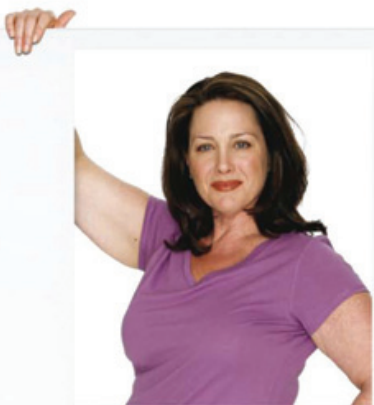


זה הזמן לטפל בסוכרת בדרך שונה



סוכרת נקודת מבט חדשה כבר מההתחלה



09/09 V1

Are you looking at every part of diabetes?

You might be missing GLP-1

מאחר וסוכרת היא מחלה רב-מערכתית המתפתחת בהדרגה, איזון רמות ה-HbA1c הוא רק דרך אחת להתמודד איתה.

העובדה הקיימת היא כי יותר מ-40% מהסוכרתיים מסוג 2 אינם משיגים את מטרות הטיפול המומלצות על-ידי ה-ADA*⁴. (HbA1c < 7%)

הסיבות להצלחה המוגבלת יכולות להיות הידרדרות איזון הסוכר במשך הזמן, עלייה במשקל, או היפוגליקמיה.^{3,5}

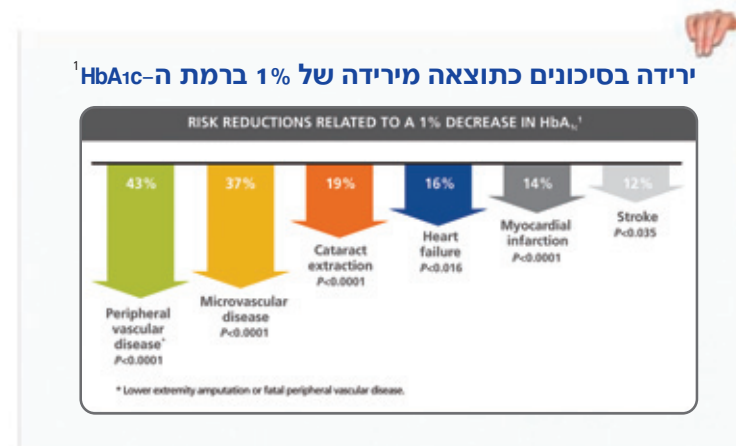
חוסר התמדה באיזון הסוכר עלול לסבך את הבעיה עוד יותר.⁶ מדדים חשובים אחרים בסוכרת כוללים השמנה וסיכונים למחלות לב וכלי דם (CV).

המדדים המשניים הללו מציינים את ההחמרה ההדרגתית בסוכרת. ואמנם, סוכרתיים רבים במשך הזמן חווים עלייה במשקל ועלייה בסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם.^{7,8}

*האגודה האמריקנית לסוכרת

כידוע, HbA1c הוא הסמן החשוב ביותר לרמת איזון הסוכרת.

כאשר מפחיתים את רמת HbA1c אצל סוכרתיים מסוג 2, מפחיתים גם את הסיכון ללקות ברבים מן הסיבוכים ארוכי הטווח של הסוכרת.¹



43% - מחלת כלי דם היקפיים * $p < 0.0001$

37% - מחלה מיקרווסקולרית (של כלי דם קטנים) $p < 0.0001$

19% - הסרת קטרקט $p < 0.0001$

16% - אי ספיקת לב $p < 0.016$

14% - אוטם שריר הלב $p < 0.0001$

12% - שבץ $p < 0.035$

*קטיעת גפיים תחתונות או מחלת כלי דם היקפיים קטלנית.

אולם, מחקרים מצייני דרך מובילים הראו שחולי סוכרת מסוג 2 שטופלו בטיפולים הקיימים עדיין חווים הידרדרות גוברת באיזון רמת הסוכר.^{2,3}



משקל הוא גורם משמעותי בטיפול בבעיית הסוכרת.

סוכרת מסוג 2 ועודף משקל מופיעים בדרך-כלל ביחד, וחמור מכך, העלייה במשקל גוברת עם הזמן במשך הטיפול בסוכרת.^{2,3,9} בארצות-הברית, 83% מן החולים בסוכרת מסוג 2 הם בעלי משקל עודף או סובלים מהשמנת יתר, עובדה המסבכת את מצבם עוד יותר.¹⁰

הסיבה לכך היא שלהשמנת יתר אצל אנשים הסובלים מסוכרת מסוג 2 יש השפעה ישירה על התנגדות לאינסולין, והיא מגבירה את הסיכון למחלות לב, כלי דם ותמותה.^{4,9,11}

בנוסף, הצורה הגרועה ביותר של עודף משקל - שומן בטני - מגבירה במיוחד את הסיכון למחלות לב וכלי דם.¹²

יחד עם זאת, יש תקווה, מאחר ולאנשים היורדים במשקל, יש הרבה מה להרוויח. כי **ירידה במשקל אצל אנשים סוכרתיים מסוג 2 הסובלים מהשמנת יתר, מקטינה את כל גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם**, בנוסף על התרומה לבקרה של היפרגליקמיה (איזון רמות הסוכר).¹³ למשל, נמצא קשר בין ירידה של 5% במשקל אצל סוכרתיים מסוג 2 ובין ירידה בתנגדות לאינסולין, שיפור באיזון רמות הסוכר, שיפור רמות הליפידים, וירידה בלחץ הדם.⁴



הסיכון הגובר ללקות במחלות לב וכלי דם הוא דרך קריטית נוספת שבה הסוכרת פוגעת בגוף כולו.

סוכרתיים מסוג 2 נמצאים בסיכון גבוה לפתח מחלות לב וכלי דם, ורמת התחלואה והתמותה ביניהם גבוהה יותר כאשר מתרחשת מחלת לב וכלי דם.^{13,14}

בסוכרתיים מסוג 2, לחץ דם גבוה הוא גורם סיכון עיקרי לחלות במחלת לב וכלי דם והוא קשור לעתים קרובות עם גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים אחרים.⁴ זהו גם גורם סיכון למחלות מקרו-וסקולריות ומיקרו-וסקולריות באוכלוסייה זאת.¹³

לחץ הדם הסיסטולי עולה בדרך-כלל במשך הזמן בסוכרתיים מסוג 2, אבל יש גם חדשות טובות.⁷ נמצא כי ירידות זעירות בשיעור של 5.6 מ"מ כספית בלחץ הסיסטולי ו-2.2 מ"מ כספית בלחץ הדיאסטולי הקטינו ב-18% את הסיכון למוות כתוצאה ממחלת לב וכלי דם אצל סוכרתיים מסוג 2.¹⁵

קיימת שכיחות גבוהה יותר של דיסליפידמיה (רמת ליפידים גבוהה) אצל סוכרתיים מסוג 2, שגם היא מחמירה את הסיכון להופעת מחלת לב וכלי דם.⁴ רמות גבוהות של טריגליצרידים ורמות נמוכות של כולסטרול HDL לצד רמות משתנות של כולסטרול LDL מאפיינות לעתים קרובות את פרופיל השומנים בסוכרתיים מסוג 2, ומהוות רכיב סיכון נוסף לאנשים פגיעים אלו.¹³



השפעות פיזיולוגיות נרחבות של הורמון GLP-1 הן קריטיות לבקרת הגלוקוז

GLP-1 הוא הורמון טבעי העוזר לווסת את תהליך חילוף החומרים של הגלוקוז. הוא מופרש מתאי L במעייים בתהליך העיכול של המזון, ומעובד על-ידי האנזים דיפפטידילפפטידאז-4 (DPP-IV), אנזים שכיח המפרק את ה-GLP-1 דקה או שתיים לאחר שהוא משתחרר.¹⁶⁻¹⁸

ל-GLP-1 תפקיד חיוני בבקרה על הרמות הנורמליות של הגלוקוז בדם. בתלות ברמת הגלוקוז (סוכר), הוא מגרה את תאי הבטא בלבב להפריש אינסולין, ומונע מן הכבד לשחרר עודף גלוקוז על-ידי הפחתה של הפרשת הגלוקגון מתאי אלפא.

GLP-1 עוזר גם לווסת את עיכול המזון על-ידי האטה של תהליך הריקון של הקיבה ועל-ידי תרומה לתחושת שובע. נוסף על כך, הוא מגביר את ספיגת הגלוקוז הן בתאי שומן והן בתאי שריר, וכך מוריד את רמת הגלוקוז בדם.¹⁶

חוקרים ממשיכים לבדוק תועלות נוספות של ההורמון GLP-1. יש סברה ש-GLP-1 ממלא תפקיד בתפקוד של שריר הלב ושיש לו השפעה מועילה על תפקודם של תאי האנדותרל.^{19,20} ייתכן גם ש-GLP-1 מגן על הכליות הודות לאפקט המשתן שלו.²¹



GLP-1 ממלא תפקיד משמעותי בהגנה על תאי בטא: המפתח להאטת הידרדרות הסוכרת.

תאי הבטא בלבב אחראיים על ייצור והפרשת האינסולין. פגיעה בתפקודם מביאה לעלייה ברמות הסוכר ולהיווצרות הסוכרת. הידרדרות התפקוד בתאי הבטא אצל הסוכרתיים מסוג 2 יכולה להיות כתוצאה ממוות מתוכנת של תאים.²² במחקרים שבוצעו על בעלי-חיים, נמצא ש-GLP-1 זירז את השגשוג של תאי בטא והגביר את ההתמיינות של תאים שמהם מתפתחים תאי בטא (beta-cell precursors).^{17,23,24}

בנוסף, GLP-1 משפר את התפקוד של תאי בטא על-ידי הגברת הרגישות שלהם והתגובה שלהם לגלוקוז.²⁵ ומעל לכל, **נמצא ש-GLP-1 מגן על תאי בטא של בני אדם מפני מוות מתוכנת של תאים בתנאי מבחנה.**²⁶ יש הוכחות לכך שסוכרתיים מסוג 2 סובלים מליקוי בהפרשת GLP-1 והן מליקוי משמעותי בתגובה של תאי בטא ל-GLP-1, בהשוואה לאנשים בריאים, ומכאן החשיבות הרבה של הטיפול ב-GLP-1 בסוכרת.^{16,27,28}

DDP-IV

ניתן להשפיע על רמת ה-GLP-1 גם באופן לא ישיר

ניסוי קליני נרחב מראה שעיקוב DPP-IV (אנזים המפרק את ההורמון GLP-1) יכול להעלות בצורה מתונה את רמות GLP-1 על-ידי מניעת חילוף החומרים של ה-GLP-1 שמופרש ממקור אנדוגני.^{16,30,31}

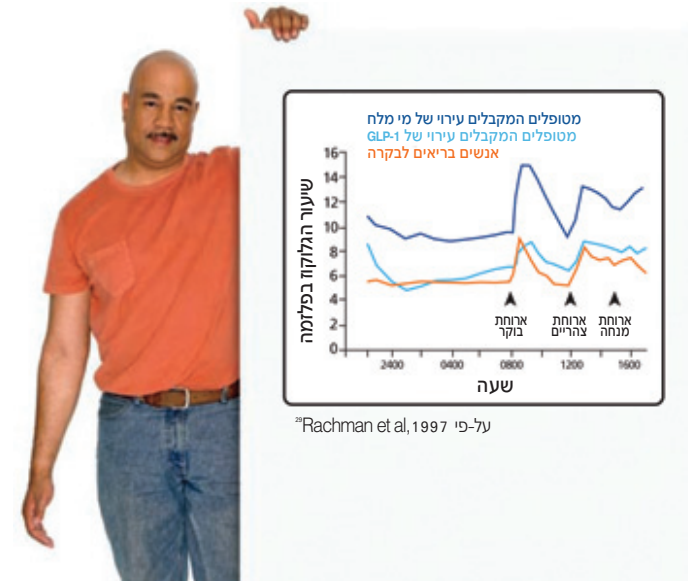
התפתחויות נוספות בהבנת התפקיד של GLP-1 יכולות לספק נקודת מבט חדשה בכל הנוגע לטיפול רב-מערכתי בסוכרת.

GLP-1

ניתן להשפיע על רמת ה-GLP-1 באופן ישיר

הוכח במחקרים ש-GLP-1 ממקור אנושי יכול לשקם באופן ישיר את רמת הגלוקוז בדם לרמות כמעט רגילות אצל סוכרתיים מסוג 2 כאשר הוא ניתן בעירוי מתמשך.²⁹

כמו כן, נמצא שבגלל תגובה לקייה של תאי בטא ל-GLP-1, סוכרתיים מסוג 2 זקוקים ליותר GLP-1 לעומת אנשים בריאים, כדי להשיג השפעה דומה על הפרשת האינסולין. במחקר אחד נמצא כי החולים זקוקים לפי ארבע יותר GLP-1, לפחות.²⁸



References:

- References:** 1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. 2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865. 3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-2443. 4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008;31(suppl 1):S12-S54. 5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, et al. on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-3086. 6. Schechter CB, Walker EA. Improving adherence to diabetes: self-management recommendations. *Diabetes Spectrum*. 2002;15(8):170-175. 7. Davis TME, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycaemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care*. 2001;24(7):1167-1174. 8. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):704-708. 9. Klein S, Sheard N, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2067-2073. 10. Centers for Disease Control and Prevention. Age-adjusted rates of overweight (including obesity) per 100 adults with diabetes, United States, 1994-2004. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/compfig7_overweight.htm. Accessed April 18, 2008. 11. Markovic T, Jenkins AB, Campbell LV, et al. The determinants of glycaemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(5):687-694. 12. Onat A, Avci GS, Barlan MM, et al. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes*. 2004;28(8):1018-1025. 13. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(11):162-172. 14. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234. 15. Patel A, and the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9592):829-840. 16. Prasley R. Islet dysfunction: an underlying defect in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35(suppl 1):6-11. 17. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1 based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des*. 2001;7(14):1399-1412. 18. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-165. 19. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109(8):962-965. 20. Nyström T, Gussnäk MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):1209-1215. 21. Gutzwiller J-P, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):3055-3061. 22. Butler A, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(9):102-110. 23. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol*. 2003;17(2):161-171. 24. Egan JM, Bulotta A, Hui H, et al. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(2):115-123. 25. Zander M, Madbadi S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002;359(9309):824-830. 26. Buteau J, El-Asaad W, Rhodes CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*. 2004;47(5):806-815. 27. Toft-Nielsen M, Damholt MB, Madbadi S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3717-3723. 28. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, et al. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2003;52(2):380-386. 29. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, et al. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(2):205-211. 30. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2929-2940. 31. Ahlén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors—clinical data and clinical implications. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1344-1350.