

הרצאה: מעכבי DPP-4 והפוטנציאל הקרדיוסקולארי

מרצה: פרופ' אברהם קרטיק

בית חולים תל השומר

טיפולים מבוססי GLP-1 מהווים קבוצה טרפואטית חדשה בתחום הסוכרת.

המנגנון התרפואטי של תרופות מבוססות אינקרטינים מבוסס על כך שהאינקרטינים GLP-1 ו-GIP, המופרשים בשיגרה מהמעיי במהלך עיכול המזון, נקשרים לקולטנים בתאי הבלבל וגורמים לעליה בהפרשת האינסולין ולירידה בהפרשת הגלוקגון. באופן פיזיולוגי, עוברים האינקרטינים אינאקטיבציה תוך מספר דקות ע"י האנזים DPP4.

הטיפול הפרמקולוגי מכוון לאחד משני מנגנונים: הראשון, עיכוב פירוק האינקרטינים האנדוגנים ע"י מעכבי DPP4 (לדוגמה - סיטגליפטין) והשני מתן אנלוגים של GLP-1 אשר אינם מתפרקים על ידי האנזים ההומני.

השאלה כיצד משפיעים מעכבי האנזים DPP4 מבחינה קרדיוסקולארית נבדקת בשלשה מישורים: מחקרי תוצאה קרדיוסקולריים יעודיים (אשר באופן טבעי נמשכים זמן רב ויניבו תוצאות בשנים הקרובות), מטאנליזות המבוססות על מספר מחקרים קליניים פאזה 2-3 בהם דווחו נתונים קרדיוסקולריים, ומחקרי מדע בסיסי.

מטאנליזות החוקרות את הנושא מצליחות להראות ירידה מובהקת בתחלואה ותמותה קרדיוסקולארית במהלך טיפול בקבוצת מעכבי DPP-4 לעומת קבוצת הביקורת המורכבת מטיפולים אחרים לסוכרת ופלצבו (mannuci et al, patil et al).

מחקר שפורסם ע"י Patil et al ב-2012 ב American Journal of Cardiology, הראה ירידה מובהקת של 52%, באירועים קרדיוסקולריים משמעותיים (MACE) בעת טיפול במעכבי DPP-4 לעומת הביקורת. בנוסף ההפחתה המובהקת באירועים נצפתה בטיפול בסיטגליפטין בלבד, בנייתוח תת קבוצתי של מעכבי DPP-4 השונים שנסקרו.

מחקרי מדע בסיסי רבים גם מדגימים הטבה בגורמי סיכון קרדיוסקולאריים כמו הפחתה בלחץ דם, ירידה בקרישתיות וברמות ליפופרוטאינים בדם.

הבסיס העומד מאחורי ההפחתה הניצפית באירועי תחלואה ותמותה קרדיוסקולארית בקבוצה הטרפואטית, יכול לנבוע ממספר מנגנונים. אחד מהמנגנונים המוצעים בספרות הוא שעיקוב האנזים - DPP-4 מוביל לעליה ברמת סובסטרטים אחרים אשר ייתכן והם אלושמקנים הגנה בפני אירועים אלו.

דוגמא לכך הוא הכימוקין SDF-1 α אשר פירוקו מעוכב בעת מתן מעכבי DPP-4 לחולה. ל-SDF-1 α יכולת להעלות את כמותם של תאי אנדותל יחודיים (endothelial progenitor cells- EPCs) ברקמה שתפקידם ביצוע תיקון של נזקים איסכמיים וכן מסייעים בבניית כלי דם חדשים ברקמות פגועות.

חולי סוכרת מדגימים רמה ירודה ותפקוד לקוי של תאי ה-EPC ולכן ייתכן כי חלק מהאפקט המגן הקרדיוסקולרי שנצפה בעת מתן מעכבי DPP-4 מוסבר על ידי תיקון נזקים ברקמת האנדותל.

References:

1. Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000
2. Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995
3. Mannucci et al., *curr Med Research & opinion*. 2012
4. Patil et al., *am J Cardiol*, 2012
5. Ussher J R , Drucker D J *Endocrine Reviews* 2012
6. Gian Paolo Fadini et. Al. *Diabetes Care* 2010
7. Fadini et al.,*Diabetes Care* , 2007
8. Fadini et. al., *Diabetes Care* 2010