

PostDoc Ajenthen Ranjan, læge, ph.d.

Place of enrolment: Diabetes Technology, Steno Diabetes Center Copenhagen

Principal Supervisor: Kirsten Nørgaard, Steno Diabetes Center Copenhagen

Title of project: Low-dose glucagon added to insulin therapy in type 1 diabetes

ABSTRACT:

Despite recent pharmacological and technological advantages, hypoglycemia remains to be the key limiting factor in achieving optimal glycemic control in people with type 1 diabetes. State-of-the-art treatment for type 1 diabetes is insulin in pens or pumps that focus on reducing hyperglycemia after relative insulin deficiency e.g. after food intake. In recent years, we focused on adding low-dose glucagon to insulin therapies for the treatment and prevention of hypoglycemia – referred to as “dual-hormone treatment”. We have shown that low-dose glucagon is efficient in treating mild hypoglycemia and that several factors may affect its glucose response. Our next step is to test whether the combined delivery of insulin and glucagon can improve glucose control in individuals with type 1 diabetes. In this proposal, we want to test the efficacy, safety and feasibility of two dual-hormone delivery systems, an open-loop system and a closed-loop system. The open-loop system involves manual subcutaneous injections of glucagon and insulin based on continuous glucose measurements. The system will be tested in a 4-week outpatient study comparing treatment success of low-dose glucagon injection with oral carbohydrate for mild and pending hypoglycemia. The closed-loop system involves automatic infusion of glucagon and insulin based on continuous glucose measurements. The system will be tested in a 33-hour in-clinic study comparing the glucose control by the combined automatic delivery of insulin and glucagon with the automatic delivery of insulin-only. In both studies, Dasiglucagon, a stable glucagon analog, from Zealand Pharma will be used. The studies will be performed at Steno Diabetes Center Copenhagen (SDCC) in collaboration with the Technical University of Denmark (DTU), the Pediatrics Department at Copenhagen University Hospital Herlev (HEH), the Department of Biomedical Sciences at the University of Copenhagen (KU), the company Zealand Pharma A/S, and the Bionic Pancreas Study Group from Harvard Medical School (HMS) and Massachusetts General Hospital (MGH) in Boston. We expect that the studies will clarify whether low-dose Dasiglucagon added to insulin therapy can improve the glucose control in adults and adolescents with type 1 diabetes. We believe that the utilization of glucagon will allow for a weight neutral optimization of glucose control, reduce risk of hypoglycemia and reduce disease burden that prospectively will reduce late diabetes complications and cardiovascular diseases.

ABSTRAKT

Den største udfordring ved insulinbehandlingen for type 1 diabetes er at tilpasse tilførslen af insulin med den individuelle insulinbehov over døgnet. For lidt insulin vil resultere i høje blodglukoseniveauer, som på sigt kan medføre diabetiske følgesygdomme. For meget insulin vil derimod resultere i lave glukoseværdier med risiko for ledsagende ubehag, kramper, koma og i værste fald død. Let sænkede blodglukoseniveauer kan patienten selv behandle ved at spise eller drikke kulhydrater men det ekstra kulhydratindtag kan føre til vægtøgning, med mindre det øvrige

daglige kalorieindtag tilsvarende reduceres. Meget lave blodsukkerniveauer kan medføre bevidstløshed, og patienten er afhængig af hjælp fra andre. Injektion af højdosis glukagon hæver blodglukose tilbage til normalniveau ved at frigive glukose fra leveren. Glukagon er dog aktuelt kun tilgængeligt som pulverpræparat, der skal opløses umiddelbart inden brug, og opløsningen er kun holdbar i få timer. Flere firmaer, herunder Zealand Pharma, har imidlertid annonceret, at de inden for en kort årrække vil lancere stabile opløselige glukagonpræparater, hvilket åbner op for muligheden for langtidsbehandling med glukagon. Under mit ph.d.-forløb undersøgte jeg mulighederne for at anvende lav-dosis glukagon som alternativ for kulhydraterne til behandling af mild lav blodglukose. Det viste sig at lav-dosis glukagon var effektiv i behandlingen af mild lav blodglukose og at effekten blandt andet er afhængig af kosten, aktivitetsniveau og insulinniveau. Desuden har vi etableret en forskningsalliance mellem Steno Diabetes Center Copenhagen og Danmarks Tekniske Universitet, kaldet DiaCon, som har udviklet en mekanisk kunstig bugspytkirtel, som automatisk tilpasser insulintilførslen til insulinbehovet uden brugerens medvirken. I dette projekt undersøger vi mulighederne for at inkludere glukagon i den manuelle og automatiserede insulinbehandling, da glukagon kan fungere som en sikkerhedsforanstaltning i tilfælde af og for at forhindre lav blodglukose. Den manuelle insulin-glukagonbehandling testes i et fire-ugers studie udenfor hospitalet, hvor forsøgsparticipanterne giver sig selv en injektion af lavdosis glukagon i tilfælde af lav blodglukose. Den automatiserede insulin-glukagonbehandling tester vi på hospitalet, hvor forsøgsparticipanterne i 33 timer er udstyret med DiaCons kunstige bugspytkirtel, der automatisk justerer insulin og glukagontilførslen fra pumper på baggrund af glukosesensoren. I begge studier vil der blive stillet mod at anvende den stabile form af glukagon, Dasiglucagon, fra Zealand Pharma. Det forventes, at kombinationsbehandling med glukagon og insulin på sigt vil mindske glukoseudsvingene og dermed reducere risikoen for udvikling af diabetiske følgesygdomme og tilfælde af lav blodglukose, og give en forbedret livskvalitet for personer med type 1 diabetes.