרדה על פי מטען חשמלי, אינן יודעות להבדיל המוגלובין מסוכר מ-carbamylated-Hb בשל מטענם החשמלי הדומה

האם זה משמעותי ?

לכל עליה של 10mg/dl ב-BUN יש עליה ממוצעת של 0.21% ב-HbA1C בבדיקה

■ עליית BUN פי-7

■ מ- 10mg/dl ל- 70mg/dl

■ תהיה עליה ממוצעת ב-

HbA1C של **1.26%**

■ $0.21\% \times 6 = 1.26\%$

■ עליית גלוקוז פי-7

■ מ- 100mg/dl ל- 700mg/dl

■ תהיה עליה ממוצעת ב-

HbA1C של **17.1%**

השפעת carbamylated-Hb פחותה משמעותית
מהשפעת הגלוקוז לאורך זמן על רמת ה-HbA1C בדם

האם ניתן להתגבר על ההפרעה?

■ השיטה המקובלת היום היא HPLC

■ הטכניקה שופרה מאד, כך שאינה מושפעת כמעט
מה-Carbamylated-Hb

■ שיטות למדידת HbA1C שאינם מבוססות על מטען חשמלי ולכן אינן מושפעות מה-Carbamylated-Hb

■ Colorimetry of thiobarbituric acid assay

■ Boronate affinity chromatography

■ Immunological photometry

■ Radioimmunoassay

■ spectrophotometry

האם קצב גליקוזילציה המוגלובין משתנה באורמיה?

■ גליקוזילציה מוגברת

דיווחים בודדים
כנראה לא
משמעותי

- חמצת מטבולית משנית לאורמיה
- הגברת גליקוזילציה לא אנזימטית באורמיה

Int J Artif Organs. 1983; 6:72-82

Am J Nephrol. 1991; 11:37-43

■ גליקוזילציה מופחתת

לא שכיח בחולים
המבצעים דיאליזה
יעילה

- ירידה באורך חיי כדוריות דם אדומות

כדוריות דם אדומות
צעירות יותר שטרם
עברו גליקוזילציה

- עירוי דם
- טיפול ב-ESAs

אנמיה במחלת כליות כרונית ו-ESRD

- אנמיה מתפתחת במרבית החולים עם מחלת כליה כרונית וחולי דיאליזה
- קיימת **ירידה בייצור אריתרופואטין** ע"י הכליות, המובילה לפגיעה באריתרוציטוזיס
- **פקטורים התורמים להתפתחות ולהחמרת האנמיה** –
 - חסר ברזל עם ספיגה לקויה של תכשירים פומיים
 - קיצור הישרדות כדוריות הדם האדומות
 - הרס מוגבר של כדוריות דם אדומות
 - אובדן דם במהלך הדיאליזות
 - אובדן דם בעת נטילת בדיקות דם חוזרות
 - חסרים של ויטמינים

ערכי המטרה של המוגלובין בחולי דיאליזה

2.1.1 Lower limit of Hb:

In patients with CKD, the Hb should be ≥ 11.0 g/dL
(MODERATELY STRONG RECOMMENDATION)

2.1.2 Upper limit of Hb:

In the opinion of the Work Group, there is insufficient evidence to recommend routinely maintaining Hb levels ≥ 13.0 g/dL in ESA-treated patients



Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs)

- זמינות ביולוגית במתן IV - 100%

- זמן מחצית חיים משתנה בין התכשירים השונים

- זמינות ביולוגית יורדת במתן SC

- רמת ESA בדם עולה לאט יותר

- רמת ESA בסרום נשמרת יציבה יותר

- יעילות טובה יותר במתן SC

- מינון נמוך ב-20-40% כדי לשמור על המוגלובין המטרה

- Aranespt - דרוש מינון זהה IV ו-SC

דרך מתן ESAs

■ דרך מתן תכשירי ESA נקבעת ע"י -

■ סוג התכשיר

■ מי נותן את הטיפול

■ שלב CKD

■ יעילות ובטיחות

■ חולים עם CKD פרה-דיאליטיים וחולי PD מקבלים

SC וחולי המודיאליזה מקבלים IV

התגובה לטיפול ב-ESAs

- התגובה ל-ESAs תלויה במינון
- התגובה משתנה בהתאם לתגובתיות מח העצם
- המינון הממוצע הדרוש כדי להגיע להמוגלובין המטרה הוא **75 u/Kg**
 - 17% זקוקים ל- >150 u/Kg
 - 6% זקוקים ל- < 50 u/Kg

תכשירי ESAS

- Eprex
- Recormon
- Aranesp
- Mircera

ניטור מאגרי הברזל

■ יש לנטר מאגרי הברזל -

- אחת לחודש בעת התחלת טיפול ב-ESAs
- אחת ל-3 חודשים כאשר מינון ESA יציב או בחולה שאינו מטופל ב-ESAs

■ יש לבדוק -

- ברזל
- טרנספרין
- פריטין
- סטורצית טרנספרין מחושבת

מטרות הטיפול ברזל

- יש לתת מספיק ברזל כדי לשמור על ערכי המטרה הבאים -

■ חולי דיאליזה

- פריטין מעל 200ng/ml
- סטורצית טרנספרין מעל 20%

⊖

■ חולי CKD פרה-דיאליזה

- פריטין מעל 100ng/ml
- סטורצית טרנספרין מעל 20%

⊖

מינון ברזל תוך ורידי

■ מנת העמסה –

- **1000 מ"ג** מחולק למס' מנות
- Venofer – 200 מ"ג X 5 מנות בכל דיאליזה
- Ferrlicit – 125 מ"ג X 8 מנות בכל דיאליזה

■ מנת אחזקה –

- **25-65 מ"ג לשבוע** כדי לשמור על מאזן תקין
- שמירה על פריטין יציב ו/או כאשר פריטין גבוה
- **100-200 מ"ג לחודש**

תוספות ל-ESAS וברזל

יש להמליץ לכל החולים

■ ויטמין B קומפלכס

■ חומצה פולית

אין מספיק עדויות שמצדיקות
מתן בכל החולים

■ L-Carnitine

■ ויטמין C

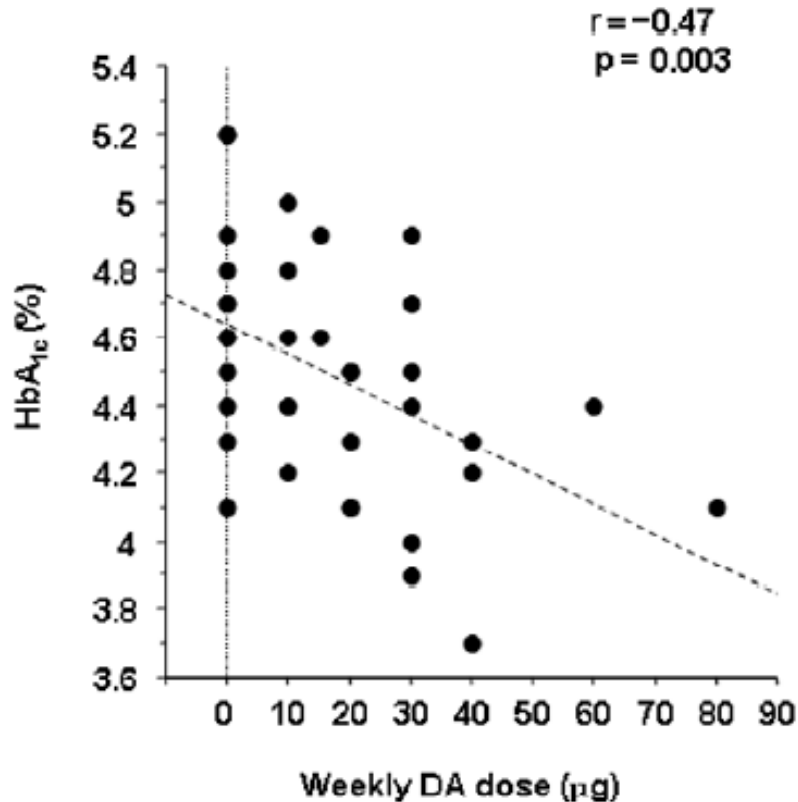
השפעת אנמיה וטיפול באריתרופואטין על ערכי HbA1C

■ מס' מחקרים בדקו השפעת טיפול באריתרופואטין ואנמיה על ערכי HbA1C

■ התחלת טיפול באריתרופואטין מורידה רמות HbA1C

■ ככל שמינוני אריתרופואטין גבוהים יותר, כך רמות ה-HbA1C יורדות יותר, וקיימת תת הערכה של מידת האיזון הגליקמי

השפעת טיפול ב-Darbapoetin על ערכי HbA1C



■ ככל שמינון Darbapoetin היה גבוה יותר, רמות ה-HbA_{1c} ירדו יותר

■ טיפול במינונים גבוהים של Darbapoetin עלולים להוביל לתת הערכה של מידת האיזון הגליקמי

■ מחקר יפני שכלל חולים סכרתיים המטופלים בדיאליזה
לפחות שנה

■ בדקו השפעת אנמיה ומינוני EPO על ערכי HbA1C

■ **רמות HbA1C עושות תת הערכה של איזון הסכרת בחולי המודיאליזה**

■ בחולים עם אנמיה

■ בחולים המטופלים במינונים גבוהים של אריתרופואטין

■ כדי להעריך איזון הסכרת במטופלי דיאליזה –

■	HbA1C X 1.14	- כאשר	Hct > 30%
■	HbA1C X 1.19	- כאשר	Hct < 30% ומינון EPO נמוך
■	HbA1C X 1.38	- כאשר	Hct < 30% ומינון EPO גבוה

בחולה שתואר -

- עקב המוגלובין 6 קיבל 2 מנות דם
- מטופל באריתרופואטין 30,000 יחידות לשבוע
- כשבוע לאחר קבלת דם – $HbA1C-7.4\%$

$HbA1C \times 1.38$ - כאשר $Hct < 30\%$ ומינון EPO גבוה

$$7.4\% \times 1.38 = 10.21\%$$

האם קיימים מדדים אחרים לניטור איזון גליקמי במטופלי דיאליזה ?

Glycated Albumin (AG)



Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

Glycated Albumin (GA)

■ בשנת 2007 הוצעה בדיקת GA כחלופה לניטור איזון גליקמי

- אינו מושפע מהישרדות כדוריות אדומות
- הוצע לראשונה בחולים עם המוגלובינופתיות

■ צורות ביטוי של GA כמדד להערכת איזון גליקמי –

■ $GA\% = (GA / \text{total alb})$

■ $GA/HbA1C$

■ מדד לאיזון גליקמי ב-2-3 שבועות טרם הבדיקה

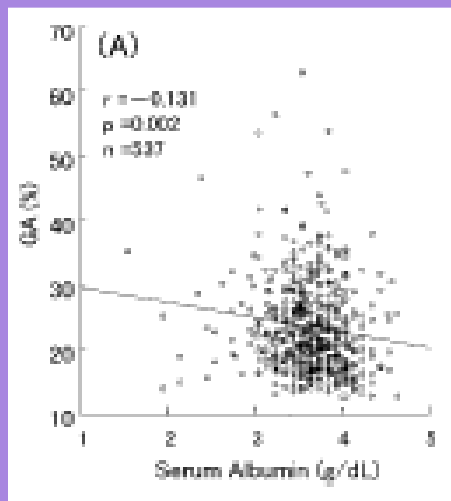
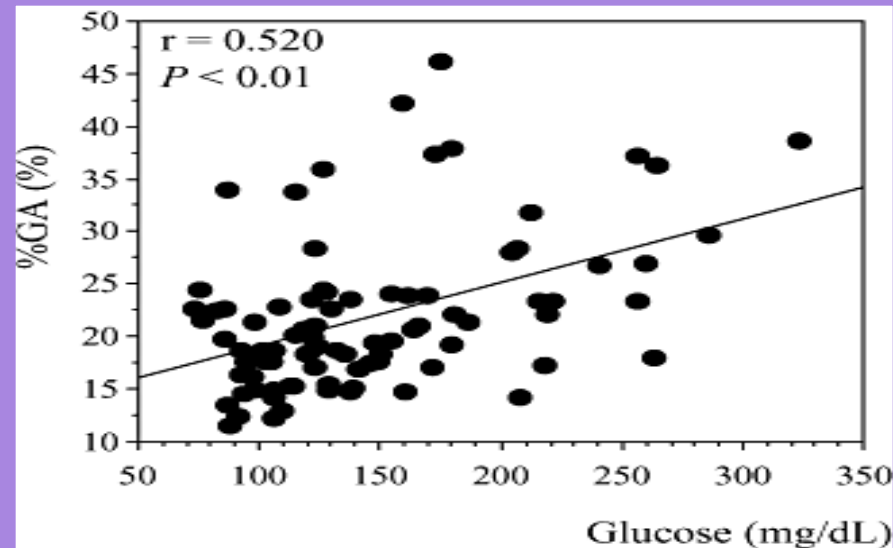
- שינויים ותנודות תכופים משפיעים יותר על GA לעומת ה-HbA1C

Glycated Albumin Is a Better Glycemic Indicator than Glycated Hemoglobin Values in Hemodialysis Patients with Diabetes: Effect of Anemia and Erythropoietin Injection

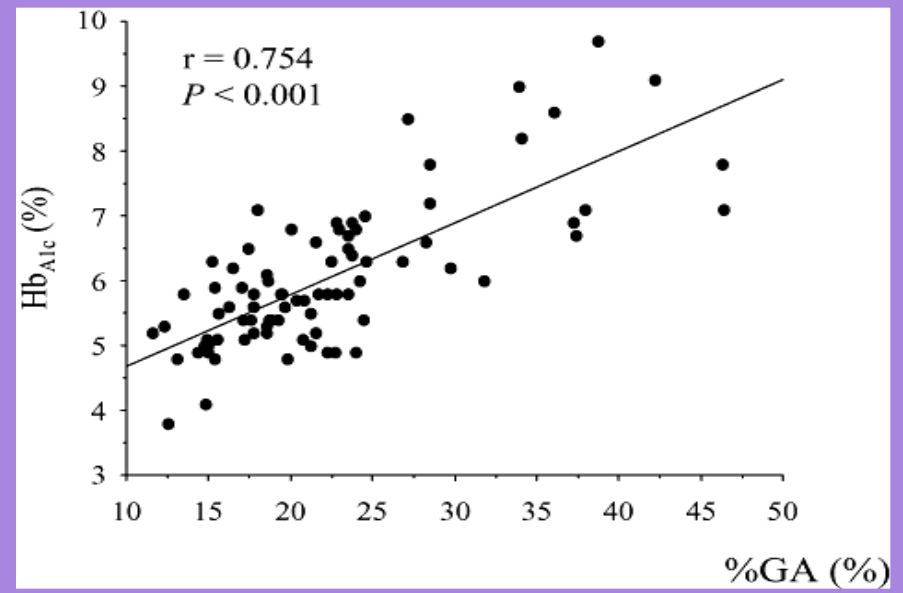
JASN. 2007; 18:896-903

- ערכי GA בסרום היו כמעט זהים לפני ואחרי טיפול בודד בהמודיאליזה
- נראה כי טוקסינים אורמיים וסילוקם בדיאליזה, אינם משפיעים על ערכי ה-GA
- היחס $GA/HbA1C$ דווח בעבר כ-3 באוכלוסית חולים סכרתיים ללא אי ספיקת כליות
 - עליה של 3% ב-GA מקבילה לעליה של 1% ב-HbA1C
- בחולי דיאליזה היחס $GA/HbA1C$ היה גבוה משמעותית לעומת אוכלוסיית החולים הסכרתיים ללא אי ספיקת כליות - 3.81

קורלציה בין %GA לגלוקוז ול-HbA1c



קיימות היום שיטות חדשות ומשופרות שאינן מושפעות מחומצות אמינו אנדוגניות מסוכרות ואינן מושפעות מרמות האלבומין בדם



Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2009; 13(2):89-94
JASN. 2007; 18:896-903

הקשר בין % GA לאיזון הסכרת

מידת איזון סכרת	GA %
מצוין	<18%
טוב	18-21%
סביר	21-24%
גרוע	>24%

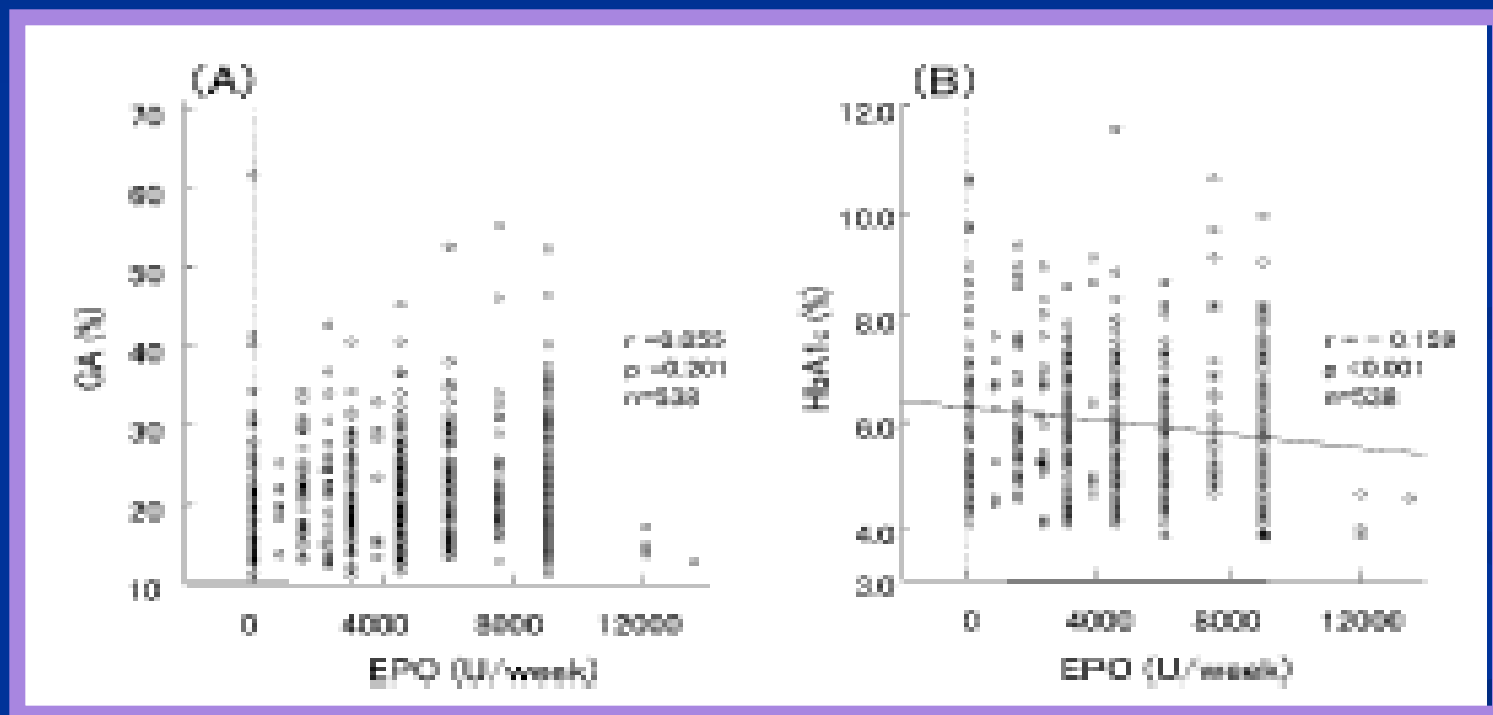
אחוז מטופלי הדיאליזה המאוזנים הרבה יותר גבוה כאשר מעריכים ע"י HbA1C לעומת ההערכה ע"י GA%

Table 2. Proportion of glycemic control of HD patients with diabetes when assessed by HbA_{1c} and GA^a

Glycemic Control	HbA _{1c} (%)	GA (%)
Excellent (HbA _{1c} ≤6%, GA ≤18%)	307 (57.1)	152 (28.3)
Good (6% < HbA _{1c} ≤ 7%, 18% < GA ≤ 21%)	128 (23.7)	106 (19.7)
Fair (7% < HbA _{1c} ≤ 8%, 21% < GA ≤ 24%)	65 (12.1)	84 (15.6)
Poor (8% < HbA _{1c} , 24% < GA)	38 (7.1)	196 (36.4)

^aNumbers in parentheses indicate the percentage of whole patients.

בניגוד לקורלציה השלילית בין מינוני EPO ל-HbA1C, לא נמצאה קורלציה בין מינוני EPO לערכי ה-GA%



קורלציה בין GA/HbA_{1c} לערך HbA_{1c} של 6.5% ומינון שבועי של דרבפואטין

Weekly DA doses	GA/HbA _{1c} ratio	Adjusted HbA _{1c} values of 6.5% below GA/HbA _{1c} ratio of 3
	x	$y = 6.5\% \times x/3$
0 µg	3.22	6.98%
10 µg	3.37	7.30%
20 µg	3.52	7.63%
30 µg	3.67	7.95%
40 µg	3.82	8.28%

מגבלות השימוש ב-GA%

- בעייתי בחולי PD המאבדים אלבומין לדיאליזאט
- בעייתי בחולים עם פרוטאינוריה מאסיבית, המורידה רמות האלבומין משמעותית וחשיפתו לגלוקוז יורדת

Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

- בשנים האחרונות פותחו מכשירים המנטרים את ערכי הגלוקוז באופן רציף

- מכשירים אלו מאפשרים בעיקר זיהוי **היפוגליקמיות אתסמיניות** או **איזון גליקמי גרוע**, שאינם מזוהים בשיטות ניטור אחרות

- מס' עבודות מבוקרות אקראיות הראו **יתרון שימוש במכשירים אלו בשיפור איזון הסכרת** באוכלוסיות חולים סכרתיים שונות

- סכרת הריונית

- סכרת סוג 1 שאינה מאוזנת

- *BMJ*. 2008; 337:a1680
- *Diabetes Care*. 2006; 29:2730-2732
- *NEJM*. 2008; 359:1464-1476

Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system

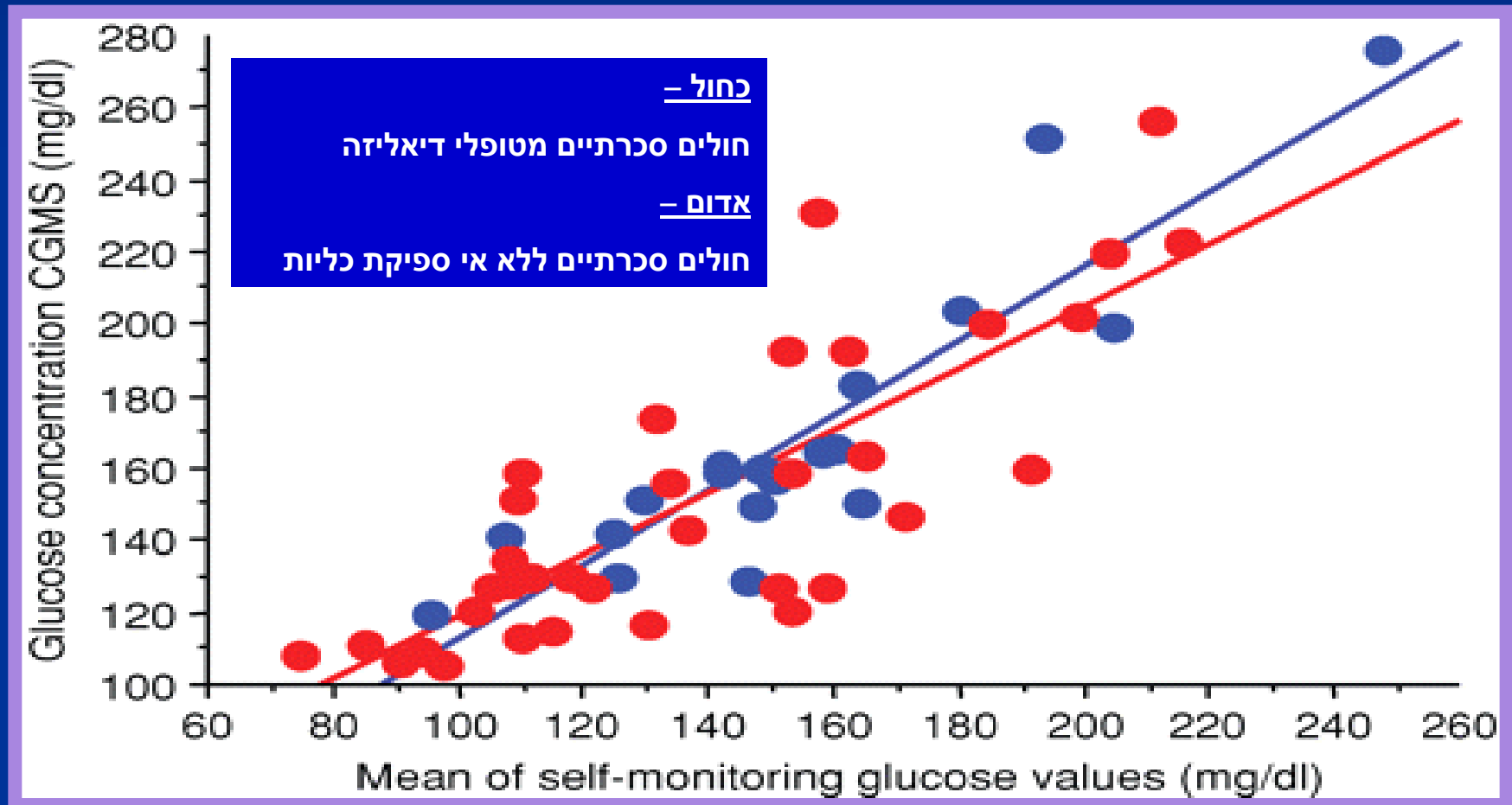
NDT. Sep. 2009; 24:2866-2871



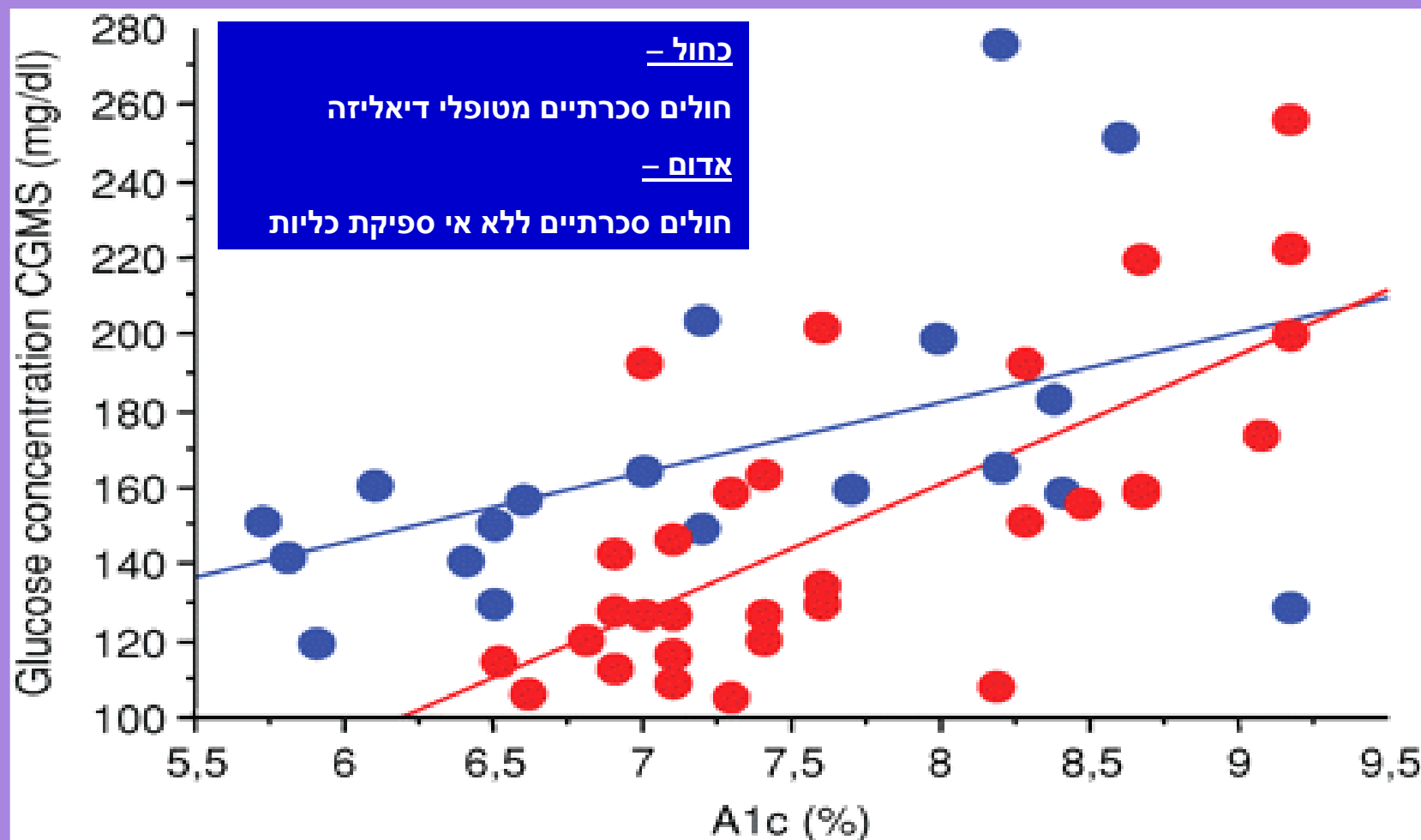
■ מטרת המחקר היתה להעריך יעילות ניטור איזון גליקמי ע"י CGMS בחולים עם סכרת 2 המטופלים בהמודיאליזה כרונית, בהשוואה לניטור עצמי של גלוקוז ול-HbA1C

- מטופלים בהמודיאלרזה כרונית חוברו ל-*Minimed CGMS* ל-4 ימים
- מוחדר צנטר תת עורי
- המכשיר מודד גלוקוז כל 10 שניות ומחשב ערך ממוצע של כל המדידות מדי 5 דקות
- המערכת רגישה לערכי גלוקוז בין 40-400mg/dl
- התקבלו תוצאות עבור יומיים בימי דיאלרזה ויומיים שלא בימי דיאלרזה
- החולים ערכו במקביל מדידות גלוקוז עצמיות
- התוצאות הושאו לחולים סכרתיים ללא אס"ק כליות
- החולים המשיכו את הטיפול הקבוע שלהם לסכרת, ללא קשר לתוצאות שהתקבלו מה-*CGMS*

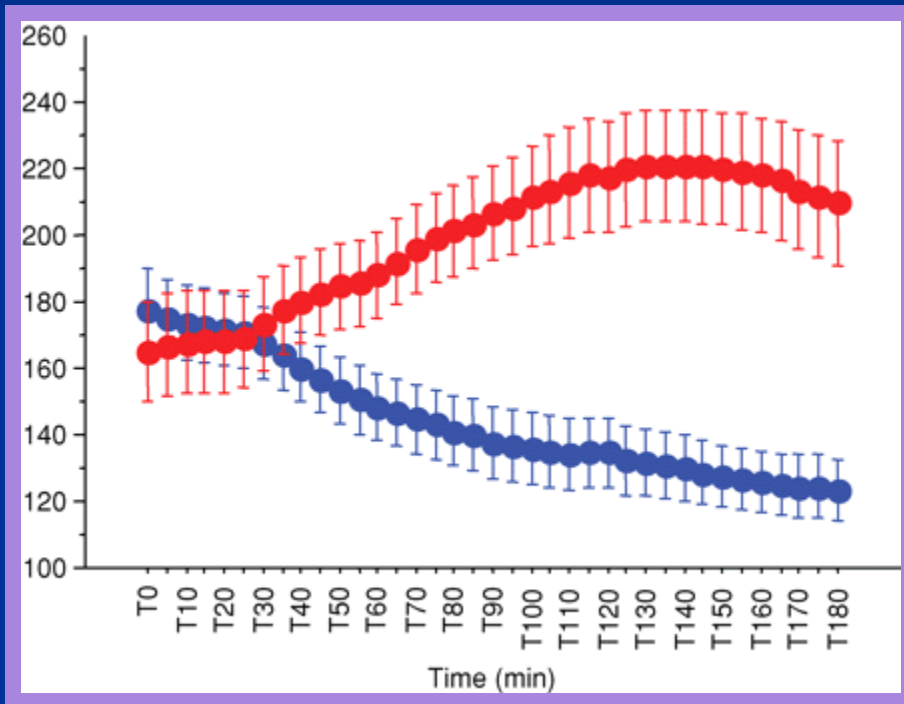
קיימת קורלציה בין ערכי גלוקוז בגלוקומטר לערכי גלוקוז רציפים ב-CGMS בחולים סכרתיים בדיאליזה ולא בדיאליזה



קיימת קורלציה בין ערכי גלוקוז רציפים ב-CGMS ל-HbA1c בחולים סכרתיים בדיאליזה ולא בדיאליזה



שינויים בערכי הגלוקוז במהלך הדיאליזה



■ ערכי גלוקוז במהלך 3 שעות ראשונות של דיאליזה (כחול)

■ ערכי גלוקוז במהלך 3 שעות מקבילות בימים ללא דיאליזה (אדום)

■ ערכי גלוקוז נמוכים משמעותית במהלך דיאליזה

לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין שינויי הגלוקוז בניטור בימי דיאליזה לימים ללא דיאליזה

	Day with dialysis session	Day without dialysis session	<i>P</i> -value
Mean glucose CGMS (mg/dL)	164 ± 43	176 ± 46	0.113
AUC glucose (mg/dL x 24 h)	3850 ± 1073	4113 ± 1130	0.062
Time <70 mg/dL (h/day)	0.6 (0–5.2)	0.3 (0–2.2)	0.169
Time >180 mg/dL (h/day)	7.8 (1.1–23.4)	8.7 (0.4–24)	0.487

Assessing glycemic control in maintenance HD patients with type 2 diabetes

Diabetes Care. Jul 2009; 32(7):1137-1142

■ בדיקה של 48 שעות ע"י CGMS –

- 24 שעות ביום דיאליזה
- 24 שעות ביום ללא דיאליזה

■ נמצא כי ערכי גלוקוז היו גבוהים משמעותית בימים ללא דיאליזה

- הבדלים אלו לא הוסברו ע"י שינויים ב-intake מזון, שינויים בתרופות או זמן משמרת הדיאליזה

■ ב-4 חולים ה-CGMS איבחן אירועי היפוגליקמיה ממושכים

- 3 מהם בימי דיאליזה
- במהלך 12 שעות ראשונות מהתחלת הדיאליזה

■ כדאי להעריך איזון גליקמי לא בימי דיאליזה

מדד/בדיקה	תכיפות	מטרה
HbA1C	פעמיים בשנה בחולה יציב שהגיע לערכי המטרה כל 3 חודשים לאחר שינוי טיפול או בחולה שלא הגיע לערכי המטרה	<7%
גלוקוז לפני האוכל	-חולים המטופלים במס' זריקות אנסולין ליום - לפחות 3 פעמים ביום -חולים המטופלים בפחות זריקות אנסולין או תרופות פומיות או דיאטה בלבד - לפחות פעם ביום	90-130 מ"ג/ד"ל
גלוקוז 1-2 שעות אחרי האוכל	-לפי הצורך -עוזר במיוחד בחולים עם גסטרופארזיס או חולים המטופלים בזריקות אנסולין קצר טווח לפני הארוחות, על מנת להתאים מינון סביב הארוחות	<180dl/mg

האם יש ערך לאיזון סכרת אינטנסיבי

במטופלי דיאליזה ?



אפידמיולוגיה "הפוכה" ?

- סכרת הינה תוצאה של תסמונת מטבולית, וגורם סיכון קרדיווסקולרי חזק
- מחקרים מבוקרים רבים הראו כי איזון סכרת אופטימלי משפר תוצאות ארוכות טווח של חולים סכרתיים באוכלוסיה הכללית
- במחקרים תצפיתיים של אוכלוסיית חולי הדיאליזה **תסמונת מטבולית (דיסליפידמיה והשמנה) קשורה באופן פרדוקסלי עם הישרדות טובה יותר לעומת האוכלוסיה הכללית**

שיקולים כנגד איזון גליקמי אינטנסיבי בחולי דיאליזה

- מיעוט ביטויים קליניים של היפרגליקמיה בחולי דיאליזה

- DKA ו-NKH נדירים

- רושם כי "מאוחר מדי" לנסות ולאזן את הסכרת, לאחר שהפגיעות כבר קיימות

- חשש מהיפוגליקמיות מסכנות חיים

- האם אפידמיולוגיה "הפוכה" נכונה גם לגבי איזון הסכרת ?

שיקולים בעד איזון גליקמי אינטנסיבי בחולי דיאליזה

- ב-41% מחולי הדיאליזה, סיבת התמותה היא קרדיווסקולרית
- האירוע הקרדיווסקולרי השכיח ביותר המוביל לתמותה הינו **מוות לבבי פתאומי (26-27%)** מכלל מקרי התמותה בקרב חולי דיאליזה)
- **קיימות עדויות כי איזון סכרת גרוע יכול להשפיע על אריתמוגנזיס בחולי דיאליזה -**
 - הפרעות אלקטרוליטריות ועודף נפח
 - שינויים ברמות האשלגן
 - שינויים בתפקוד תעלות האשלגן והסידן
 - פעילות סימפטטית מוגברת
 - מחלת לב מבנית
 - פיברוזיס לבבי ואי ספיקת לב

■ אין הרבה מחקרים שבדקו את הקשר בין HbA1C לתוצאות הקליניות בחולי דיאליזה

■ משמעות HbA1C בהישרדות חולים סכרתיים
בדיאליזה עדיין שנויה במחלוקת

■ מחקר שכלל 24,875 מטופלי דיאליזה סכרתיים
■ לא נמצאה קורלציה בין HbA1C והישרדות החולים כעבור 12 חודשי מעקב

■ Williams et al. *Kidney Int.* 2006; 70:1503-1509

■ מחקר שכלל מעל 23,618 מטופלי דיאליזה סכרתיים
■ נמצאה קורלציה בין HbA1C להישרדות חולי דיאליזה

■ Kalanter-Zadeh et al. *Diabetes Care.* 2007; 30:1049-55

Poor Glycemic Control is a Significant Predictor of Cardiovascular Events in Chronic Hemodialysis Patients With Diabetes

- *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2009; 13(4):358-365

- מחקר פרוספקטיבי תצפיתי ארוך טווח (מעקב 5 שנים)

- 134 חולים סכרתיים מטופלי המודיאליזה כרונית

- החולים חולקו ל-2 קבוצות לפי $HbA1C$ ממוצע ב-3 חודשים טרם המחקר -

- איזון טוב – $HbA1C < 7\%$ (n=65)

- איזון לא טוב – $HbA1C > 7\%$ (n=69)

- נבדק הקשר בין איזון גליקמי לאירועים קרדיווסקולריים פטאליים ולא-פטאליים

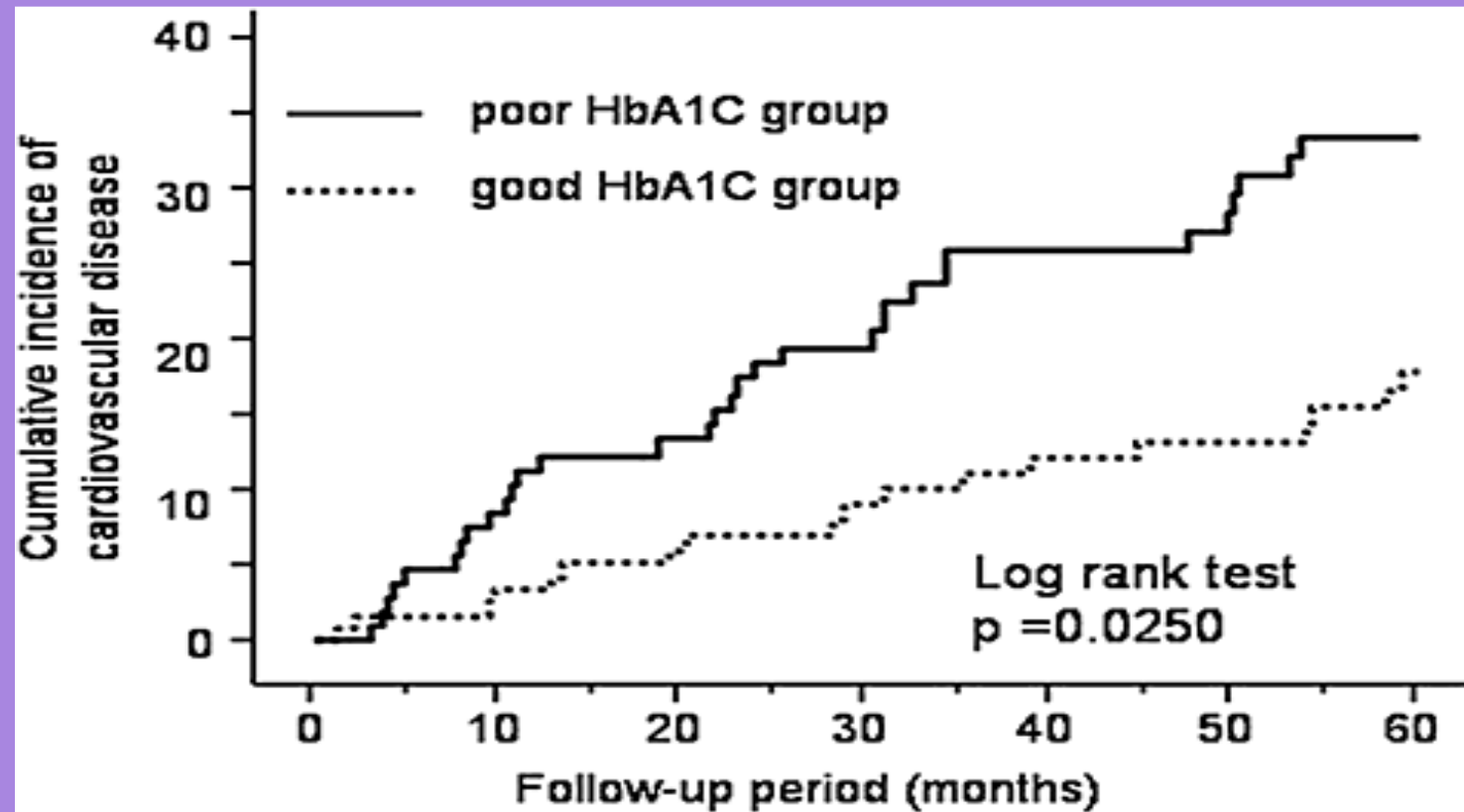
מאפיינים קליניים של החולים

	HbA1C <7.0	HbA1C ≥7.0	
	Good	Poor	P-value
Number (male/female)	50/15	44/25	0.0963
Age (years)	64.3 ± 9.5	61.8 ± 10.7	0.1530
Duration of dialysis (years)	4.5 ± 4.1	4.6 ± 3.7	0.8463
BMI (kg m2)	22.4 ± 3.1	22.3 ± 3.3	0.7652
Systolic blood pressure (mm Hg)	162 ± 16	165 ± 14	0.1886
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 ± 8	81 ± 7	0.4424
HbA1C (%)	5.9 ± 0.6	8.3 ± 1.0	<0.0001
Creatinine (mg/dL)	10.7 ± 2.9	10.7 ± 2.4	0.9383
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.3	3.7 ± 0.3	0.7758
Total cholesterol (mg/dL)	153 ± 36	183 ± 37	<0.0001
C-reactive protein (mg/dL)	0.73 ± 1.57	0.55 ± 0.54	0.3741
Hemoglobin (g/dL)	9.8 ± 1.2	9.6 ± 1.3	0.2738
Past history of CVD (yes/no)	14/51	25/44	0.0613
Kt/V	1.292 ± 0.438	1.296 ± 0.236	0.9565

Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2009; 13(4):358-365

אירועים קרדיווסקולריים במהלך מעקב 5 שנים

	Good HbA1C group (N= 65)	Poor HbA1C group (N= 69)
Ischemic heart disease		
Total (fatal/nonfatal)	3 (1/2)	11 (3/8)
Cerebral infarction		
Total (fatal/nonfatal)	5 (0/5)	12 (0/12)
Cerebral hemorrhage		
Total (fatal/nonfatal)	7 (2/5)	3 (1/2)
Arteriosclerosis obliterans		
Total (fatal/nonfatal)	3 (1/2)	6 (4/2)
Total (%)	18 (27.7%)	32 (46.4%)



לכל עליה של 1% ב-HbA1C ממוצע, חלה עליה של 26.9% בשיעור אירועים קרדיווסקולריים חדשים

מסקנות המחקר

■ איזון סכרת גרוע קשור עם שכיחות מוגברת של אירועים קרדיווסקולריים חדשים פטאליים ולא-פטאליים

■ ערכי $HbA1C$ גבוהים נמצאו כפרדיקטור בלתי תלוי לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית כולל -

PVD ■

IHD ■

CVA ■

■ $HbA1C$ נמצא כסמן טוב לזיהוי חולים בסיכון

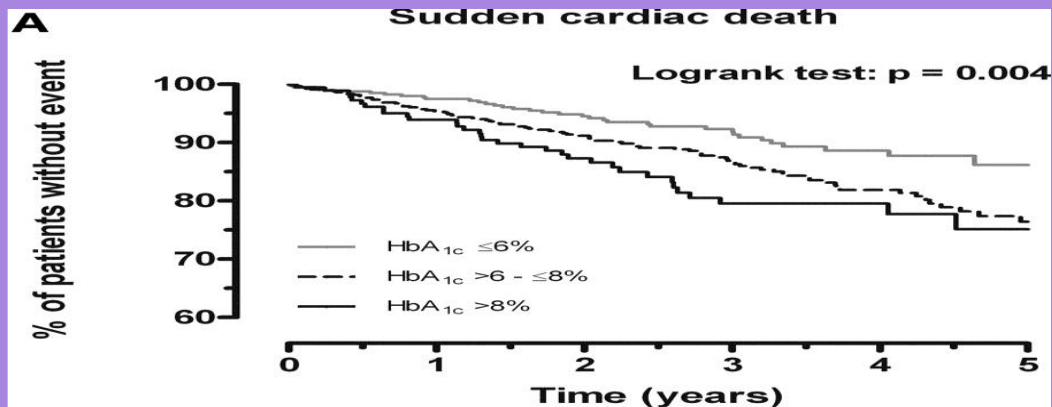
Glycemic control and CVS events in diabetic HD patients

- *Circulation*. 30 Dec 2009; 120:2421-2428

- מחקר אקראי מבוקר, פרוספקטיבי, מעקב 4 שנים

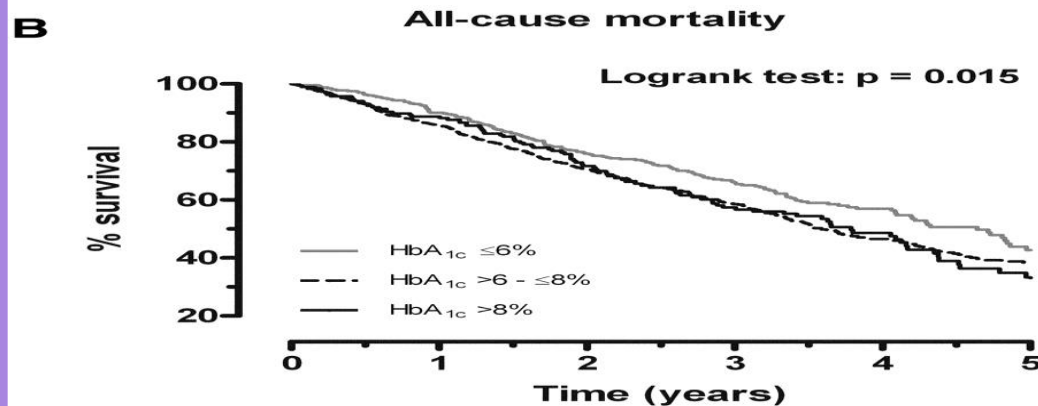
- במחקר נבדק הקשר בין $HbA1C$ לסיכון למוות לבבי פתאומי ואירועים קרדיווסקולריים אחרים

- המידע נלקח מנתוני מחקר ה-4D הגרמני, שכלל 1255 חולים סכרתיים מבוגרים, המטופלים בדיאליזה פחות משנתיים



Nr of patients at risk

$HbA_{1c} \leq 6\%$	404	364	288	195	100	34
$HbA_{1c} > 6 - \leq 8\%$	664	569	425	294	174	79
$HbA_{1c} > 8\%$	187	166	123	81	47	21



Nr of patients at risk

$HbA_{1c} \leq 6\%$	404	364	288	195	100	34
$HbA_{1c} > 6 - \leq 8\%$	664	569	425	294	174	79
$HbA_{1c} > 8\%$	187	166	123	81	47	21

שיעורי תמותה -

מוות פתאומי – 26%

MI ו-IHD – 11%

עליה בשכיחות מוות
 לבבי פתאומי ככל שערכי
 HbA_{1C} גבוהים יותר

קבוצת $HbA_{1C} < 6\%$

3/100 person years

קבוצת $HbA_{1C} 6-8\%$

5/100 person years

קבוצת $HbA_{1C} > 8\%$

6.3/100 person years

לכל עליה של 1% ב- HbA_{1C} ממוצע, חלה עליה של
 21% בסיכון למוות לבבי פתאומי

סיכון למוות לבבי פתאומי, MI, CVA וסה"כ אירועים קרדיווסקולריים ותמותה לפי רמות HbA1C

HbA1C	Sudden Death		MI		Stroke		Primary End Point	
	HR	P value	HR	P value	HR	P value	HR	P value
<6%	1		1		1		1	
6-8%	1.85	0.004	0.94	0.707	1.56	0.093	1.31	0.018
>8%	2.26	0.003	0.77	0.299	1.67	0.142	1.37	0.050

מסקנות המחקר

- איזון גליקמי גרוע עם ערכי $HbA1C$ גבוהים קשור עם מוות לבבי פתאומי מוגבר
- הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים ומוות עולה משמעותית כאשר ערכי $HbA1C$ גבוהים
- נותר עדיין לבדוק האם איזון גליקמי אינטנסיבי וירידת ערכי $HbA1C$ יוביל לירידה בסיכון למוות פתאומי, מבלי לגרום לתופעות לוואי רבות

מהם יעדי הטיפול בסכרת בחולים מטופלי דיאליזה ?

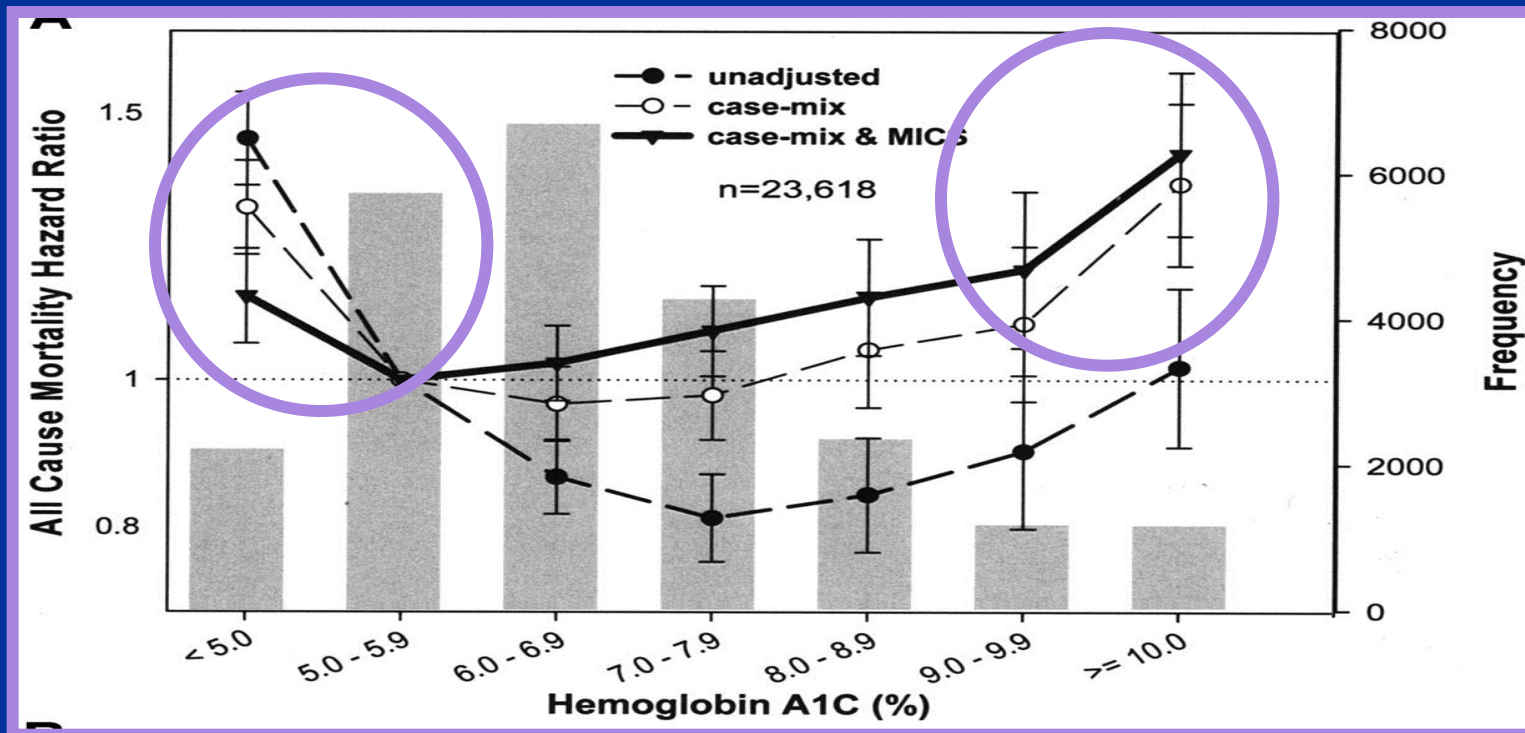


■ הטיפול בחולים סכרתיים מטופלי דיאליזה מורכב

■ קיים צורך לקבוע יעדי איזון לסכרת –

■ הפחתת סיכון קרדיווסקולרי בשל היפרגלקמיה

■ הימנעות מאירועי היפוגליקמיה מסכני חיים



יעדי טיפול בחולי סכרת באוכלוסיה הכללית

American Diabetes Association Guidelines 2010

A1C	<7.0%*
Preprandial capillary plasma glucose	70–130 mg/dl (3.9–7.2 mmol/l)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)
Key concepts in setting glycemic goals:	
• A1C is the primary target for glycemic control	

NKF K-DOQI Guidelines updates 2006

HbA1C <7% with or without CKD

HbA1C 6–7% ???

קבוצה	תרופה	מינון מומלץ CKD 3-4, מושתלים	מינון מומלץ בדיאליזה
סולפונילאוריה דור ראשון	אצטוהקסאמיד כלורפרופראמיד טולאזאמיד טולבוטאמיד	להמנע להפחית מינון ב-50%, להמנע ב-GFR פחות מ-50 להמנע להמנע	להמנע להמנע להמנע להמנע
סולפונילאוריה דור שני	גליפיזיד גליקלאזיד	סולפונילאוריה מועדפים אין צורך בהתאמת מינון	סולפונילאוריה מועדפים אין צורך בהתאמת מינון
מעכבי אלפא גלוקוזידאז	אקרבוז מיגליטול	לא מומלצים עם קריאטינין מעל 2	להמנע
ביגואנידינים	מטפורמין	להמנע בקריאטינין מעל 1.5 בגברים ומעל 1.4 בנשים	להמנע
מגליטינידים	רפאגליניד נאטגליניד	לא צריך להתאים מינון להתחיל מינון נמוך לפני כל ארוחה	לא צריך להתאים מינון להמנע
טיאזולידינדיונים	פיוגליטאזון רוזיגליטאזון	לא צריך להתאים מינון	לא צריך להתאים מינון
מעכבי DPP4	סיטגליפטין	להפחית מינון ב-50% ב-GFR 30-50 להפחית מינון ב-53% ב-GFR פחות מ-30	להפחית מינון ב-75%

- יש להתאים מינונים לפי עקומת סוכר
- יש להשמר מאינטראקציות בין תרופתיות
- להפחית מינונים בשל סיכון של היפוגליקמיות

משך פעולה	תכשיר אינסולין
טווח פעולה מהיר	regular insulin lispro insulin
טווח פעולה בינוני	NPH
טווח פעולה ארוך	glargine insulin levemir insulin

לסיכום

- קיימת חשיבות לניטור ולאיזון גליקמי בחולים סכרתיים המטופלים בדיאליזה, בנסיון **למנוע תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית**
- **HbA1C יכול לשמש מדד לניטור האיזון הגליקמי**, אך יש לזכור מגבלותיו, בעיקר בחולים עם אנמיה וחולים המטופלים במינונים גבוהים של EPO
- בחולים אצלם סבורים כי ה-HbA1C אינו מדויק, ניתן לשקול שימוש במדדים אחרים לניטור –
 - **GA%**
 - **CGMS**

■ עדיין אין תשובה בספרות האם אינטנסיבי של סכרת שיוביל לירידה בערכי ה-HbA1C, אכן יוביל לירידה בתחלואה ובתמותה של חולים סכרתיים המטופלים בדיאליזה

■ יעדי הטיפול בחולים סכרתיים המטופלים בדיאליזה, דומים קרוב לודאי לאלו של האוכלוסיה הכללית, אולם יש להיות מודעים לסיכונים של היפוגליקמיה והורדה קיצונית מדי של ה-HbA1C

■ יש להתאים לכל חולה את הטיפול באופן ספציפי ומומלץ להיעזר במרפאות הסכרת לשם כך

תודה על ההקשבה

