

### שימוש באינקרטינים באיזון סוכרת

ההורמון GLP-1 (Glucagon-like peptide 1), אחד מההורמונים האינקרטינים, מופרש מהמעיי לאחר אכילה. הורמון זה גורם לשיפור הפרשת האינסולין מהבלב בתגובה לעליה ברמת הגלוקוז בדם, הפחתת הפרשת הגלוקגון, ועיכוב התרוקנות הקיבה לאחר אכילה. נמצא גם שהורמון זה מהווה גורם גדילה לתאי בטא בבלב ומשפר את חיותם של תאים אלה. התברר שבחולי סוכרת מסוג 2 רמתו נמוכה לעומת אנשים שאינם חולים בסוכרת. לאור זאת, הפך GLP-1 לאופציה טיפולית בסוכרת. ואכן בחולי סוכרת אשר טופלו בהורמון היה שיפור ניכר באיזון הסוכרת. הבעיה היא, שבשל היותו חלבון הוא צריך להינתן לתוך הוריד, ובשל היותו בעל זמן מחצית חיים קצר ביותר בדם (דקות ספורות) הוא צריך להינתן במתן המשכי, דבר שאינו פרקטי כטיפול. הסיבה העיקרית לזמן מחצית החיים הקצר היא פירוק ע"י פפטידאז הנקרא: DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4). בשל מגבלות אלה, הופנו אפיקי הפיתוח של תרופות הקשורות ל-GLP-1 לשני כיוונים עיקריים: פיתוח אנלוגים של GLP-1 שעמידים לפרוק ע"י DPP-4 ופיתוח תרופות המעכבות את פעילות ה-DPP-4, כך שה-GLP-1 המופרש אנדוגנית מפורק פחות ולכן רמתו עולה.

האנלוג הראשון אושר ע"י ה-FDA לשימוש לפני למעלה משנה והוא חלבון שנמצא ברוק של לטאה עם הומולוגיה מסוימת ל-GLP-1 ובעל פעילות ביולוגית דומה. תרופה זו, הנקראת Bayetta, ניתנת בשתי זריקות תת-עוריות כל יום. נמצא שבנוסף לשיפור באיזון הסוכרת היא גם גורמת לירידה משמעותית במשקל, דבר המהווה יתרון משמעותי כמובן. תופעת הלוואי העיקרית היא בחילה ההולכת ומשתפרת עם הזמן, ואינה מהווה סיבה להפסקת התרופה ברוב החולים. בשלבי פיתוח שונים נמצאים: אנלוג יותר ארוך טווח של ה-Bayetta, ואנלוג אמיתי רקומביננטי של GLP-1 שעבר שינוי קל בכדי למנוע את פירוקו ע"י DPP-4 הנקרא Liraglutide וניתן בזריקה אחת ליום. מקבוצת מעכבי DPP-4 אושרה לאחרונה ע"י ה-FDA התרופה הראשונה Sitagliptine (משווקת בשם Januvia). תרופה זו ניתנת ככדור הנלקח פעם ביום וגורמת לשיפור באיזון הסוכרת לבד או בקומבינציה עם תרופות אחרות. אין לה תופעות לוואי משמעותיות אך היא ניטרלית מבחינת ההשפעה על משקל המטופל ואינה גורמת לירידה במשקל כמו האנלוגים של GLP-1.

בשל מנגנון פעולתן דרך ההורמון GLP-1 נותנות תרופות אלה תקווה למניעת ההתדרדרות בתפקוד תאי בטא המאפיינת את מחלת הסוכרת ואינה נמנעת ע"י הטיפולים הקיימים בסוכרת.