

## Populärvetenskaplig Sammanfattning

Målet med behandling av diabetes är att åstadkomma en blodglukosnivå så nära den friska normala nivån som möjligt. Hos personer med typ 1 diabetes görs detta med insulin, medan för personer med typ 2 diabetes finns det idag ett omfattande läkemedelsutbud att välja bland. En risk med den höga målsättningen är att patienten riskerar att bli för låg i sitt blodglukos varvid man drabbas av ett blodglukosfall, s.k. hypoglykemi. Detta är för patienten oftast obehagligt och tvingar patienten att avbryta det man håller på med. Den kan även skapa psykisk oklarhet, yrsel, medvetlöshet och till och med vara dödlig. Dessa symptom och risker som uppkommer i samband med hypoglykemi kan oroa patienterna och hindra dem från att eftersträva sina behandlingsmål.

Normalt fastebloodglukos är 4,2 – 6,0 mmol/l. Det normala förloppet vid sjunkande blodglukos hos en frisk individ är att vid en nivå på  $\approx 3,6$  mmol/l stängs den egna (endogena) insulin-öndringen av. Om blodglukos fortsätter att sjunka ytterligare så finns hormoner som frisätts med en effekt att öka blodglukos. Bland dessa hormoner finns i första hand glukagon från bukspottkörteln men även stresshormoner (adrenalin, noradrenalin, kortisol).

Hos personer med diabetes är dessa hormonella motreaktioner försämrade. De med typ 1 och långvarig typ 2 diabetes kan inte styra den egna insulinöndringen för att anpassa sig till sjunkande blodglukosnivå. Samtidigt försämras även deras förmåga att öka glukagon och stresshormonet adrenalin efter längre tids sjukdom. Denna förmåga försämras även med stigande ålder. Äldre har dessutom ofta många andra sjukdomar som ökar risken för hypoglykemi, som t.ex. dålig njurfunktion och demens. Dessa faktorer spelar in och gör att äldre också har en ökad risk för hypoglykemi.

För ett par decennier sedan fanns enbart insulin och insulinfrisättande sulfaliknande tabletter att behandla typ 2 diabetes med. De senaste tjugofem årens forskning har gett oss ett antal nya läkemedelsprinciper att använda mot diabetes.

Inkretinbaserade läkemedel togs fram efter upptäckten av inkretineffekten. Med denna avses den ökade insulinöndring man får via peroralt glukosintag jämfört med intravenöst glukosintag trots att glukosnivåerna är samma vid båda tillfällena. Orsaken till detta är att oralt intag av glukos/mat stimulerar tarmhormonerna GLP-1 och GIP till öndring vilka i sin tur stimulerar upp till 75% mer insulinsekretion från  $\beta$ -celler. GLP-1 hämmar också öndringen av glukagon vilket leder till lägre nivåer av blodglukos efter matintag.

Hos personer med diabetes har GIP förlorat denna effekt och GLP-1 har försämrad effekt, men GLP-1 infusion med högre koncentration kan ändå återställa en hel del av inkretinets effekt. Ett problem är dock att GLP-1 bryts ner på ett par minuter i cirkulationen av ett enzym som kallas DPP-4. Forskningen inom detta område har resulterat i två metoder att öka GLP-1 nivåer i cirkulationen. Vid den ena metoden har man ändrat den naturliga GLP-1 molekylens struktur så att den inte bryts ner snabbt, en så kallad GLP-1 RA (Receptor Analog). Den andra metoden är att blockera DPP-4 enzymet (DPP4 hämmare) så att kroppens egna naturliga GLP-1 stannar längre i cirkulationen och därmed får en högre koncentration.

Inkretinbaserade läkemedel är nu rekommenderade att kombineras med metformin och de kan även användas i kombination med insulin för personer med typ 2 diabetes och eventuellt även för de med typ 1 diabetes (ännu inte godkänd indikation). Användningen bland äldre har också blivit vanligare.

Frågeställning blir då om inkretinläkemedel innebär en ökad risk för hypoglykemi för dessa patientgrupper med försämrad hormonell motreaktion mot hypoglykemi med tanke på dess insulinstimulerande och glukagonhämmande verkan vid höga blodglukosnivåer.

Vi har därför utfört fyra studier på dessa patientgrupper för att testa den hormonella motreaktionen mot hypoglykemi jämfört med placebo med hjälp av ett så kallat hypoglykemiskt klampstest.

Den första studien var på insulinbehandlade typ 1 diabetiker. Vi gav dem DPP-4 hämmare (vildagliptin) i kombination med deras insulin. Två andra grupper insulinbehandlade patienter med typ 2 diabetes fick vildagliptin respektive en GLP-1 RA (lixisenatid) som tillägg i den andra och tredje studien. I den fjärde studien användes en annan DPP-4 hämmare (sitagliptin) som tillägg till metformin till äldre patienter med typ 2 diabetes. Metformin är förstahandsläkemedel hos typ 2 diabetiker och därför är denna kombination vanlig.

Behandlingen pågick i 4 - 6 veckor och därefter utfördes klampstest med hjälp av insulininfusioner så att blodglukosnivån sänktes till förutbestämda nivåer: 2,5 mmol/l i studie 1 och 2,6 mmol/l i studie 2. Två klampnivåer hölls i studie 3 och 4: först 3,5 mmol/l i båda studierna och sedan 2,8 mmol/l i studie 3 och 3,1 mmol/l i studie 4. Varje klampnivå hölls i 30 minuter så att blodprov för olika hormoner kunde tas för att studera deras motreaktion mot hypoglykemi.

Studieresultaten visar att glukagonets motreaktion är bevarad vid en blodglukosnivå på 3,1 mmol/l eller lägre. Det samma gäller övriga hormonella motreaktioner också. Detta trots att inkretinbaserade läkemedel hämmar insöndringen av glukagon vid högt blodglukosnivå.

Studiens slutsats är således att i flera olika patientgrupper med ökad risk för hypoglykemi sänker inte inkretinbaserade läkemedel glukagon vid en blodglukosnivå mellan 3,1 och 3,5 mmol/l. Istället börjar glukagonnivåerna stiga som hos placebobehandlade patienter.

Detta är en av förklaringarna till den låga risken för hypoglykemi vid inkretinterapi även hos dessa patientgrupper med försämrad hormonell motreaktion mot hypoglykemi.