



השמנה ותחלואה קרדיווסקולרית

עיקרי נייר העמדה של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי 2024



השמנה ותחלואה קרדיווסקולרית

עיקרי נייר העמדה של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי 2024

מסמך זה הינו סיכום של נייר העמדה בנושא "השמנה ותחלואה קרדיווסקולרית" מטעם האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה, אשר פורסם בשנת 2024.

נייר העמדה דן באופן תמציתי בהיבטים שונים הקשורים להשמנה ומחלות לב, וכוללים:

- א. הגדרה של השמנה, הרכב גוף, אפידמיולוגיה ואטיולוגיה
- ב. הקשר בין השמנה לגורמי סיכון קרדיווסקולריים
- ג. אסטרטגיות טיפוליות – התערבויות באורחות החיים, התערבויות פרמקולוגיות והתערבויות פולשניות / ניתוחיות
- ד. השפעות השמנה על ביטויים של תחלואה קרדיווסקולרית.

השמנה הגיעה לכדי מדדי אפידמיה כלל עולמית, והוגדרה כמחלה על ידי ארגון הבריאות העולמי. להשמנה השפעות משמעותיות על תחלואה והוצאות כלכליות של מערכות בריאות, כאשר מחלות קרדיווסקולריות הן הסיבה המובילה לתמותה המיוחסת להשמנה. סיכום עיקרי נייר העמדה נועד להגביר את המודעות בקרב הצוותים הרפואיים להיבטים השונים של אבחון וטיפול בהשמנה, ולהנגיש מידע עדכני והנחיות טיפוליות בצורה תמציתית בשפה העברית. על ידי כך, לעודד את הקהילה הקרדיולוגית להיות פעילה יותר ויוזמת במניעה וטיפול בהשמנה, בדומה לנעשה בגורמי הסיכון הקרדיווסקולריים האחרים.

לנייר העמדה המלא, כולל טבלאות, גרפים ומראי מקום, יש לעיין במאמר המלא באנגלית בקישור:

Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, Marx N, McDonagh TA, Mingrone G, Rosengren A, Prescott EB; ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):4063-4098

סיכום ועריכה: פרופ' ברק צפיר



מבוא

השמנה, המאופיינת ע"י עודף הצטברות שומן גוף, הגיעה לכדי מדדי אפידמיה כלל עולמית, ולה השפעות משמעותיות על הוצאות כלכליות של מערכות בריאות. השמנה קשורה לתוצאים בריאותיים שליליים וקיצור תוחלת החיים, והוגדרה כמחלה על ידי ארגון הבריאות העולמי. בעוד שהשמנה מהווה גורם סיכון לתחלואה כרונית, כולל ממאירויות, כשני שלישי ממקרי התמותה הקשורים ל BMI גבוה (מדד מסת הגוף), מיוחסים לתחלואה קרדיווסקולרית. השמנה תורמת לגורמי הסיכון הקרדיווסקולריים כגון סוכרת, דיסליפידמיה, ויתר לחץ דם, אך יש לה גם השפעה שלילית ישירה על מבנה ותפקוד הלב. השמנה בבסיסה ניתנת למניעה והיא ברת טיפול. הטיפול הכוללני בהשמנה מבוסס על גישות רב-תחומיות, הכוללות התערבויות התנהגותיות, תזונתיות, פעילות גופנית, טיפול פרמקולוגי, פרוצדורות אנדוסקופיות וניתוחים בריאטרים, בהתאם לנדרש. על אף המגוון הרחב של אפשרויות טיפוליות קיימות, הטיפול בהשמנה קיבל תשומת לב פחותה בהשוואה לגורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים ברי השפעה, ובייחוד בקרב רופאים קרדיולוגים. אולם, לאחרונה נכנסו לשימוש טיפולים במנגנונים חדשניים להשמנה, אשר הדגימו הפחתה ניכרת במשקל עם השפעה מוכחת על הורדת שיעור התחלואה ממחלות לב וכלי דם, וכתוצאה מכך גבר העניין בהשמנה כיעד טיפולי חשוב.

הגדרת השמנה

עודף משקל והשמנה מוגדרים כהצטברות שומן עודפת או שאינה תקינה, ואשר עלולה לפגום במצב הבריאות. השמנה מוגדרת באופן טיפוסי ע"י מדדת מסת הגוף (BMI), המחושב ביחידות קילוגרם למטר רבוע. ארגון ה WHO סיווג ספי BMI במבוגרים המגדירים: משקל תקין ($20 \text{ to } <25 \text{ kg/m}^2$), עודף משקל ($25 \text{ to } <30 \text{ kg/m}^2$), והשמנה ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). המסווגת על פי דרגות חומרה: 1 - ($30 \text{ to } <35 \text{ kg/m}^2$), 2 - ($35 \text{ to } <40 \text{ kg/m}^2$), ו-3 ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). ספים שונים הוגדרו באוכלוסייה אסייתית ובילדים.

אפידמיולוגיה של השמנה

שכיחות השמנה במדינות חברות באיחוד האירופאי מוערכת (2021) בכ 22.5%, שיעור שהכפיל את עצמו ב 40 השנים האחרונות, ללא הבדל משמעותי בין גברים ונשים. ישנם פערים חברתיים-כלכליים משמעותיים המשפיעים על השמנה, כדוגמת רמת השכלה נמוכה יותר, ושונות אתנית. ההערכה הגלובלית היא כי כמיליארד איש חיים כיום עם השמנה, ושכיחות ההשמנה הוכפלה בקרב מבוגרים מאז שנת 1990. שכיחות עודף משקל והשמנה נמוכה יותר באנשים צעירים, גוברת באופן ניכר בעשור ה 3 עד 5 לחיים, ומלווה בעלייה אקספוננציאלית בשיעור הפרעות קרדיומטבוליות בשנים לאחר מכן. יש לציין כי השמנה בילדים צפויה לגבור באופן משמעותי, כאשר רוב הילדים עם השמנה נשארים שמנים לאורך גיל ההתבגרות ובחיייהם כבוגרים. לפיכך ישנה חשיבות מרעית לפעולות ממוקדות אשר עשויות למנוע עלייה במשקל במהלך תקופות קריטיות בילדות, ובייחוד במשפחות במצב סוציאקונומי נמוך. במידה והנטייה לעודף משקל והשמנה תימשיך באופן עקבי, הירידה בשעור התמותה ממחלת לב כלילית אשר נצפתה בעשורים האחרונים במדינות רבות עלולה להיעצר, עם עליה בתחלואה לבבית מקבילה כדוגמת אי ספיקת הלב.

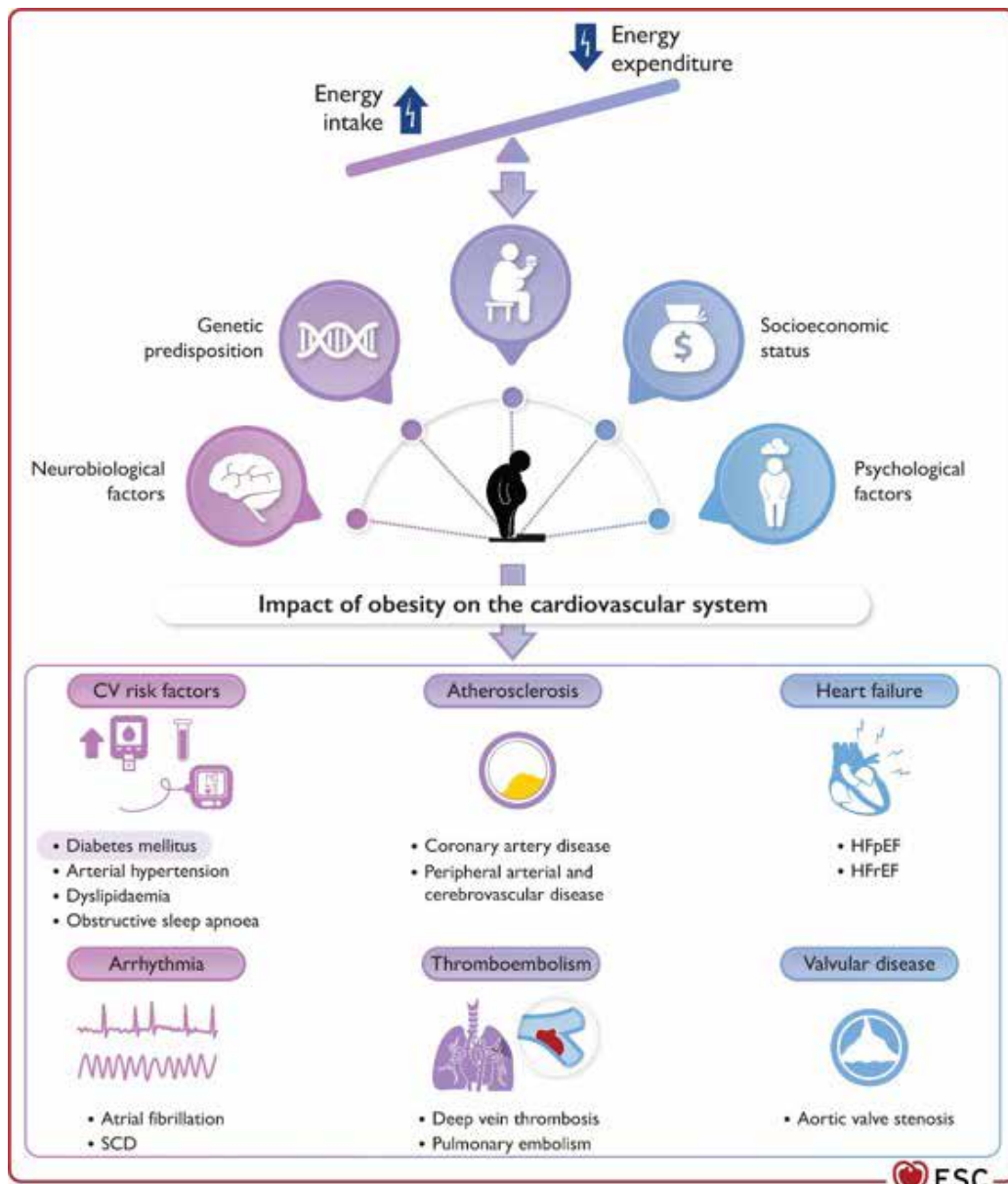
אטיולוגיה

השמנה היא תהליך מורכב ומולטיפקטוריאלי, הכולל גורמים אישיים, וסביבתיים. עודף המשקל נגרם כתוצאה מחוסר איזון בין צריכת האנרגיה (intake) לבין ההוצאה האנרגטית (expenditure), המושפעים מגורמים גנטיים וביולוגיים, ומהחלטות אישיות המעוצבות ע"י גורמים כלכליים וחברתיים. העלייה העולמית החדה בשיעור עודף משקל והשמנה מונעת ע"י גורמים סביבתיים, כגון אלו הקשורים לייצור ושיווק מזון - עלייה בצריכת מזונות מעובדים, נגישים, וזולים, כמו גם שינויים בתחבורה ובתעסוקה אשר גורמים לחוסר איזון קלורי התומך בעלייה במשקל.

חשיבות רבה מיוחסת להתגברות אורחות חיים יושבניים במשך השנים, וכתוצאה מכך ירידה בהוצאה האנרגטית ועלייה במשקל. שעורי התמותה הינם גבוהים יותר באנשים בעלי אורח חיים יושבני, קשר אשר מופחת באופן חלקי בלבד במידה ואנשים עם "זמן ישיבה" גבוה מבצעים פעילות גופנית בעצימות בינונית עד קשה. מעבר לכך שירידה בפעילות גופנית ואורח חיים יושבני הינם גורמים התורמים להשמנה, הם מהווים גם תוצאה של ההשמנה המרובידיית עצמה, תהליך המעצים את הסיכון הקרדיולוגי.

מרכיבים נוספים ביולוגים התורמים לעלייה במשקל כוללים הפרעה במנגנוני בקרה של תאבון ושובע במוח ע"י הורמוני רקמת השומן, המעי והכבד. בנוסף, שינויים הורמונליים לאורך החיים (הריון, פוסט-מנופאזה וכדומה), הפרעות אנדוקריניות (כגון תת פעילות בלוטת התריס ועודף הפרשה של קורטיזול), וטיפולים תרופתיים (אנטי-פסיכויים, נוגדי דיכאון, וקורטיקוסטרואידים וכו'), מהווים גורמים מזרזים התורמים לעלייה במשקל. להשמנה ישנה גם נטייה תורשתית משמעותית, וישנו קשר בין הרכב הגוף ומדד BMI של הורים לבין ילדיהם. הגורמים הגנטיים והביולוגיים משפיעים על התפתחות השמנה, אך אפידמיית ההשמנה הכלל עולמית מונעת במידה רבה מגורמים חברתיים וסביבתיים.

איור 1: גורמים סיבתיים להשמנה והשלכות ההשמנה על המערכת הקרדיולוגית



מדדי השמנה

למאגרי רקמת שומן שונים ישנה משמעות ביולוגית שונה ותרומה שונה לבריאות המטבולית. להתפלגות רקמת השומן יש חשיבות. רקמת שומן ויסצרלית ("פנימית") קשורה לעומס מטבולי והצטברותה מעלה סיכון לתחלואה קרדיומטבולית. בניגוד לכך, שומן תת-עורי (superficial) הינו פחות פעיל מטבולית. עובי רקמת השומן האפיקרדיאלי נמצאה גם היא כבעלת ערך פרוגנוסטי בהערכת סיכון קרדיומטבולי, וכקשורה לסיכון גבוה יותר לאירועים כליליים חריפים ואף לפרפור פרודדורים.

באופן פרדוקסלי, באנשים מבוגרים עודף משקל והשמנה דרגה 1 נמצאו כגורמים מגנים מפני תחלואה, ובאנשים עם מחלות כרוניות ירידה ברקמת השומן ואובדן משקל נקשר עם עלייה בסיכון לתמותה. בגיל המבוגר, העדר פעילות ומצב קטבולי עלולים לגרום לירידה במסת השריר וירידה בערכי BMI, אך עם עודף שומן, תהליך הנקרא – sarcopenic obesity.

על אף ש BMI נחשב אמת המידה להגדרת השמנה, ונמצא בשימוש במחקרים רבים לסיווג השמנה, הוא אינו מכיל את המורכבות הביולוגית של שומן גוף, ואינו מבטא את התפלגות רקמת השומן או מסת השריר. בהתאם לכך, לאנשים עם BMI דומה עשוי להיות פרופיל סיכון קרדיומטבולי שונה. מדדים אנטרופומטרים פשוטים נוספים, כגון היקף מותני ויחס היקף מותן להיקף ירך, מייצגים את מידת השומן הויסצרלית, ועשויים לשמש כמדד פרוגנוסטי טוב יותר מאשר BMI לבדו. לאנשים עם היקף מותני מעל 102 ס"מ בגברים ו- 88 ס"מ בנשים, מומלץ להפחית במשקלם.

הערכת הרכב גוף – body composition

אמצעי הדמיה מהווים כלי חשוב בהערכת התפלגות שומן הגוף. סריקת DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry) יכולה לתת הערכה כללית של התפלגות שומן הגוף. בנוסף, בדיקות הניתנות לביצוע במסגרת מרפאתית כגון בדיקת קפלי עור (skinfold thickness) ובדיקת מוליכות חשמלית (bioelectrical impedance) מאפשרות לתת הערכה של אחוזי שומן גוף. לבדיקות CT ו-MRI יש אפשרות לתת הערכה מדויקת של נפח רקמת השומן, התפלגות רקמת השומן (תת-עורי מול ויסצרלי), כמו גם מאגרי רקמת שומן אקטופי (לדוגמה בכבד ובשריר סקלטלי). בדיקת PET (Positron emission tomography) מאפשרת בנוסף מתן מידע על איכות רקמת השומן. רקמת השומן העוטפת את הלב (אפיקרדיאלית ופריקרדיאלית) נמצאה כמייצגת שומן ויסצרלי, וכקשורה לתחלואה קרדיוסקולרית באופן עצמאי וללא קשר למדדי השמנה. בדיקת CT מאפשרת לבצע הפרדה בין רקמת שומן אפיקרדיאלי ופריקרדיאלי, ולכמת רקמת שומן פרוגנוסטי, כולל מסביב לעורקים הכליליים, המבטאת תהליך דלקתי.

יחסי גומלין בין רקמת השומן והמערכת הקרדיוסקולרית

תאים שונים במאגרי רקמת השומן מפרישים מולקולות שונות כגון אדיפוקינים, חלבונים וליפידים. חומרים אלו נכנסים למחזור הדם ולהם השפעות אנדוקריניות על דפנות כלי הדם ושריר הלב, המשפיעים על מתווכי דלקת ותהליכים פיזיולוגיים קרדיוסקולריים.



השמנה וגורמי סיכון קרדיווסקולריים

סכרת

להשמנה וסוכרת סוג 2 ישנו קשר הדוק ויחסי גומלין, עם עלייה מקבילה בשכיחותם ברחבי העולם. כ-80% מהאנשים עם סוכרת סוג 2 סובלים גם מעודף משקל או השמנה. כמו כן, אנשים עם השמנה נמצאים בסיכון הגבוה פי 3 לפתח סוכרת לעומת אנשים עם משקל תקין (20% לעומת 7%). במטופלים עם סוכרת סוג 2, התערבויות להפחתה במשקל הראו השפעות חיוביות על איזון גליצמי, ואף רמיסיה למצב טרום/לא סוכרת. תנגודת לאינסולין מהווה מרכיב חשוב בהתפתחות סוכרת, ולרוב באה לידי ביטוי זמן רב לפני הופעת הסוכרת. תנגודת לאינסולין היא גם מאפיין עיקרי של השמנה, ומנבאת סיכון להתפתחות טרשת עורקים ותחלואה קרדיווסקולרית, גם בהעדר סוכרת.

במחקר ה- Look AHEAD במטופלים סוכרתיים עם עודף משקל והשמנה, התערבויות באורחות החיים (הפחתה בצריכה קלורית והגברת פעילות גופנית) בהשוואה לקבוצת ביקורת, הביאה להפחתה משמעותית יותר במשקל (8.6% לעומת 0.7%) ושיפור באיזון גליקמי, לאחר מעקב של שנה.

המלצות קווים מנחים של ה-ESC לטיפול בהשמנה בחולי סוכרת

● מומלץ כי מטופלים סוכרתיים להם עודף משקל או השמנה יכוונו להפחתה במשקל ולהגברת פעילות גופנית בכדי לשפר את האיזון המטבולי ופרופיל הסיכון הקרדיווסקולרי. [Class I, level of evidence A].

יתר לחץ דם

קיים קשר ישיר ולינארי בין עלייה בערכי BMI לשכיחות יתר לחץ דם באוכלוסייה. לחילופין, ירידה במשקל, גם במידה קלה, תורמת להפחתה משמעותית בלחצי הדם. במחקר ה- Look AHEAD, במטופלים סוכרתיים עם עודף משקל או השמנה אשר קיבלו התערבות אינטנסיבית באורחות החיים לעומת קבוצת ביקורת, ירידה של 5-10% במשקל גוף היתה קשורה בסבירות גבוהה יותר ב-50% להפחתה של 5 מ"מ"כ בלחצי הדם.

להצטברות שומן ויסצרלי קשר חזק יותר להתפתחות יתר לחץ דם משומן תת-עורי. השמנה קשורה לעלייה בנפח הדם ואגירת נוזלים, כמו גם לעלייה בקשיחות העורקים (arterial stiffness). התפתחות יתר לחץ דם בהשמנה מתווכת בחלקה על ידי שינויים בתפקוד הכלייתי - עלייה בלחץ תוך-כלייתי, פעילות רנין בפלזמה, ופעילות אנגיוטנסין (אנגיוטנסינוגן, ACE, אנגיוטנסין II, ואלדוסטרון). מנגנונים נוספים הקושרים השמנה ליתר לחץ דם כוללים דום נשימה בשינה, תנגודת לאינסולין, שפעול יתר של מערכת העצבים הסימפטטית, ועלייה ברמות לפטין.

המלצות קווים מנחים של ה-ESC לטיפול בהשמנה ויתר לחץ דם

● להפחתת יל"ד וסיכון לתחלואה קרדיווסקולרית, מומלץ לשאוף לערכי BMI תקינים (20-25 ק"ג/מ²), והיקף מותני תקין (מתחת ל 94 ס"מ בגברים ו 80 ס"מ בנשים) [Class I, level of evidence A].

● טיפול תרופתי להפחתת לחצי הדם מומלץ לאנשים עם טרום סוכרת או השמנה כאשר לחץ הדם 140/90 מ"מ"כ ומעלה, או 130-139/80-89 מ"מ"כ ומצבים המגדירים סיכון גבוה או ניבוי סיכון קרדיווסקולרי ל 10 שנים $\leq 10\%$, על אף שינוי באורחות החיים למשך עד 3 חודשים. [Class I, level of evidence A].

דיסליפידמיה

כולסטרול (LDL-C) הינו גורם סיבתי להתפתחות מחלות טרשת העורקים, אך אינו נמצא בקשר ליניארי עם משקל גוף. השמנה קשורה לדפוס אטרוגני של ליפופרוטאינים המתבטא בעליה ברמת הטריגליצרים (בצום ולאחר אכילה), חלקיקי Apo-B, וחלקיקי LDL קטנים וצפופים (small dense LDL particles), כמו גם ירידה ברמת ה-HDL-C. חלקיקי small dense LDL נוטים לעבור תהליכי חמצון ומצטברים במהירות בדפנות כלי הדם ומקדמים את יצירת הפלאק הטרשת. רמות גבוהות של very-low-density lipoproteins (VLDL) המשנעים את הטריגליצרידים בפלזמה, קשורים לעליה בסיכון להתקפי לב עם העלייה במשקל. מטה-אנליזה של מחקרים מבוקרים רבים מצאה כי הפחתה במשקל שיפרה את דפוס ההפרעה בשומני הדם והביאה בעיר להפחתה ברמת הטריגליצרידים בדם, אך גם להפחתה ברמת LDL-C ועלייה ברמת HDL-C. הפחתה במשקל של כ 5-10% עשויה להפחית רמת טריגליצרידים בכ 20%.

המלצות קווים מנחים של ה-ESC לגבי מדידת שומני הדם

● מדידת רמות ApoB, במידה וזמינה, מומלצת כאלטרנטיבה ל LDL-C, להערכת סיכון, אבחנה וטיפול בדיסליפידמיה במטופלים עם השמנה. [Class I, level of evidence C].

הערה: היפרטריגליצרידמיה שכיחה במטופלים עם השמנה וסוכרת. במקרים אלו, לצורך הערכת סיכון קרדיווסקולרי וכיעד טיפולי, רמת non-HDL-C משמשת כאלטרנטיבה לחישוב עקיף של LDL-C אשר אינו מדויק בהיפרטריגליצרידמיה.

דום נשימה חסימתי בשינה

דום נשימה חסימתי בשינה מהווה גורם סיכון הקשור להשמנה, ומשפיע על התפתחות יתר לחץ דם, והתקדמות אי ספיקת לב, יתר לחץ דם ריאתי ופרפור פרוזדורים. עלייה של כ 10% במשקל גוף קשורה לעלייה של פי 6 בסיכון לפתח דום נשימה בשינה בדרגה בינונית-קשה. הפחתה במשקל מפחיתה את חומרת דום הנשימה. יש לציין כי מדידת היקף צוואר מנבאת בצורה טובה יותר חומרת דום נשימה מאשר מדידת BMI.

המלצות קווים מנחים של ה-ESC לגבי הפרעות שינה בהשמנה

● במטופלים עם השמנה יש לבצע באופן רוטיני תשאול לגבי הפרעות שינה וצורך בהערכה בהתאם. [Class I, level of evidence C].



אסטרטגיות טיפוליות בהשמנה

התערבויות באורחות חיים

הטיפול בהשמנה דורש גישה רפואית מקיפה הכוללת שילוב אסטרטגיות התנהגותיות כדוגמת התערבות תזונתית, נפשית ופעילות גופנית, המשולבות במידת הצורך בהתערבות תרופתית ופרוצדורות פולשניות כגון ניתוחים בריאטרים. זאת בכדי להשיג את יעדי הטיפול הפרטניים בכל מטופל מבחינת הפחתה במשקל, מצב בריאותי ואיכות החיים. תוכניות חינוך והדרכה למטופלים עשויות לסייע בשיפור ההיענות לטווח הארוך בהתערבויות בריאותיות לשינוי חיובי באורחות החיים.

התערבות תזונתית: המלצות תזונתיות צריכות להיות מותאמות אישית בכדי לעמוד בהעדפות המטופל וביעדי הטיפול, ולתמוך בגישה תזונתית שהינה בטוחה, ברת השגה, יעילה, ומספקת מבחינה תזונתית בכדי לאפשר התמדה בשינוי התזונתי לטווח הארוך. יש לקחת בחשבון התוויות נגד להגבלה קלורית והפחתה יזומה במשקל, לדוגמה באנשים עם תחלואה כרונית הגורמת למצב קטבולי (כגון ממאירויות ואי ספיקת לב). באופן כללי, התערבות תזונתית מכוונת להפחתת צריכה קלורית, עם גירעון אנרגטי של כ-500-750 קילו-קלוריות ליום, כתלות במשקל המטופל ובדרגת הפעילות הגופנית. מצב זה ניתן להשיג על ידי אסטרטגיות משולבות כגון – הפחתה בצריכת מזונות אולטרא-מעובדים ומשקאות ממותקים, הגבלת גודל מנה (portion size), וצריכה מוגברת של פירות וירקות. במחקרים עם מעקב עד כשנתיים, הפחתה במשקל של כ-5-10% נצפתה בהתערבויות תזונתיות שונות כדוגמת תזונה צמחונית, דלת פחמימות, תזונה ים תיכונית ועוד.

מטא-אנליזה אשר השוותה דפוסי תזונה לירידה במשקל והפחתת סיכון קרדיווסקולרי במטופלים עם עודף משקל והשמנה, מצאה כי שיעור ההפחתה במשקל ובדרגת הסיכון הווסקולרי היה דומה באופן כללי בין ההתערבויות התזונתיות השונות במעקב לטווח הקצר עד 6 חודשים, כאשר לאחר שנה השפעות אלו פחתו באופן יחסי, למעט בדפוס התזונה הים תיכונית. במחקרים מבוקרים, התערבויות תזונתיות עם מגבלה קלורית להפחתה במשקל לרוב משולבות בהתערבויות נוספות באורחות החיים כגון העצמת פעילות גופנית וחינוך לבריאות. שילוב זה נצפה במחקר ה Look AHEAD במטופלים סוכרתיים עם עודף משקל, כמוביל לאחר שנה להפחתה משמעותית יותר במשקל (8.6% לעומת 0.7%), ברמת המוגלובין מסוכרר ובערכי לחץ הדם, בהשוואה לקבוצת הביקורת. יש לציין כי הפחתה משמעותית באירועים קרדיווסקולריים נצפתה רק בניתוח פוסט-הוק במטופלים אשר השיגו ירידה במשקל של 10% לפחות. מעבר להשפעה ההיפ-קלורית של דיאטות המסייעות בהפחתה במשקל, אימוץ דפוסי תזונה בריאה לאורך החיים חשובה למניעת עלייה מחודשת במשקל ולהפחת סיכון לתחלואה קרדיווסקולרית, ובהקשר זה מומלצת בעיקר תזונה המבוססת על עקרונות התזונה הים תיכונית אשר הוכחה כיעילה במחקרים מבוקרים במניעה ראשונית ושניונית.

פעילות גופנית: פעילות גופנית כתמיכה בטיפול בהשמנה הינה חשובה להשגת הפחתה מתמשכת של מסת שומן גוף ללא אובדן מסת השריר. לפעילות הגופנית יכולת להשפיע על התפלגות שומן הגוף. ההשפעה של פעילות גופנית על ירידה במשקל הינה לרוב קלה, אך חשובה לשימור ההפחתה במשקל, ותהיה משמעותית יותר במידה והפעילות מבוצעת כאימון גופני מובנה שמטרתו שיפור הכושר הגופני והביצועים הספורטיביים, ואשר משולב עם התאמה תזונתית. לאימון גופני יתרונות משמעותיים גם מבחינת בריאות קרדיו-מטבולית, מנטלית, ושיפור הסיכון הקרדיווסקולרי. פעילות אירובית מתמשכת בעצימות בינונית, ובעיקר פעילות בעצימות גבוהה (כולל בצורת אינטרוולים), נמצאה כקשורה בהפחתת שומן ויסצרלי. לאימוני כוח והתנגדות ישנה השפעה על שימור מסת השריר ו-lean body mass (מסה שאינה שומן גוף). המלצות האיגודים המדעיים לאוכלוסייה הכללית הבוגרת הינם לבצע לפחות 150-300 דקות שבועיות של פעילות גופנית בעצימות בינונית או 75-150 דקות שבועיות של פעילות גופנית בעצימות גבוהה, בכדי להפחית סיכון לתחלואה ותמותה. מומלץ לשלב פעילות כוח פעמיים-שלוש בשבוע. בנוסף, יש לעודד מטופלים עם השמנה לשלב פעולות לא יושבניות במהלך היום, כגון הליכה של 2 דקות כל שעה ושימוש במדרגות. שעונים חכמים, מדי צעדים, ואמצעי ניטור פעילות לבישים, הינם כלים יעילים במתן מוטיבציה ועידוד המטופלים להגיע ולשמר יעדי פעילות גופנית.

התערבות פסיכולוגית: להשמנת יתר ישנה "סטיגמה" בציבור, אשר עלולה לבוא לידי ביטוי גם בעת מפגש עם עובדי מקצועות הבריאות. על כן יש חשיבות ליישם סביבה תומכת וגישה לא שיפוטית למטופלים עם השמנה, ולשאוף לתהליך קבלת החלטות משותפות עם המטופל בעת מתן יעוץ רפואי. התנהגויות אכילה לא בריאה היא לעיתים מנגנון להתמודדות עם רגשות שליליים, ועלולה להיגרם מדיכאון הקשור להשמנה. התערבויות לשיפור התנהגויות בריאות התומכות בשינוי תזונתי ובפעילות גופנית סדירה, עשויות לשפר גם את הרווחה הנפשית של המטופל.

התערבויות פרמקולוגיות

שינוי באורחות החיים והתנהגויות בריאות מהווה הבסיס לטיפול בהשמנה, אך לעיתים אינו מוביל להפחתה מספקת במשקל, וישנו צורך בשילוב טיפול תרופתי להשמנה, בייחוד כאשר BMI נשאר מעל 30 ק"ג/מ² או 27 ק"ג/מ² בנוכחות גורמי סיכון הקשורים להשמנה. הטיפול התרופתי משפיע בעיקר על ידי הפחתת תאבון, הגברת תחושת שובע, והאטת תהליך ריקון הקיבה, ומשנית לכך - הפחתת צריכה קלורית. יש לשאוף להפחתה במשקל של כ 5-10% או יותר, בכדי להפחית סיכון לסיבוכים מטבולים של השמנה ותחלואה קרדיווסקולרית.

טיפול תרופתיים מאושרים להשמנה

מידע מפורט לגבי מחקרים רנדומלים מבוקרים (פאזה 3) בתרופות להשמנה מסוכם בטבלה מס' 1 בנייר העמדה באנגלית (עמודים 14-18).

Orlistat

פעילות בחלל המעי ע"י עיכוב סלקטיבי של אנזימי ליפאז מעי ולבלב (gastric and pancreatic lipases), והפחתת ספיגת שומן מהתזונה. במחקרים, ההפחתה במשקל היא לרוב מתונה, אך מלווה בירידה בסיכון לפתח סוכרת. אין מחקרים שבחנו תוצאים קליניים של הפחתת תחלואה קרדיווסקולרית.

Naltrexone/bupropion

Bupropion מעקב ספיגה חזרה (reuptake) של דופאמין ונוראפינפרין, ו-Naltrexone הינו אנטגוניסט לקולטן אופיואיד. שניהם עובדים בצורה סינרגיסטית לעורר הפרשה מרכזית של החומר proopiomelanocortin המוביל להפחתת תחושת החשק לאכילה והגברת תחושת השובע. מחקר רנדומלי (COR-II) הדגים הפחתת משקל ממוצעת של כ 5.2% לאחר שנה (מתוקנן פלצבו). הבטיחות הקרדיווסקולרית ארוכת הטווח של טיפול זה אינה ברורה. מחקר שבחן סוגיה זאת הופסק בשלב מוקדם, ולכן יש לנקוט זהירות במתן התרופה במטופלים עם מחלה קרדיווסקולרית.

GLP-1 receptor agonists: liraglutide and semaglutide

אגוניסטים של הקולטן ל GLP-1 מגבירים את הפעילות של אינקרטין (incretin) ואת הפרשת האינסולין, מעכבים את ריקון הקיבה, ומפחיתים את תנועתיות המעי. בנוסף, יש להם השפעה מרכזית על הפחתת תחושת התאבון. ה GLP-1RAs פותחו בתחילה לצורך הפחתת רמות הסוכר במטופלים עם סוכרת סוג 2, אך הדגימו בהמשך גם השפעה מגינה על הלב. בנוסף, אושרו שתי התרופות ע"י ה FDA ו EMA לשימוש בילדים מגיל 12 ומבוגרים עם השמנה. בכדי להפחית את תופעות הלוואי, יש לבצע טיטרציה הדרגתית במינון למשך מס' שבועות.

תוכנית מחקרי ה SCALE בחנה השפעת liraglutide 3mg יומי לעומת פלצבו במתן תת-עורי, יחד עם שינוי באורחות החיים, על הפחתת משקל באנשים עם השמנה. במטופלים לא סוכרת, הפחתת המשקל (מתוקנת פלצבו) היתה 5.4% לאחר שנה ו- 4.4% לאחר 3 שנים. במטופלים סוכרתיים, ההפחתה במשקל (מתוקנת פלצבו) לאחר שנה היתה 3.9%. במטופלים סוכרתיים (BMI ממוצע 32.5 ק"ג/מ²) המטופלים ב liraglutide 1.8mg בהשוואה לפלצבו, נצפתה הפחתה במאורעות קרדיווסקולרים (MACE) של כ 13% ותמותה קרדיווסקולרית ב 22% בהשוואה לפלצבו.

תוכנית מחקרי ה-STEP בחנה השפעת semaglutide 2.4mg תת-עורי במתן חד-שבועי לעומת פלצבו על הפחתה במשקל במטופלים עם השמנה (BMI ממוצע 37.9 ק"ג/מ²). במחקר ה-STEP-1, בנוסף לייעוץ לאורחות חיים בריאים, הטיפול ב semaglutide 2.4mg הוביל להפחתה במשקל (מתוקנת פלצבו) של כ 12.4% לאחר 68 שבועות. כ 32% מהזרוע הטיפולית לעומת 1.7% מפלצבו השיגו הפחתה במשקל של 20% ומעלה, יעד שבעבר ניתן היה להשיג רק בעזרת ניתוחים בריאטרים. ההפחתה במשקל לוותה בשינויים חיוביים בלחץ הדם הסיסטולי, המוגלובין מסוכרר ובערכי ה LDL-C. ההשפעה על הפחתה במשקל נשמרה במעקב מעל שנתיים במטופלים שהמשיכו בטיפול התרופתי. ניתוח שינוי הרכב גוף על פי הערכת DEXA, הדגים במחקר ה-STEP-1 כי 39% מההפחתה במשקל במטופלים עם semaglutide התרחש ב lean body mass, ואילו 61% ב fat mass. בנוסף, במטופלים סוכרתיים (סוג 2) בסיכון קרדיווסקולרי גבוה, semaglutide במינון נמוך יותר 0.5-1mg אחת לשבוע השיג הפחתה יחסית מובהקת של כ 26% בסיכון ל MACE (מחקר ה-SUSTAIN-6, אשר תוכנן כ non-inferiority trial).

מחקר ה-SELECT היה המחקר הרנדומלי מבוקר הראשון לבחון השפעת semaglutide 2.4mg במתן תת-עורי חד-שבועי על מאורעות קרדיווסקולריים ב-17,604 מטופלים עם מחלה קרדיווסקולרית מוכחת ועודף משקל או השמנה, אך ללא סוכרת. במעקב ממוצע של 40 חודשים, הטיפול הפחית מאורעות קרדיווסקולריים (MACE) בכ 20% באופן יחסי לפלצבו. המטופלים בזרוע הטיפולית הפחיתו בממוצע כ 9.4% ממשקל גוף לעומת 0.88% בזרוע הפלצבו. נצפתה בנוסף הפחתה משמעותית בלחצי הדם, המוגלובין מסוכרר, LDL-C, רמת טריגליצרידים ו- hsCRP. הטיפול ב oral semaglutide - מתן חד יומי דרך הפה, במינון גבוה 50 מ"ג, הדגים הפחתה משמעותית במשקל של כ 12.7% (מתוקנת פלצבו) במטופלים עם עודף משקל והשמנה, ובמחקר נוסף במטופלים סוכרתיים הדגים טיפול זה במינונים נמוכים יותר (3mg, 7mg, 14mg) הפחתה משמעותית בערכי המוגלובין מסוכרר, ופרופיל בטיחותי דומה למתן תת-עורי של semaglutide.

Tirzepatide

Tirzepatide פעילות משולבת הן על GLP-1 והן על GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). אגוניזם של GIP משפיע מרכזית על ידי הגברת תחושת השובע, והיקפית ע"י עיכוב ריקון הקיבה, ושיפור בריאות רקמת שומן לבנה. מתן תת-עורי של tirzepatide הדגים הפחתה משמעותית יותר במשקל וברמות המוגלובין מסוכרר בהשוואה למתן semaglutide 1mg שבועי במטופלים סוכרתיים (אך לא הושווה למינון גבוה יותר של semaglutide 2.4mg). במחקר ה-SURMOUNT-1, מתן tirzepatide במינונים של 5, 10 ו-15 מ"ג, הביא להפחתה ממוצעת במשקל של כ 15%, 19.5% ו 20.9% בהתאמה, במעקב 72 שבועות בהשוואה ל 3.1% במתן פלצבו, במטופלים עם עודף משקל או השמנה ללא סוכרת. מחקר ה-SURMOUNT-MMO נערך כעת לבחינת ההשפעה של tirzepatide על מאורעות קרדיווסקולרית במטופלים עם השמנה ללא סוכרת.

המלצות קווים מנחים של ה-ESC לגבי טיפול ב GLP-1RAs

- יש לשקול טיפול ב GLP-1RAs במטופלים עם סוכרת סוג 2 בעלי עודף משקל ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) או השמנה, בכדי להפחית במשקל (Class IIa, level of evidence B).
- הטיפול ב GLP-1-RAs בעלי יתרון קרדיווסקולרי מוכח (liraglutide, s.c semaglutide, dulaglutide, efpeglenatide), מומלץ במטופלים עם סוכרת סוג 2 ומחלה קרדיווסקולרית טרשתית, בכדי להפחית מאורעות קרדיווסקולריים, ללא קשר לרמות הבסיס או יעד טיפולי של HbA1c, או לטיפול מקביל בתרופות להפחתת סוכר בדם (Class I, level of evidence A).
- יש לשקול טיפול ב semaglutide במטופלים עם עודף משקל ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) או השמנה, מחלה כלילית כרונית, ללא סוכרת, בכדי להפחית תמותה קרדיווסקולרית, התקפי לב או שבץ מוחי (Class IIa, level of evidence B).

תופעות לוואי והתוויות נגד עיקריות לטיפולים תרופתיים להשמנה

Orlistat – תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות (כאב בטן, צואה שומנית, דחיפות ותכיפות עשיית צרכים, דלף שומני רקטלי). התווית נגד – הריון, כולסטזיס, תסמונת חוסר ספיגה כרונית.

Naltrexone/bupropion – תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות (בחילות, הקאות, עצירות, שלשולים), יובש בפה. סימפטומים של מערכת עצבים מרכזית (כאבי ראש, הפרעות שינה). התווית נגד – שימוש באופיואידים, יל"ד לא נשלט, פרכוסים, אנורקסיה או בולימיה, טיפול בבנזודיאזפינים, ברביטורטים, נוגדי פרכוסים, שימוש ב-monoamine oxidase, הריון.

GLP1-RA – תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות (בחילות, הקאות, שלשולים, עצירות, דיספסיה), כאבי ראש. מומלץ לא לתת הטיפול בנשים בהריון או בזמן אירוע חריף של פנקראטיטיס (יש לנקוט במשנה זהירות באנשים עם היסטוריה של פנקראטיטיס בעבר).

לציין – במסמך העמדה האירופאי מופיעה התווית נגד לטיפול במקרים של **Medullary thyroid carcinoma** אישית או משפחתית, ותסמונת **multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (MEN2)**. בעלון התרופות הישראלי (והאירופאי) לא מצוינת התווית נגד לטיפול במצבים אלו.

התערבויות ניתוחיות ותוך-קיבתיות

גישות תוך-קיבתיות

ישנם מספר סוגי התערבויות להשמנה שהינן אנדוסקופיות, ותוך-קיבתיות שאינן אנדוסקופיות, אשר מגבילות את קיבולת הקיבה. **בלון תוך-קיבתי** מגביל את החלל בקיבה לתזונה מוצקה, מעכב ריקון הקיבה, ומגביר תחושת שובע. תופעות הלוואי האפשריות כוללות בחילות, הקאות וכאבי בטן, וסיבוכים אפשריים כגון חסימה או פרפורציה מעי והתכייבויות ברירת הקיבה. ההתקנים מוסרים בעזרת אנדוסקופיה לאחר 6-12 חודשים. במחקר מבוקר נצפתה הפחתה ממוצעת של 9.1% בהשוואה ל 3.4% ע"י התערבויות אורחות חיים בלבד. אך יש לציין כי עלייה מחודשת במשקל לאחר הסרת הבלון שכיחה בפרקטיקה הקלינית.

פרוצדורת **שוויל – endoscopic sleeve gastroplasty**, נועדה גם היא להפחית את נפח הקיבה. מבוצעת בעיקר במטופלים עם השמנה להם יש התווית נגד לניתוח בריאטרי. במחקר רב-מרכזי רנדומלי, ביצוע הפרוצדורה יחד עם שינוי באורחות חיים הובילה להפחתה ממוצעת של 13.6%, לעומת 0.8% ע"י שינוי אורחות חיים בלבד.

ניתוחים בריאטרים

ניתוחים בריאטרים הינם ההתערבות היעילה ביותר להפחתה במשקל. ישנם 2 התערבויות שכיחות: (א) גסטרוקטומיית שרוול לפרוסקופית - **laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)**, במהלכה כ 85% מהקיבה מוסרת, ו- (ב) מעקף קיבה לפרוסקופי - **laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)**, במהלכו פאז' קיבתי מחובר ישירות לחלק האמצעי של המעי הדק. בכדי להימנע מתסמונת חוסר ספיגה לאחר הניתוח, יש לצרוך תוספי מזון כגון - ברזל, קלציום, פולאט, תיאמין, ויטמינים A, D, E, B12, K, ואבץ.

ההפחתה הממוצעת במשקל לאחר כשנה הינה 25% לאחר ניתוח LSG ו- 30% לאחר RYGB, והפחתה זו נצפתה כמתמשכת לאחר 5 שנים. סיבוכים אפשריים בתקופה המוקדמת לאחר הפרוצדורה כוללים דלף מאנסטומוזה, היצרות, דמם, ומאורעות תרומבואמבוליים ורידיים. סיבוכים בטווח הארוך כוללים - הרניה, התכייבות, חוסר ספיגה, אוסטואופורוזיס, ודיכאון.

יתן לשקול ביצוע ניתוחים בריאטרים במטופלים עם BMI 40 ק"ג/מ² ומעלה או 35 ק"ג/מ² ומעלה בנוכחות גורם סיכון נוסף הקשור להשמנה. ספים נמוכים יותר קיימים לאוכלוסיות אסייטיות. ההחלטה הניתוחית, ולגבי סוג הניתוח, נעשית בשיתוף צוות רב תחומי, תוך שקילת המצב הרפואי, ציפיות המטופלים, היתרונות ודרגת הסיכון בביצוע הניתוח. הערכה תזונתית ונפשית לרוב נדרשת טרם הניתוח.

התוויות נגד יחסיות לניתוח כוללות אי ספיקת לב קשה, מחלת לב כלילית לא יציבה, מחלה ריאתית מתקדמת, ממאירות פעילה, יל"ד פורטלי, תלות בסמים או אלכוהול, ויכולת אינטלקטואלית לקויה.

ניתוחים בריאטרים משפרים פרופיל סיכון קרדיו-מטבולי! במחקרים נצפה שיפור בערכי HbA1c ורמיסיה שכיחה יותר של סוכרת, בהשוואה לטיפולים לא ניתוחיים, כמו גם שיפור בערכי לחץ הדם, בפרופיל השומנים, ובדרגת כבד שומני בהיסטולוגיה. במטא-אנליזה של מחקרים תצפיתיים נצפה קשר בין ניתוחים בריאטרים לבין הפחתה בתמותה כוללת ותמותה קרדיווסקולרית, כמו גם הפחתה בהיארעות אי ספיקת לב, התקפי לב ושבץ מוחי. לא קיימים מחקרים פרוספקטיביים (RCT) להערכת ההשפעה של ניתוחים בריאטרים על מאורעות קרדיווסקולריים. בנוסף יש לציין כי אין מחקרים אשר בחנו השפעת ניתוח בריאטרי לעומת הטיפולים החדשים והיעילים יותר להשמנה.

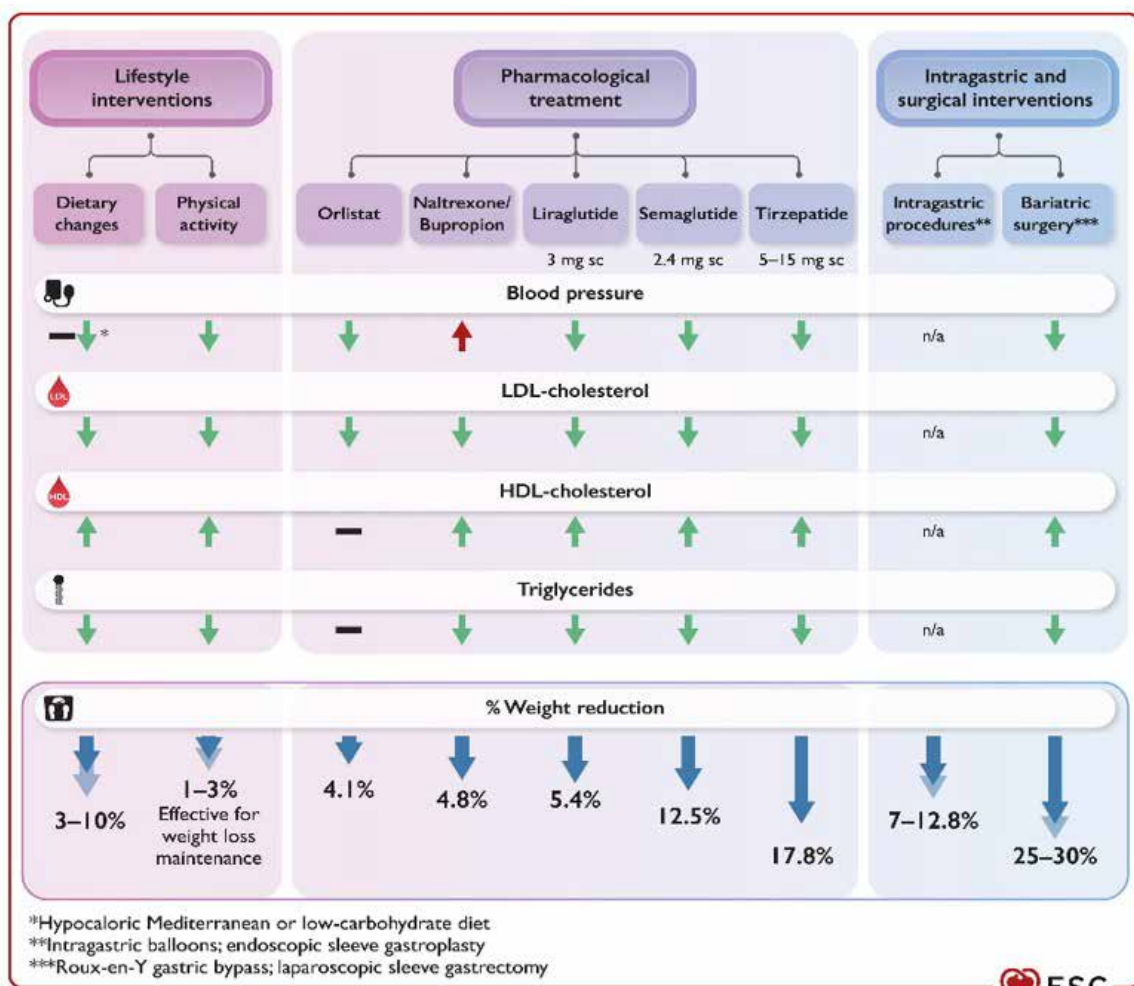
המלצות קווים מנחים של ה-ESC לגבי ניתוחים בריאטרים

יש לשקול ביצוע ניתוח בריאטרי במטופלים עם השמנה בדרגת סיכון גבוהה, כאשר השינוי באורחות החיים לא מוביל להפחתה מתמשכת במשקל (Class IIa, level of evidence B).

יש לשקול ביצוע ניתוח בריאטרי במטופלים סוכרתיים בדרגת סיכון גבוהה וגבוהה-מאד, עם השמנה בערכי BMI 35 ק"ג/מ² ומעלה, כאשר שינוי באורחות החיים יחד עם טיפול תרופתי להשמנה לא מוביל להפחתה מתמשכת במשקל (Class IIa, level of evidence B).

ההתוויות המקובלות לביצוע ניתוח בריאטרי הוכחו כבעלות יחס עלות-תועלת חיובי.

איור 2: השפעות צפויות של התערבויות להפחתה במשקל על גורמי סיכון קרדיווסקולריים ועל מידת ההפחתה במשקל גוף



סיכום השפעת התערבויות להפחתה במשקל על תוצאים קרדיווסקולריים

- התערבויות אינטנסיביות לשינוי אורחות חיים בהשמנה, המשלבות ייעוץ תזונתי ופעילות גופנית, הראו שיפור במשקל ובגורמי סיכון קרדיו-מטבוליים, אך לא השפעה משמעותית על אירועים קרדיווסקולריים.
- ניתוחים בריאטרים נצפו כקשורים בשיפור מאורעות קרדיווסקולריים במחקרים תצפיתיים, אך לא קיימים מחקרים רנדומליים מבוקרים (RCT) להערכת השפעה זו.
- הטיפול ב semaglutide 2.4mg שבועי הראה יתרון בהפחתת מאורעות קרדיווסקולריים במטופלים עם עודף משקל או השמנה ומחלה קרדיווסקולרית ידועה, ללא נוכחות סוכרת. בנוסף, במטופלים סוכרתיים (סוג 2) ללא קשר לאבחנה של השמנה (אך עם BMI ממוצע מעל 30 ק"ג/מ²), הטיפול ב semaglutide במינון 0.5 מ"ג או 1 מ"ג שבועי וב liraglutide 1.8mg יומי, הראה גם כן הפחתה ב MACE.
- שיעור צפוי ממוצע של הפחתה במשקל: שינוי תזונתי (3-10%), פעילות גופנית (1-3%) בעיקר לשימור הירידה במשקל, orlistat (4.1%), Naltrexone/Bupropion (4.8%), Liraglutide 3mg (5.4%), Semaglutide 2.4mg (12.5%), Tirzepatide (17.8%), פרוצדורות תוך-קיבתיות (7-12.8%), ניתוח בריאטרי (25-30%).

השפעות השמנה על ביטויים של מחלות לב וכלי דם

השמנה ומחלות טרשת העורקים

השמנה קשורה בסיכון מוגבר לפתח מחלות לב וכלי דם משנית לטרשת עורקים. עודף הסיכון מתווך בחלקו ע"י גורמי סיכון הקשורים בהשמנה, כגון סוכרת, דיסליפידמיה ויתר לחץ דם. אך העובדה שהשמנה מעלה סיכון למחלה כללית גם בהעדר הפרעות מטבוליות ברורות מעידה על מתווכים נוספים. השמנה ויסצרלית קשורה בתהליך דלקתי מוגבר – low-grade inflammation, ורמות מוגברות של ציטוקינים פרו-אינפלמטורים וערכי hsCRP. בנוסף, בהשמנה ישנו תפקוד לקוי מיקרווסקולרי של העורקים הכליליים, משנית ככל הנראה למנגנונים כגון תנגודת לאינסולין, עקה המצנית, ירידה בייצור nitric oxide, וחוסר איזון בין המערכת הסימפטטית והפארא-סימפטטית.

השמנה נמצאה כקשורה עם ריאקטיביות תסוית מוגברת, כולל תחת טיפול בנוגדי תסויות. השפעות אלו עשויות להיות משניות להפרשת הורמונים וציטוקינים פרו-דלקתיים מרקמת השומן. אולם יש לציין כי מחקרים תצפיתיים לא מצאו סיכון תרומבוטי גבוה יותר לאחר ארוע כלילי חריף במטופלים שמנים לעומת לא שמנים. בהתאם לכך, הטיפול התרופתי של מטופלים עם מחלות לב וכלי דם משנית לטרשת עורקים לא שונה במטופלים עם השמנה לאלו ללא השמנה.

מחקרים שאינם פרוספקטיביים במטופלים העוברים צנתור טיפולי (PCI) ו/או התקפי לב, הדגימו שעורי תמותה נמוכים יותר במטופלים עם עודף משקל והשמנה דרגה I, אך גבוהים יותר בהשמנה מורבידית, בהשוואה למשקל תקין. לאחר ניתוח מעקפים, מחקר תצפיתי מצא תמותה גבוהה יותר לאחר כחודש, במטופלים עם BMI מתחת ל 21 ק"ג/מ², בהשוואה למשקל תקין או גבוה.

השמנה ואי ספיקת לב

השמנה מהווה גורם סיכון להתפתחות אי ספיקת לב (אס"ל). במצב השמנה ישנה עלייה בתצרוכת המטבולית ועלייה בסיכון לפתח מחלת לב כללית משנית לטרשת עורקים. במקר ה Framingham Heart Study, נצפה כי על כל עלייה של BMI ביחידה אחת ישנה עלייה של 5% סיכון לפתח אס"ל בגברים ו 7% בנשים. הקשר בין BMI מוגבר, אס"ל, והתפתחות קרדיומויפטיות חזק עוד יותר בגילאים צעירים. הקשר בין השמנה לאס"ל חזק יותר באס"ל עם תפקוד סיסטולי שמור (HFpEF) מאשר ירוד (HFrEF). מנגנונים פתופיזיולוגיים אפשריים כוללים הפרעה דיאסטולית, רהמודלינג לבבי, ומיופטיה עלייתית, כמו גם ליפטוקסיות תוך-לבבית, שפעול נזירורומונלי, אגירת נתרן, ותהליך דלקתי סיסטמי. כמו כן במצב השמנה ישנה שכיחות גבוהה של תחלואה נלווית כגון יתר לחץ דם, סוכרת, ומחלה כללית, התורמים להתפתחות HFpEF. השמנה באנשים עם HFpEF מלווה באיכות חיים ירודה, אס"ל סימפטומטית יותר, קיבולת מאמץ נמוכה, ואשפוזים חוזרים של אס"ל.

המשמעות הפרוגנוסטית של השמנה באס"ל פחות ברורה. יחס הפוך או בצורת U-shape בין BMI לתמותה נצפה במחקרים רבים גם ב HFpEF וגם ב HFrEF. אך יש לציין כי העדות במחקרים תצפיתיים לקשר בין השמנה לתוצאים קליניים חשופה להטיה (bias) משמעותית. במטופלים עם HFpEF כאשר משתמשים במדדים המבטאים השמנה בטנית, הקשר בין השמנה לבין עלייה בתמותה הוא מובהק יותר. נוכחות השמנה מציבה מס' אתגרים אבחנתיים במטופלים עם אס"ל, בייחוד HFpEF. יש קושי להעריך האם המגבלה במאמץ קשורה להשמנה. רמות BNP לרוב נמוכות יותר באנשים שמנים עם אס"ל, ויש לעיתים תת-אבחון של HFpEF בשמנים עקב כך. על אף רמות נמוכות יותר, נמצא ש BNP משמר את ערכו הפרוגנוסטי גם במטופלים שמנים עם אס"ל.

ירידה במשקל ב HFrEF: ירידה לא מתוכננת במשקל יכולה להעיד על עלייה בקטאבוליזם ולהוות סמן לפרוגנוזה ירודה. זאת בניגוד לירידה במשקל המשנית לשינוי תזונתי ומאזן קלורי שלילי במטופלים עם אס"ל והשמנה, המשפר סימפטומים – דרגת NYHA, קיבולת מאמץ ואיכות חיים, כמו גם את פרופיל גורמי הסיכון. על כן, הנחיות למגבלה קלורית ושינוי משקל צריכות להינתן בזהירות ותחת השגחה, היות והן עשויות להגביר את המצב הקטבולי ב HFrEF ולעודד התפתחות כחקסיה. לגבי טיפולים פרמקולוגיים – השימוש במעכבי SGLT2 (הן dapagliflozin והן empagliflozin), הראה יתרון קליני במטופלים עם HFrEF לעומת פלצבו, לאורך כל קבוצות ה BMI. במחקר ה EMPHASIS-HF, הטיפול במעקב אלדוסטרון (eplerenone) הדגים יתרון משמעותי יותר במטופלים עם השמנה בטנית (אשר הוגדרה עפ"י היקף מותני). בנוסף יש לציין כי במחקרים תצפיתיים נצפה אף יתרון פוטנציאלי לניתוחים בריאטרים ב HFrEF, בעיקר בהקשר של הפחתת אשפוזים חוזרים, ונושא זה נבחן כעת במחקר מבוקר (BRAVE RCT).

ירידה במשקל ב HFpEF: השמנה עשויה להיות יעד טיפולי ב HFpEF. מחקר במבוגרים שמנים עם HFpEF הראה כי למגבלה קלורית ואימוץ גופני אירובי השפעות אדטיביות, ושילובם הביא להפחתה ממוצעת של 10% במשקל ושיפור peak VO2. בניתוח מחקרים רטרוספקטיבי, נמצא כי ניתוח בריאטרי היה קשור בסיכון נמוך יותר לאשפוזים המיוחסים לאס"ל דיאסטולית. לגבי התערבויות פרמקולוגיות ב HFpEF והשמנה – במחקר ה TOPCAT עם אלדקטון לעומת פלצבו במטופלים עם HFpEF, תת אנליזה של מטופלים עם השמנה הדגימה הפחתה בסיכון לתמותה קרדיוסקולרית ואשפוזי אס"ל עם מתן אלדקטון. הטיפול במעכבי SGLT2 מוכח כמפחית תמותה קרדיוסקולרית ואשפוזי אס"ל במטופלים עם HFpEF ללא קשר לנוכחות השמנה. במחקר ה DELIVER עם dapagliflozin, השיפור בסימפטומים היה רב יותר במטופלים עם השמנה. במחקר ה STEP-HFpEF במטופלים עם השמנה, הטיפול ב GLP1-RA מסוג semaglutide 2.4mg חד שבועי לעומת פלצבו הוביל להפחתה משמעותית יותר במשקל (10.7 ק"ג הבדל), שיפור באיכות החיים, מדד 6-דקות הליכה, וירידה ברמות hsCRP. במחקר ה STEP-HFpEF-DM, התערבות דומה במטופלים סוכרתיים עם השמנה הובילה להפחתה משמעותית במשקל וסימפטומים הקשורים לאס"ל, ושיפור משמעותי יותר במרחק 6-דקות הליכה. שילוב תוצאות שני המחקרים הנ"ל הדגים גם הפחתה משמעותית ברמות NT-proBNP.

טבלה 3 במסמך ה - supplementary document של נייר העמדה באנגלית, מסכמת את העדויות המחקריות בהתערבויות להפחתה במשקל במטופלים עם אי ספיקת לב.

השמנה והפרעות בקצב הלב

עדויות תצפיתיות רבות תומכות בקשר סיבתי בין השמנה ופרפור פרוזדורים. במחקר ה Framingham cohort study, שיעור היארעות מתוקננת-גיל לפרפור פרוזדורים הייתה 9.7, 10.7 ו-14.3 מקרים ל 1000 שנות-אדם, במטופלים במשקל תקין, עודף-משקל והשמנה, בהתאמה. קשר דומה נצפה גם בין מדדים אנתרופומטריים אחרים להשמנה לבין הסיכון לפתח פרפור פרוזדורים. השמנה נקשרה גם בהתקדמות ממצב פרפור פרוזדורים התקפי לפרמננטי, ולסיכון תרומבו-אמבולי גבוה יותר במטופלים עם פרפור פרוזדורים. למרות שגורמי סיכון נוספים הנלווים להשמנה, כגון יתר לחץ דם, סוכרת ודום נשימה בשינה גם הם מעלים סיכון לפרפור פרוזדורים, עבודות מחקר מראות כי וריאנטים גנטיים המשויכים להשמנה קשורים להיארעות פרפור פרוזדורים גם לאחר תקנון לגורמי הסיכון הנ"ל. הקשר בין השמנה לפרפור פרוזדורים מתווך ע"י שינויים במבנה ותפקוד הלב, בייחוד הרחבה ומתיחה של העלייה השמאלית והפרעה דיאסטולית. עובי רקמת השומן מסביב לעליה כמו גם רקמת השומן הפריקרדיאלי, נמצאו כקשורים בהארעות פרפור פרוזדורים, כולל שכיחות גבוהה יותר של השנויות של פרפור פרוזדורים לאחר ביצוע אבליציה.

מחקרים תצפיתיים (כדוגמת LEGACY study) תומכים בכך שהשמנה מהווה יעד טיפולי במטופלים עם פרפור פרודדורים, ושלהפחתה במשקל יחד עם טיפול מקיף בגורמי סיכון קרדיומטבולים יש פוטנציאל להפחית סימפטומים ועומס אירועי פרפור פרודדורים. מחקר מבוקר (RCT) במטופלים עם עודף משקל והשמנה הסובלים מפרפור פרודדורים הראה כי הפחתה משמעותית במשקל יחד עם טיפול בגורמי סיכון קרדיווסקולרים מפחיתים את עומס אירועי פרפור פרודדורים ותורמים להפחתה בעובי המחיצה הבין חדרית ושטח העלייה השמאלית, מדדים המייצגים ההמודלינג חיובי של שריר הלב.

המלצות קווים מנחים של ה-ESC לגבי הפחתה במשקל במטופלים עם פרפור פרודדורים

- באנשים עם השמנה יש לשקול הפחתה במשקל בכדי למנוע אירועים של פרפור פרודדורים (Class IIa, level of evidence B).
- במטופלים עם עודף משקל או השמנה להם יש פרפור פרודדורים, מומלצת הפחתה במשקל של 10% או יותר בכדי להפחית את עומס הסימפטומים של פרפור פרודדורים (Class I, level of evidence B).
- בנוסף לפרפור פרודדורים, קיים קשר גם בין השמנה למוות לבבי פתאומי, אך אין עדות ברורה התומכת בהתערבויות להפחתה במשקל לצורך הפחתת סיכון זה.

השמנה ותרומבו-אמבוליזם ורידי

להשמנה קשר מובהק להתפתחות מאורעות תרומבואמבולים ורידיים – פקקת ורידים עמוקים ותסחיף ריאתי. להשמנה ישנה אינטראקציה עם גורמי סיכון נוספים המקדמים מאורעות תרומבואמבולים, כגון חוסר ניידות. לכן, השמנה נכללת במחשבוני סיכון להערכת טיפול מניעתי למאורעות אלו, כדוגמת ה Padua Prediction Score.

טיפול אנטי-תרומבוטי במטופלים עם השמנה

- אין צורך להתאים מינון טיפולי של נוגדי טיסות במטופלים עם השמנה.
- במטופלים הזקוקים לטיפול נוגד קרישה כרוני דרך הפה לאחר ניתוח בריאטרי, סביר להעדיף טיפול ב VKA על פני DOAC.
- במטופלים המקבלים Warfarin יחד עם GLP1-RA, יש לנטר בזירות את רמות ה INR.
- סביר להימנע ממתן edoxaban ו- dabigatran כטיפול בארוע תרומבואמבולי ורידי במטופלים עם BMI מעל 40 ק"ג/מ² או משקל מעל 120 ק"ג.

השמנה ומחלת לב מסתמית

במחקרים אפידמיולוגיים נצפה קשר ישיר בין עודף משקל והשמנה לבין היארעות המסתם האאורטלי, כמו גם עלייה בתמותה ממחלות המסתם האאורטלי. השמנה נמצאה גם במחקרים גנטיים (genome wide studies) כגורם אטיולוגי הקשור להתפתחות היצרות המסתם האאורטלי. יש לציין בנוסף כי השמנה מורבידית נקשרה לשיעור גבוה יותר של סיבוכים ווסקולרים לאחר התקנה מילעורית של מסתם אאורטלי תותב – TAVI.

סיכום

השמנה שכיחה מאד במטופלים עם מחלת לב במדינות אירופה. במחקר ה- EUROASPIRE V אשר בחן איזון גורמי סיכון במטופלים עם מחלה כלילית, כ- 38% מהמטופלים הוגדרו כשמנים עם BMI 30 ק"ג/מ² ומעלה. במרשם של מטופלים עם פרפור פרוזדורים (EORP-AF), כ- 70% מהמטופלים עם פרפור פרוזדורים היו עם עודף משקל והשמנה, ובמרשם של חולי אי ספיקת לב באיגוד האירופאי, ה- BMI הממוצע היה 28 ק"ג/מ². השמנה במטופל הקרדיאלי גוררת מגבלה גופנית, מצוקה נפשית ואף סטיגמה חברתית, הפוגעים באיכות החיים.

עודף משקל והשמנה אחראיים לכ- 10% מעומס התחלואה הכולל (DALYs) באירופה. כ- 7% מתקציבי מדינות באיחוד האירופי מוצאים על מחלות הקשורות להשמנה, והוצאות הבריאות הקשורות לתחלואה קרדיוסקולרית כתוצאה מהשמנה ותחלואה נלווית כגון סוכרת, יתר לחץ דם ודום נשימה בשינה, הן עצומות.

הסביבה המובילה להשמנה (obesogenic environment) שבה אנו חיים מצריכה גישות טיפוליות המשלבות התערבויות פרטניות עם שינויים חברתיים ובאורחות החיים, במקביל למדיניות בריאות ציבור יעילה. מאכלים עתירי אנרגיה בעלי איכות תזונתית נמוכה, הם לרוב האופציה התזונתית הזולה והמקודמת יותר באוכלוסיה. הסביבה האורבנית כיום תומכת בהתנהגויות יושבניות ואינה מעודדת פעילות גופנית, והזמן המוקדש ל"מסכים" לבידור/תקשורת הולך ועולה. בהשוואה לטיפולים רפואיים לסוכרת, יל"ד ודיסליפידמיה, מעט תשומת לב ניתנה במשך השנים לטיפול בהשמנה, ובפרקטיקה הקלינית לרוב מטפלים בתוצאות ההשמנה במקום בהשמנה עצמה. העדויות המחקריות המצטברות בשנים האחרונות אשר תומכות בכך שטיפול בהשמנה מוביל לשיפור במדדי בריאות, צפויות לעורר עניין מחודש במלחמה בהשמנה. העלייה המשמעותית בשערי ההשמנה בילדים ומתבגרים מדגישה גם היא את הצורך בהתחלת התערבויות למניעת השמנה בגילאים צעירים.

הטיפול התרופתי החדשני להפחתה במשקל, אשר לו יתרון קרדיוסקולרי מוכח, מהווה צעד חשוב בתחום הטיפול בהשמנה, אך הנגישות לטיפולים אלו הינה מוגבלת, מגבירה פערים סוציאקונומיים, והיתרון הטיפולי משימוש בתרופות אלו מצריך טיפול ארוך טווח ללא הפסקה. עלייה מחודשת במשקל של כ- 50-66% מתרחשת תוך כשנה מהפסקת הטיפול ב- GLP1-RA. על כן אין להתבסס רק על פרמקותרפיה לטיפול בהשמנה, אלא לשלב מאמץ לשינוי מתמשך באורחות החיים. על הרופאים הקרדיולוגים להיות "פרו-אקטיביים" במניעה וטיפול בהשמנה, כפי שעשו במשך השנים בגורמי סיכון קרדיוסקולריים אחרים ברי השפעה. יש חשיבות להדגיש את הסיכון הכרוך בהשמנה והצורך לאמץ אורחות חיים בריאים ומשקל תקין לאורך שלבי החיים. כמו כן, לשלב מדדי השמנה כחלק מהערכת הסיכון והתווית הטיפול. הטיפול התרופתי הכירורגי צריך להיות משלים ולא תחליף להתערבויות של אורחות חיים בריאים.

תודה לחברות התומכות בהפקת נייר העמדה:

Lilly A MEDICINE COMPANY

novo nordisk

sanofi