

Nasal glucagon – a new way to treat severe hypoglycemia in patients with diabetes

Glukagon donosowy – nowy sposób leczenia ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą

Iwona Pietrzak, Agnieszka Szadkowska

Medical University of Lodz, Department of Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Poland
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii, Polska

Abstract

Hypoglycaemia is the most frequent acute complication of diabetes in patients treated with insulin. Severe hypoglycaemia can lead to life-threatening disorders. In addition, fear of hypoglycaemia remains a major obstacle to achieving therapeutic goals in diabetics, especially with type 1. As such, both the prevention and treatment of hypoglycemia are so important in diabetes care.

Treatment of hypoglycemia is still based on administration of glucose (oral or parenteral depending on the level of consciousness) or of glucagon injected intramuscularly or subcutaneously.

In 1983, it was shown for the first time that intranasal glucagon drops increase blood glucose levels in healthy volunteers. In subsequent years, a new powder formulation of glucagon was developed, which is applied intranasally and passively absorbed through the nasal mucosa and it is not necessary to take a deep breath to take it. Intranasal glucagon is as effective as injectable glucagon and devoid of most of the technical problems associated with injectable glucagon. No serious adverse effects of the new preparation have been described so far. In December 2019 under the name Baqsimi TM (Eli Lilly, USA) has been approved by EMA for the treatment of severe hypoglycemia in patients since 4 years of age. Intranasal glucagon appears to be a breakthrough in the treatment of severe hypoglycemia in diabetic patients treated with insulin in both children and adults.

Key words:

diabetes, hypoglycemia, glucagon, nasal formulation.

Streszczenie

Hipoglikemia jest najczęściej występującym ostrym powikłaniem cukrzycy u chorych leczonych insuliną. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do groźnych dla zdrowia i życia pacjenta zaburzeń. Ponadto lęk przed niedocukrzeniem pozostaje główną przeszkodą do osiągnięcia celów terapeutycznych u chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 1. Dlatego też zarówno zapobieganie, jak i leczenie hipoglikemii są tak ważne w opiece diabetologicznej. Leczenie hipoglikemii nadal opiera się na podawaniu glukozy (doustnie lub pozajelitowo – w zależności od poziomu świadomości) lub glukagonu wstrzykiwanego domięśniowo lub podskórnio.

W 1983 r. po raz pierwszy wykazano, że glukagon w postaci kropli podany donosowo zwiększa stężenie glukozy we krwi u zdrowych ochotników. W kolejnych latach opracowano preparat w postaci proszku, który aplikowany donosowo, biernie wchłania się przez błonę śluzową nosa bez konieczności wykonania głębokiego wdechu. Glukagon donosowy okazał się tak samo skuteczny jak glukagon do wstrzykiwań, ale jego podanie nastęrcza mniej problemów technicznych. Dotąd nie opisano poważnych niepożądanych działań nowego preparatu. W grudniu 2019 r. pod nazwą Baqsimi TM (Eli Lilly, USA) został przez EMA zarejestrowany do leczenia ciężkich niedocukrzeń u pacjentów od 4. roku życia. Wydaje się, że glukagon donosowy stanowi przełom w leczeniu ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Słowa kluczowe:

cukrzyca, hipoglikemia, glukagon, preparat donosowy.

Introduction

Hypoglycaemia is the most common acute complication of diabetes, especially type 1. According to the guidelines of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, adopted by the Diabetes Poland, hypoglycaemia is diagnosed at a glycemic value < 70 mg/dl ($< 3,9$ mmol/l). It is a glucose alert value that requires treatment with a simple carbohydrate. Clinically significant hypoglycaemia is considered to be the glycemic value < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l).

However, the biggest problem is severe hypoglycaemia. It is defined as a condition when severe cognitive impairment occurs in the course of hypoglycaemia, requiring the assistance of another person to interrupt the hypoglycemic episode. According to the International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes, severe hypoglycaemia in children is defined as an event with severe cognitive impairment (including coma and seizures) requiring external assistance by another person to actively administer carbohydrates, glucagon, or take other corrective actions [1].

In the paediatric population the prevalence of severe hypoglycaemia is 5 to 20 cases/100 patients per year. The implementation of insulin analogues, personal insulin pumps and continuous glucose monitoring systems significantly contributed to the reduction of the incidence of severe hypoglycaemia. The use of modern insulin pumps with the function of the Low Glucose Suspend (LGS) or the Predictive Low Glucose Management (PLGM) has proved to be particularly important in reducing the risk of severe hypoglycaemia. It should be highlighted, that despite a significant reduction of severe hypoglycaemia in the last 10 years, the risk of severe hypoglycaemia in children is still higher than in adults [2]. This is due, among other things, to the fact that children are much more often unaware of hypoglycaemia than adults, especially during sleep. Most younger children and some teenagers do not wake up at night during hypoglycaemia. In addition, the youngest children are usually unable to signal early symptoms of hypoglycaemia and are not able to take remedial action by themselves. The fact that a high percentage of pediatric patients are affected by hypoglycaemia is demonstrated by the results of studies using a continuous glucose monitoring system.

Negative consequences of severe hypoglycaemia are: accidents, injuries, dysfunction of the central nervous system, but also cardiovascular complications, including sudden cardiac arrest due to arrhythmia [3, 4]. The impact of severe hypoglycaemia on the deterioration of quality of life of the patients and their families is also extremely important. Fear of hypoglycaemia remains a major obstacle to achieving therapeutic goals in children and adolescents with type 1 diabetes [5].

The treatment of severe hypoglycaemia requires a rapid glucose administration. In the case of unconscious patients and/or patients with seizures, glucose can be administered only intravenously. For this reason, for many years the first-line treatment for severe hypoglycaemia in ambulatory conditions has been glucagon administered subcutaneously or

Wprowadzenie

Hipoglikemia jest najczęściej występującym ostrym powikłaniem cukrzycy, zwłaszcza typu 1. Zgodnie z wytycznymi *American Diabetes Association* oraz *European Association for the Study of Diabetes*, przyjętymi przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, hipoglikemię rozpoznaje się przy wartości glikemii < 70 mg/dl ($< 3,9$ mmol/l). Jest to alertowe stężenie glukozy wymagające leczenia węglowodanami prostymi. Za klinicznie istotną hipoglikemię uznaje się wartość glikemii < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l).

Jednakże największy problem stanowi ciężka hipoglikemia. Definiuje się ją jako stan, gdy w przebiegu niedocukrzenia dochodzi do ciężkiego upośledzenia zdolności poznawczych, wymagający pomocy osób trzecich do przerwania epizodu hipoglikemii. Według *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* ciężką hipoglikemię u dzieci definiuje się jako zdarzenie przebiegające z ciężkimi zaburzeniami poznawczymi (w tym śpiączką i drgawkami), wymagające pomocy innej osoby – podawania węglowodanów lub glukagonu albo podjęcia innych działań naprawczych [1].

W populacji pediatrycznej częstość występowania ciężkich niedocukrzeń wynosi 5–20 przypadków/100 pacjentów na rok. Wprowadzenie do leczenia insulin analogowych, osobistych pomp insulinowych i systemów ciągłego monitorowania glikemii przyczyniło się do znacznego zmniejszenia częstości występowania ciężkich hipoglikemii. Szczególnie istotne w redukcji ryzyka ciężkich hipoglikemii okazało się zastosowanie nowoczesnych pomp insulinowych z funkcją automatycznego zatrzymania podaży insuliny przy hipoglikemii lub zagrożeniu niedocukrzeniem. Należy jednak podkreślić, że mimo znacznego zmniejszenia liczby ciężkich hipoglikemii w ciągu ostatnich 10 lat ryzyko ciężkich niedocukrzeń u dzieci jest i tak wyższe niż u osób dorosłych [2]. Wynika to między innymi z faktu, że u dzieci znacznie częściej niż u osób dorosłych występuje nieświadomość hipoglikemii, zwłaszcza podczas snu. Większość dzieci młodszych i w wieku wczesnoszkolnym oraz część nastolatków nie budzi się w nocy w czasie hipoglikemii. Ponadto najmłodsze dzieci zwykle nie potrafią zasygnalizować wczesnych objawów hipoglikemii i nie są w stanie samodzielnie podjąć działań naprawczych. O tym, że częste występowanie hipoglikemii dotyczy dużego odsetka pacjentów pediatrycznych, świadczą wyniki badań z zastosowaniem systemu ciągłego monitorowania glikemii. Negatywnymi konsekwencjami ciężkich niedocukrzeń są: wypadki, urazy, zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego, ale też powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym nagłe zatrzymanie krążenia z powodu zaburzeń rytmu serca [3, 4]. Niezwykle istotny jest również wpływ ciężkich niedocukrzeń na pogorszenie jakości życia samych pacjentów, jak również ich rodzin. Lęk przed niedocukrzeniem pozostaje główną przeszkodą na drodze do osiągnięcia celów terapeutycznych u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 [5].

Leczenie ciężkiego niedocukrzenia wymaga szybkiej podaży glukozy. W przypadku pacjentów nieprzytomnych i/lub z drgawkami glukozę można podać jedynie dożylnie. Z tego powodu od wielu lat lekiem pierwszego rzutu w leczeniu ciężkiej

intramuscularly at a dose of 1 mg (in children under 6 years of age – 0.5 mg) [6]. Glucagon plays a leading role in glucose homeostasis.

Glucose homeostasis

Glucose is the primary source of energy for central nervous system cells. As part of the defence against hypoglycaemia, further lines of defence are activated – hormonal and metabolic ones. Physiologically, in response to a decrease in glycemia below 80 mg/dl, the first thing that occurs is inhibition of insulin secretion by the β cells of pancreatic islets. If anyway the blood glucose concentration decreases, counter-regulation mechanisms are activated, leading to additional glucose supply as a result of glycogenolysis and gluconeogenesis. When the glycemia drops below 70 mg/dl, the secretion of glucagon by the α cells of the pancreatic islets increases. At values lower than 65 mg/dl – as part of the adrenergic reaction – the catecholamines secretion increases. Further lowering of the glycemia to the level below 60 mg/dl activates the pituitary-adrenal axis, which leads to an increase in secretion of growth hormone and cortisol [7].

Counter-regulation disturbances in type 1 diabetes

In patients treated with insulin, the first line of physiological defence against hypoglycaemia does not work – the lowering of blood glucose levels is not accompanied by a rapid drop in insulin level. Moreover, the relative excess of exogenous insulin and impaired paracrine processes between β and α cells within pancreatic islets, as well as the worse sympathetic innervation of the islets, make glucagon secretion abnormal in response to the blood glucose decrease. In the course of type 1 diabetes, the gene expression responsible for the identity of the α cells of pancreatic islets also decreases, which probably also contributes to the impairment of their response to hypoglycaemia [8, 9].

In addition, repeated and/or prolonged episodes of iatrogenic hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes cause hypoglycaemia-associated autonomic failure (HAAF), which consists in the simultaneous occurrence of counter-regulation disturbances (due to impaired secretion of catecholamines in response to hypoglycaemia) and unawareness of hypoglycaemia (due to lack of clinical symptoms of adrenergic reaction) [4].

Glucagon

Glucagon is a polypeptide (29 amino acid residues; molecular mass 3485 Da) hormone secreted by the α cells of pancreatic islets. It was described in 1923 by Kimball and Murlin, who, while working on isolating pure insulin, obtained the precipitate

hipoglikemii w warunkach ambulatoryjnych pozostaje glukagon podawany podskórnie lub domięśniowo w dawce 1 mg (u dzieci do 6. roku życia – 0,5 mg) [6]. Glukagon odgrywa wiodącą rolę w homeostazie glukozy.

Homeostaza glukozy

Glukoza jest podstawowym źródłem energii dla komórek ośrodkowego układu nerwowego. W ramach obrony przed niedocukrzeniem (zbyt małym stężeniem glukozy we krwi) uruchamiane są kolejne linie obrony – hormonalne i metaboliczne. Fizjologicznie w odpowiedzi na obniżenie się glikemii poniżej 80 mg/dl w pierwszej kolejności następuje zahamowanie wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. Jeśli mimo to stężenie glukozy we krwi się zmniejsza, włączane są mechanizmy kontrregulacji, których efektem jest dodatkowa podaż glukozy w następstwie procesu glikogenolizy i glukoneogenezy. Gdy glikemia obniży się poniżej 70 mg/dl, zwiększa się wydzielanie glukagonu przez komórki α wysp trzustkowych. Przy wartościach niższych od 65 mg/dl – w ramach reakcji adrenergicznej – następuje wzrost sekrecji amin katecholowych, a dalsze obniżanie glikemii do wartości poniżej 60 mg/dl uruchamia oś przysadkowo-nadnerczową, co prowadzi do zwiększenia wydzielania hormonu wzrostu i kortyzolu [7].

Zaburzenia kontrregulacji w cukrzycy typu 1

U pacjentów leczonych insuliną pierwsza linia fizjologicznej obrony przed niedocukrzeniem nie działa – zmniejszaniu się stężenia glukozy we krwi nie towarzyszy szybki spadek insulinemii. Co więcej, relatywny nadmiar insuliny egzogennej i zaburzone procesy parakryne między komórkami β i komórkami α w obrębie wysp trzustkowych, jak również gorsze unerwienie współczulne wysp sprawiają, że wydzielanie glukagonu w odpowiedzi na zmniejszenie stężenia glukozy we krwi jest nieprawidłowe. W przebiegu cukrzycy typu 1 dochodzi także do obniżenia ekspresji genów odpowiedzialnych za tożsamość komórek α wysp trzustkowych, co prawdopodobnie także przyczynia się do upośledzenia ich reakcji na niedocukrzenie [8, 9].

Dodatkowo powtarzające się i/lub przedłużające się u chorych na cukrzycę typu 1 epizody jatrogennej hipoglikemii powodują niewydolność autonomiczną związaną z hipoglikemią (*hypoglycemia-associated autonomic failure* – HAAF) polegającą na jednoczesnym występowaniu zaburzeń kontrregulacji (wskutek upośledzonego wydzielania amin katecholowych w odpowiedzi na niedocukrzenie) oraz nieświadomości hipoglikemii (w wyniku braku klinicznych objawów reakcji adrenergicznej) [4].

Glukagon

Glukagon jest polipeptydowym (29 reszt aminokwasowych; masa cząsteczkowa 3485 Da) hormonem wydzielanym przez

of the substance that causes a blood glucose increase in dogs without pancreas (GLUCose-AGONist). However, it took another 25 years for Sutherland and DeDuve to obtain the hormone in pure form [10]. Glucagon acts through the transmembrane glucagon receptor (GCGR), a G protein-coupled receptor that is most abundantly expressed in the liver. Traces of GCGR can also be found in the brain, heart, kidney, gastrointestinal tract and adipose tissues [11]. The factor that stimulates glucagon secretion most strongly is a decrease in blood glucose, and the most important effect of its action is an increase in glycemia in the mechanism of glycogenolysis and, to a lesser extent, gluconeogenesis. Intracellular signaling takes place via cAMP, causing glycogenolysis and gluconeogenesis, and consequently an increase in blood glucose within 10–30 min [12, 13]. The role of this hormone is not limited to the contribution to the maintenance of glucose homeostasis – the pleiotropic character of glucagon is manifested by its effect on protein and fat metabolism, meal consumption and feeling of satiety and energy expenditure [11]. Glucagon affects the function of the cardiovascular system (an ino- and chronotropic positive effect), gastrointestinal tract (e.g. inhibits gastric and intestinal peristalsis) and kidneys (e.g. increases glomerular filtration) [14, 15].

Pharmaceutical products of glucagon

Glucagon is a first-line treatment for severe hypoglycaemia. Studies dating back to the 1950s have confirmed the effectiveness and good tolerance of injectable glucagon in the treatment of hypoglycaemia in diabetic patients [16].

Aqueous glucagon solution is not stable – the hormone tends to form amyloid-like fibers in the solution, which take the form of a gel. Moreover, glucagon spontaneously undergoes deamidation and oxidation, losing its properties [17–19]. Therefore, glucagon preparations available on the market for many years – GlucaGen HypoKit (Novo Nordisk, Denmark) and Glucagon Emergency Kit (Eli Lilly, USA; unavailable in Poland) – consist of freeze-dried active substance identical to human glucagon and a diluent, which is injection water (HypoKit) or liquid containing glycerine, water for injection and hydrochloric acid (EmergencyKit). The freeze-dried product must be dissolved immediately before use and the complete solution may be administered intramuscularly, subcutaneously or intravenously in a short infusion [12, 13].

This disadvantage of the previously used therapeutic forms of glucagon limited their use in the therapy of e.g. congenital hyperinsulinism or reactive hypoglycaemia, as well as in the treatment of type 1 diabetes with a bihormonal pump dosing insulin and glucagon. Although freeze-dried glucagon preparations are used in the treatment of severe hypoglycaemia in diabetes, they also cause some problems here. The difficult procedure of solution preparation and the necessity to perform injection in stressful situations of severe hypoglycaemia sometimes result in dosing errors or even failures to administer the drug even by appropriately trained person from the patient's

komórki α wysp trzustkowych. Został opisany w 1923 r. przez Kimballa i Murlina, którzy przy okazji prac nad wyizolowaniem czystej insuliny uzyskali precypitat substancji powodującej zwiększenie stężenia glukozy we krwi u psów pozbawionych trzustki (GLUCose-AGONist). Jednak potrzebne było kolejnych 25 lat, by Sutherland i DeDuve uzyskali hormon w czystej postaci [10]. Glukagon działa za pośrednictwem przebiełonowego receptora GCGR, sprzężonego z białkiem G, występującego przede wszystkim w wątrobie, ale obecnego również w mózgu, sercu, nerkach, przewodzie pokarmowym i tkance tłuszczowej [11]. Czynnikiem najmocniej stymulującym sekrecję glukagonu jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, a najważniejszym efektem jego działania wzrost glikemii w mechanizmie glikogenolizy i – w mniejszym stopniu – glukoneogenezy. Sygnalizacja wewnątrzkomórkowa odbywa się za pośrednictwem cAMP, powodując glikogenolizę i glukoneogenezę, a w konsekwencji zwiększenie stężenia glukozy we krwi w ciągu 10–30 minut [12, 13]. Rola tego hormonu nie ogranicza się jedynie do udziału w utrzymaniu homeostazy glukozy – pleiotropowy charakter glukagonu przejawia się jego wpływem na metabolizm białek i tłuszczów, spożywanie posiłków i uczucie sytości oraz wydatkowanie energii [11]. Glukagon wpływa na funkcję układu krążenia (działa ino- i chronotropowo dodatnio), przewodu pokarmowego (m.in. hamuje perystaltykę żołądka i jelit) i nerek (m.in. zwiększa filtrację kłębuszkową) [14, 15].

Preparaty farmaceutyczne glukagonu

Glukagon jest lekiem pierwszego rzutu w terapii ciężkich niedocukrzeń. W badaniach pochodzących z lat 50. ubiegłego wieku potwierdzono skuteczność i dobrą tolerancję iniekcyjnego glukagonu w leczeniu niedocukrzeń u pacjentów z cukrzycą [16].

Wodny roztwór glukagonu nie jest stabilny – hormon wykazuje skłonność do tworzenia w roztworze włókien amyloido-podobnych, które przybierają postać żelu. Ponadto glukagon spontanicznie ulega deamidacji i oksydacji, tracąc swoje właściwości [17–19]. Dlatego dostępne na rynku od wielu lat preparaty glukagonu: GlucaGen HypoKit (Novo Nordisk, Dania) i Glucagon Emergency Kit (Eli Lilly, USA; niedostępny w Polsce), składają się z liofilizatu substancji czynnej identycznej z glukagonem ludzkim oraz rozcieńczalnika, którym jest woda do iniekcji (HypoKit) lub płyn zawierający glicerynę, wodę do iniekcji i kwas chlorowodorowy (EmergencyKit). Liofilizat trzeba rozpuścić bezpośrednio przed użyciem, a gotowy roztwór można podawać domięśniowo, podskórnie lub dożylnie w krótkim wlewie [12, 13].

Ta wada dotychczas stosowanych postaci terapeutycznych glukagonu ograniczała możliwości ich wykorzystania w terapii np. wrodzonego hiperinsulinizmu czy hipoglikemii reaktywnej, a także zastosowania w leczeniu cukrzycy typu 1 za pomocą bihormonalnej pompy dozującej insulinę i glukagon. Wprawdzie preparaty liofilizowanego glukagonu są stosowane w leczeniu ciężkich niedocukrzeń u chorych na cukrzycę, ale i tu stwarzają pewne problemy. Niełatwa procedura przygotowania roztworu

closest environment [20, 21]. Due to the complication of the preparation procedure, glucagon in its traditional form is also underestimated and insufficiently used by physicians [22]. Circumstances requiring the use of glucagon and the complicated process of its preparation and administration also make people who do not have medical qualifications and are not formally or familiarly related to the patient (e.g. colleagues or teachers at school) reluctant to use this medicament.

The personal opinion of patients is also important, as they could benefit from a simpler method of glucagon administration than the one currently available. A telephone survey of 102 patients with type 1 diabetes showed that most of them would prefer a nasal route of glucagon administration rather than a traditional injection [23].

Thus, the search for a new glucagon formula went in two directions: to create a stable glucagon solution ready for subcutaneous injection and to prepare a ready preparation for non-invasive administration.

In this first group there are Desiglucon (human glucagon analogue, where the molecule differs from the human glucagon molecule by a sequence of 7 amino acids; Zealand Pharma A/S, Denmark), BioChaperone Glucagon (combination of glucagon molecule and biochaperones; Adocia, France), Non-aqueous Soluble Glucagon (glucagon dissolved in dimethylsulphoxide; Xeris Pharmaceuticals, USA) [24–28].

The second group is represented by intranasal glucagon – Baqsimi TM (Eli Lilly, USA).

Intranasal glucagon

Glucagon in the intranasal form seems to meet the expectations of diabetics and their caregivers, who would like to have available glucagon preparations ready for quick administration and that the application itself was easy for people around the patients. It is also important that the glucagon preparations are small in size (to make them easy to carry) and that the instructions for use are easy to understand [29].

The first reports on the effective hyperglycaemic effects of glucagon in drops administered intranasally to healthy volunteers date back to 1983 [30]. Although equally promising results were obtained with intranasal glucagon in solution or powder form in type 1 diabetics, for many years there has been no commercial form of the drug [31].

The bioavailability of intranasal peptides is lower than after parenteral administration. It is also the same for intranasal glucagon – the bioavailability of intranasal glucagon is lower than that of injectable glucagon, resulting in lower peak plasma glucagon concentrations. For this reason, a higher dose of the drug was necessary to achieve the desired therapeutic effect of intranasal administration [32].

Intranasal glucagon, available today on the pharmaceutical market, is in the form of a ready-to-use disposable applicator containing 3 mg of synthetic glucagon as a dry powder. This nasal glucagon was originally developed by A.M.G Medical Inc. (AMG Medical) and later by Locemia Solutions ULC

i konieczność wykonania iniekcji w stresogennej sytuacji ciężkiego niedocukrzenia bywa powodem błędów w dawkowaniu czy wręcz niepowodzeń w podaniu leku, nawet przez odpowiednio przeszkolone osoby z najbliższego otoczenia chorego [20, 21]. Z powodu złożoności procedury przygotowania do użycia glukagon w tradycyjnej postaci jest też lekiem niedocenianym i niewystarczająco wykorzystywanym przez lekarzy [22]. Okoliczności wymagające użycia glukagonu oraz skomplikowany proces jego przygotowania i podania sprawiają też, że osoby, które nie mają kwalifikacji medycznych i nie są formalnie lub rodzinie związane z chorym (np. współpracownicy czy nauczyciele w szkole) mają opory przed zastosowaniem tego leku.

Ważna jest także opinia samych pacjentów, którzy mogliby skorzystać z prostszej metody podania glukagonu niż obecnie dostępne. Telefoniczna ankieta przeprowadzona w grupie 102 chorych na cukrzycę typu 1 wykazała, że większość z nich preferowałaby donosową drogę podania glukagonu zamiast tradycyjnego wstrzyknięcia [23].

Poszukiwania nowej formuły glukagonu poszły więc w dwóch kierunkach: stworzenia stabilnego roztworu glukagonu gotowego do zastosowania w postaci iniekcji podskórnych oraz przygotowania gotowego preparatu do podania metodą nieinwazyjną.

W tej pierwszej grupie znalazły się: Desiglucon (analog ludzkiego glukagonu, którego cząsteczka różni się od cząsteczki ludzkiego glukagonu sekwencją 7 aminokwasów; Zealand Pharma A/S, Dania), BioChaperone Glucagon (połączenie cząsteczki glukagonu z biochaperonami; Adocia, Francja), Non-aqueous Soluble Glucagon (glukagon rozpuszczony w dimetylosulfotlenku; Xeris Pharmaceuticals, USA) [24–28].

Drugą grupę reprezentuje glukagon donosowy – Baqsimi TM (Eli Lilly, USA).

Glukagon donosowy

Glukagon w postaci donosowej wydaje się wychodzić na przeciw oczekiwaniom osób chorych na cukrzycę i ich opiekunów, którzy chcieliby, aby dostępne preparaty glukagonu były od razu gotowe do szybkiego podania, a sama aplikacja była łatwa dla osób z otoczenia pacjentów. Ważne jest również, by preparaty glukagonu miały małe rozmiary (co ma ułatwić ich noszenie) oraz przystępną instrukcję obsługi [29].

Pierwsze doniesienia na temat skutecznego hiperglikemizującego działania glukagonu w kroplach aplikowanego donosowo zdrowym ochotnikom pochodzą z 1983 r. [30]. I choć równie obiecujące wyniki uzyskano, stosując donosowo glukagon w postaci roztworu lub proszku u chorych na cukrzycę typu 1, przez wiele lat nie pojawiła się komercyjna postać leku [31].

Biodostępność peptydów stosowanych donosowo jest niższa niż po podaniu pozajelitowym. To samo dotyczy donosowego glukagonu – biodostępność glukagonu donosowego jest niższa niż glukagonu iniekcyjnego, co skutkuje mniejszymi szczytowymi stężeniami glukagonu w osoczu. Z tego powodu dla uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego aplikacji donosowej konieczne było zastosowanie większej dawki leku [32].

(Locemia) prior to acquisition by Lilly in 2015. In June 2019, the intranasal glucagon preparation was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) under the trade name Baqsimi TM and in December 2019 by the European Medicines Agency (EMA).

Baqsimi preparation characteristics

According to the summary of product characteristics of Baqsimi TM (Eli Lilly, USA), the powder in a single-use container for intranasal administration contains, as well as synthetic glucagon, the following excipients: betadex and dodecylphospholine. When glucagon is administered intranasally, the mean maximum plasma concentration occurs in 15 min and is 6130 pg/ml. The average half-life of intranasal glucagon is 38 min. Glucagon is degraded in the liver, kidneys and plasma.

Currently Baqsimi is registered for the treatment of severe hypoglycaemia in patients with diabetes aged 4 years or older. It can be used during pregnancy and during breastfeeding. Regardless of the patient's age, the entire amount of one container, i.e. 3 mg, is administered to one nostril. The drug is passively absorbed by the nasal mucosa and no deep breathing is necessary to take it.

Contraindications for administration of Baqsimi are: hypersensitivity to the active substance or any of the excipients, and a pheochromocytoma.

Among the most frequently reported adverse effects the following ones are typical for all pharmaceutical forms of glucagon: nausea, vomiting and headaches. Additionally, in the case of intranasal preparation, there are topical side effects: congestion of the nasal mucosa, nasal discomfort, watery eyes. These topical symptoms usually do not require additional treatment and disappear spontaneously in a short time [33].

Clinical trials

Rickels *et al.* conducted a study comparing the effectiveness of intranasal glucagon (3 mg) and injectable glucagon (GlucaGen) (1 mg) in the therapy of intravenous insulin induced hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes [34]. The study involved 75 patients, aged on average 33 ± 12 years, with a median disease duration of 18 years. Both preparations had a similar hyperglycemic effect. 98.7% of intranasal applications and 100% intramuscular glucagon administration were a success, understood as an increase in blood glucose concentration to ≥ 70 mg/dl or at least 20 mg/dl increase in glycemia from the lowest value within 30 min after the drug administration. There was a relative delay in reaching the maximum glucagon level after intranasal administration of about 5 min (20 min vs. 15 min, $p < 0.001$). The desired therapeutic response to intranasal glucagon was about 3 min later (16 min vs. 13 min, $p < 0.001$). According to the authors, however, this 3-minute delay is of little importance in clinical conditions, because in

Dostępny obecnie na rynku farmaceutycznym glukagon donosowy występuje w formie gotowego do użycia jednorazowego aplikatora zawierającego 3 mg syntetycznego glukagonu w postaci suchego proszku. Ten preparat glukagonu donosowego został pierwotnie opracowany przez Locemia Solutions (Kanada) w 2010 r. jako AMG504-1 Intranasal Glucagon/LY900018, a od 2016 r. jest produkowany przez Eli Lilly (USA). W czerwcu 2019 r. preparat donosowego glukagonu został zapprobowany przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration – FDA) pod nazwą handlową Baqsimi TM, a w grudniu 2019 r. przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency – EMA).

Charakterystyka preparatu Baqsimi

Według charakterystyki produktu leczniczego Baqsimi TM (Eli Lilly, USA), proszek znajdujący się w jednorazowym pojemniku przeznaczonym do aplikacji donosowej poza syntetycznym glukagonem zawiera także substancje pomocnicze: betadeks i dodecylofosfocholiny. Przy podaniu glukagonu donosowo średnie maksymalne stężenie w osoczu następuje po upływie 15 min i wynosi 6130 pg/ml. Średni okres półtrwania glukagonu podawanego donosowo wynosi 38 min. Glukagon jest rozkładany w wątrobie, nerkach i osoczu.

Obecnie Baqsimi jest zarejestrowany do leczenia ciężkiego niedocukrzenia u chorych na cukrzycę od 4. roku życia. Może być stosowany w czasie ciąży i podczas karmienia piersią. Niezależnie od wieku pacjenta, do jednego nozdrza podaje się całą zawartość jednego pojemnika, czyli 3 mg. Lek jest biernie wchłaniany przez błonę śluzową nosa i do jego przyjęcia nie jest konieczne wykonanie głębokiego wdechu.

Przeciwwskazaniami do podania Baqsimi są: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz guz chromochłonny.

Wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych wymienia się typowe dla wszystkich postaci farmaceutycznych glukagonu: nudności, wymioty i bóle głowy. Dodatkowo w przypadku preparatu donosowego występują miejscowe objawy niepożądane: przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu ze strony nosa, łzawienie oczu. Te objawy miejscowe zwykle nie wymagają dodatkowego leczenia i ustępują samistnie w krótkim czasie [33].

Badania kliniczne

Rickels i wsp. przeprowadzili badanie porównujące efektywność działania glukagonu donosowego (3 mg) i glukagonu do iniekcji (GlucaGen) (1 mg) w terapii hipoglikemii wywołanej dożylnym podaniem insuliny dorosłym chorym na cukrzycę typu 1 [34]. W badaniu wzięło udział 75 osób, w wieku średnio 33 ± 12 lat, z medianą czasu trwania choroby wynoszącą 18 lat. Przy zastosowaniu obu preparatów uzyskano podobny efekt hiperglikemizujący. Aż 98,7% aplikacji donosowych i 100% podań domięśniowych glukagonu zakończyło się sukcesem

comparison with intranasal glucagon the preparation of glucagon for intramuscular injection takes 2 min longer [35]. Among the adverse effects of intranasal glucagon therapy, people using intranasal glucagon more often than those treated with injectable glucagon reported a transient feeling of discomfort in the face/head (25% vs. 9%), the incidence of nausea was comparable in both groups.

A paediatric population study conducted by Sherr *et al.* in 48 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (4–17 years of age), who underwent insulin reduction of glycemia below 80 mg/dl, showed that the use of intranasal glucagon was as effective as the use of intramuscular injection (GlucaGen at a dose adjusted to the body weight of the patients: 0.5 mg or 1 mg) [36]. An increase in glycemia by at least 25 mg/dl from the lowest level within 20 min after the drug administration was obtained in all cases of intramuscular glucagon injections and in 58 of 59 intranasal administrations. Also, the time of achieving the desired therapeutic effect (reaching maximum glucose concentration and maximum serum glucagon concentration) was comparable. Regardless of the method of administration, patients equally often reported a feeling of discomfort on the face/head side, whereas intranasal administration was less often accompanied by nausea (42% vs. 67%, $p = 0.05$). Then post-hoc analysis was carried out in a subgroup of 26 children and adolescents, in whom hypoglycaemia (≤ 70 mg/dl) was noted in the study of Sherr *et al.* [37]. In the therapy of hypoglycaemia, intranasal glucagon was as effective as the injectable form - an increase in glycemia by at least 25 mg/dl from the lowest level within 30 min after administration of the drug was registered in all patients. The time to achieve the intended hyperglycemic effect was comparable in both groups: 14.1 ± 3.3 min (intranasal glucagon) and 13.3 ± 2.5 min (intramuscular glucagon). Patients receiving intranasal glucagon more often than those treated with injectable glucagon complained about headaches and nasal discomfort.

Sherr *et al.* also reported that in patients up to the age of 12 years, intranasal glucagon administered at a dose of 2 mg proved to be as effective and well tolerated as a preparation containing 3 mg of the drug [36]. However, at the moment only a dose of 3 mg has been registered.

Another study has shown that intranasal glucagon is well tolerated both after one dose of 3 mg and after 2 doses of 3 mg at once or separately at an interval of 15 min [38]. In January 2020 Pontirolii and Tagliabue published a meta-analysis which included 8 randomized clinical trials with 467 therapeutic interventions in 269 patients. It was shown that in conscious patients with type 1 diabetes, intranasal glucagon and intramuscular or subcutaneous glucagon are equally effective in treating hypoglycaemia. However, there is some limitation of this meta-analysis to the fact that no study compared intranasal glucagon with intramuscular or subcutaneous glucagon in unconscious patients [39].

In conclusion, it can be stated that in the treatment of hypoglycaemia induced for clinical trials, intranasal form of glucagon proved to be as effective as traditional intramuscular glucagon.

rozumianym jako zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości ≥ 70 mg/dl lub wynoszącym co najmniej 20 mg/dl przyrostem glikemii w stosunku do najniższej wartości w czasie 30 min od podania leku. Odnotowano względne opóźnienie w osiągnięciu maksymalnego poziomu glukagonu po podaniu donosowym wynoszące ok. 5 min (20 min vs 15 min, $p < 0,001$). Pożądana reakcja terapeutyczna na glukagon donosowy była o ok. 3 min późniejsza (16 min vs 13 min, $p < 0,001$). Zdaniem autorów owo 3-minutowe opóźnienie jest jednak w warunkach klinicznych mało istotne, gdyż w porównaniu z glukagonem donosowym przygotowanie glukagonu do wstrzyknięcia domięśniowego trwa o 2 min dłużej [35].

Wśród efektów niepożądanych terapii osoby stosujące glukagon donosowy częściej niż leczeni glukagonem w iniekcji podawali przejściowe uczucie dyskomfortu w zakresie twarzy i głowy (25% vs 9%), częstość występowania nudności była porównywalna w obu grupach.

Badanie dotyczące populacji pediatrycznej przeprowadzone przez Sherr i wsp. u 48 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (w wieku 4–17 lat), którym za pomocą insuliny obniżono glikemię poniżej 80 mg/dl, wykazało, że zastosowanie glukagonu donosowego było równie skuteczne jak użycie preparatu do iniekcji domięśniowej (GlucaGen w dawce dostosowanej do masy ciała badanych: 0,5 mg lub 1 mg) [36]. Przyrost glikemii o co najmniej 25 mg/dl z najniższego poziomu w ciągu 20 min od podania leku uzyskano we wszystkich przypadkach podania glukagonu domięśniowo i w 58 z 59 podań donosowych. Również czas uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego (osiągnięcia maksymalnego stężenia glukozy i maksymalnego stężenia glukagonu w surowicy) był porównywalny. Niezależnie od metody podania leku pacjenci tak samo często zgłaszali uczucie dyskomfortu ze strony twarzy i głowy, natomiast podaniu donosowemu rzadziej towarzyszyły nudności (42% vs 67%, $p = 0,05$). Następnie przeprowadzono analizę *post hoc* w podgrupie 26 dzieci i młodzieży, u których w badaniu Sherr i wsp. odnotowano hipoglikemię (≤ 70 mg/dl) [37]. W terapii hipoglikemii glukagon donosowy był tak samo skuteczny jak postać iniekcyjna leku – przyrost glikemii o co najmniej 25 mg/dl z najniższego poziomu w ciągu 30 min od podania leku odnotowano u wszystkich pacjentów. Czas do osiągnięcia zamierzonego efektu hiperglikemizującego był w obu grupach porównywalny i wynosił: $14,1 \pm 3,3$ min (glukagon donosowy) i $13,3 \pm 2,5$ min (glukagon domięśniowy). Pacjenci otrzymujący glukagon donosowy częściej niż leczeni glukagonem w iniekcji skarżyli się na bóle głowy i uczucie dyskomfortu ze strony nosa.

W badaniu Sherr i wsp. odnotowano również, że u pacjentów w wieku do 12 lat glukagon donosowy podawany w dawce 2 mg okazał się równie skuteczny i dobrze tolerowany jak preparat zawierający 3 mg leku [36].

W innym badaniu wykazano, że donosowy glukagon jest dobrze tolerowany zarówno po zastosowaniu jednej dawki 3 mg, jak i po zaaplikowaniu 2 dawek po 3 mg naraz lub osobno w odstępie 15 min [38]. Jednakże obecnie zarejestrowana została tylko dawka 3 mg.

W styczniu 2020 r. Pontirolii i Tagliabue opublikowali meta-analizę, do której włączono 8 badań klinicznych z randomizacją

“Real-world” observational research

Although randomized trials have a higher value, in the case of emergency treatment the results of observational studies conducted in “real world” conditions are also very valuable.

In the prospective study of Seaquist *et al.*, the studied group consisted of 101 adults (18–75 years old) with type 1 diabetes mellitus for at least one year [40]. Patients' caregivers were instructed to administer intranasal glucagon to subjects in moderate (symptoms of neuroglycopenia with glycemia ≤ 60 mg/dl) or severe (awareness disorders and necessary help from outside) hypoglycaemia. There were 145 cases of moderate and 12 severe episodes of hypoglycaemia. In 151 cases (96.2%) the symptoms of hypoglycaemia subsided within 30 min of glucagon administration. It should be pointed out, however, that in cases of severe hypoglycaemia, the intranasal administration of glucagon resulted in restoration of consciousness or return to normal state in all patients within 15 min from the drug administration. Among the adverse effects of the treatment, patients mentioned first of all nasal irritation (87.8%), but in most patients it lasted short time and disappeared untreated within an hour. Nausea and vomiting were reported respectively: 23% and 9.5% of patients.

In the opinion of the caregivers of the patients the instruction attached to the intranasal glucagon preparation as well as the drug administration itself did not cause any problems, which is confirmed by the fact that in over 70% of cases the caregivers were able to administer intranasal glucagon within 30 sec. The caregivers were satisfied with the use of intranasal glucagon (94.4% of cases) and declared their willingness to carry it with them. All caregivers of diabetics considered intranasal form of glucagon to be less intimidating than the form intended for injection.

The prospective multi-centre study by Deeb *et al.* evaluated the efficacy and safety of intranasal glucagon in the therapy of moderate or severe hypoglycaemia in children with type 1 diabetes, remaining in their natural environment – at home or at school [41]. The study group consisted of 14 patients, aged on average 10.2 ± 3.6 years, with an average disease duration of 6.3 ± 3.5 years, whose caregivers were asked to use intranasal glucagon in moderate (symptoms of neuroglycopenia with glycemia ≤ 70 mg/dl) or severe (loss of consciousness or seizures) hypoglycaemia. No case of severe hypoglycaemia was reported during the observation period. The use of intranasal glucagon in all 33 cases of moderate hypoglycaemia was effective. In none of these cases, neither medical intervention in the emergency department nor injectable glucagon was necessary. Blood glucose concentration increased from an average of 55.5 mg/dl to > 70 mg/dl within 15 min of intranasal glucagon administration and continued to increase in the next 30 min. The most frequently reported adverse effects of the therapy were nasal discomfort (92.9%), watery eyes (85.7%) and headache (71.4%). Most of these symptoms were mildly or moderately intensive and disappeared within an hour. Intranasal glucagon was considered easier to administer than injectable glucagon and was therefore more likely to be chosen by

obejmujących 467 interwencji terapeutycznych u 269 pacjentów. Wykazano, że u przytomnych pacjentów z cukrzycą typu 1 donosowy glukagon i glukagon podawany domięśniowo lub podskórnie są równie skuteczne w leczeniu hipoglikemii. Pewne ograniczenie tej metaanalizy polega na tym, że żadne badanie nie porównywało donosowego glukagonu z glukagonem podawanym domięśniowo lub podskórnie u nieprzytomnych pacjentów [39].

Podsumowując, można stwierdzić, że w terapii hipoglikemii wygenerowanej na potrzeby badań klinicznych donosowa postać glukagonu okazała się równie skuteczna co tradycyjna domięśniowa.

Badania obserwacyjne typu *real-world*

Mimo że badania z randomizacją mają wyższą wartość, to w przypadku leczenia stanów nagłych bardzo cenne są także wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych.

W prospektywnym badaniu Seaquist i wsp. grupę badaną stanowiło 101 dorosłych osób (18–75 lat) chorujących na cukrzycę typu 1 od co najmniej roku [40]. Opiekunowie pacjentów zostali poinstruowani o konieczności podania donosowego glukagonu podopiecznym w sytuacji umiarkowanego (objawy neuroglikopenii przy glikemii ≤ 60 mg/dl) lub ciężkiego (zaburzenia świadomości i niezbędna pomoc osób trzecich) niedocukrzenia. Odnotowano 145 przypadków niedocukrzeń umiarkowanych i 12 ciężkich. W 151 przypadkach (96,2%) objawy niedocukrzenia ustąpiły w ciągu 30 min od podania leku. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadkach ciężkiego niedocukrzenia donosowe podanie glukagonu spowodowało przywrócenie świadomości lub powrót do normalnego stanu u wszystkich pacjentów i to w ciągu 15 min od aplikacji leku. Wśród niepożądanych efektów leczenia badani wymieniali przede wszystkim podrażnienie nosa (87,8%), przy czym u większości pacjentów było ono krótkotrwałe i ustępowało samoistnie w ciągu godziny. Nudności i wymioty zgłaszało odpowiednio: 23% i 9,5% pacjentów.

W ocenie opiekunów osób chorych instrukcja załączona do preparatu glukagonu donosowego, jak również sama aplikacja leku nie sprawiała większych kłopotów, co zresztą potwierdza fakt, że w ponad 70% przypadków opiekunowie byli w stanie podać donosowy glukagon w ciągu 30 s. Opiekunowie byli zadowoleni z użycia donosowego glukagonu (94,4% przypadków) i deklarowali chęć do noszenia przy sobie tego preparatu. Wszyscy opiekunowie osób chorych na cukrzycę uznali donosową postać glukagonu za mniej „odstrasżającą” niż preparat przeznaczony do wstrzyknięć.

W prospektywnym wielośrodkowym badaniu Deeb i wsp. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowego glukagonu w terapii umiarkowanego lub ciężkiego niedocukrzenia u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 pozostających w swoim naturalnym środowisku – w domu lub w szkole [41]. Grupę badaną stanowiło 14 pacjentów w wieku średnio $10,2 \pm 3,6$ roku, ze średnim czasem trwania choroby $6,3 \pm 3,5$ roku,

untrained caregivers. The caregivers of the patients found the intranasal administration of glucagon easy or very easy (93.9% of cases). Most of them (60.6%) administered the drug within 30 s. Almost all respondents found the intranasal form of glucagon less intimidating than the injection form (96.9%), and nearly 85% of them would prefer to use the glucagon intranasally than in injection in a situation of severe hypoglycaemia.

In a post-hoc analysis of Deeb *et al.* for 9 patients whose blood glucose levels dropped < 54 mg/dl, Zhang *et al.* reported 17 episodes of clinically significant hypoglycaemia [37]. In all patients the symptoms of neuroglycopenia disappeared within 30 min of intranasal glucagon administration (mean time: 14 ± 5.8 min). The most frequently reported adverse drug effects included nasal discomfort and watery eyes. In the opinion of 94.2% of caregivers the procedure of intranasal glucagon administration was easy or very easy.

Multicenter studies have shown that in the therapy of moderate or severe hypoglycaemia, intranasal glucagon in a dose of 3 mg is effective and safe.

Effectiveness of intranasal glucagon in patients with respiratory tract infections

Due to the method of intranasal glucagon application, it became important to check whether the condition of the nasal mucosa affects the effectiveness of the drug. In order to do so, studies were conducted by Guzman *et al.*, who in a group of 18 healthy adults assessed the hyperglycemic effect of intranasal glucagon applied during a cold and at least 2 days after disappearance of infection symptoms [42]. Among the next 18 patients, the effect of intranasal glucagon was assessed during rhinitis infection treated topically with a preparation reducing congestion (oxymetazolin – α -adrenergic blood vessel agonist) – glucagon was administered intranasally 2 hours after oxymetazolin application. In all studied groups the maximum serum glucagon concentration was recorded in 18 min and that of glucose in 30–42 min after intranasal glucagon administration. The Area Under the Effect Curve (AUEC₀₋₁) of glucose was higher in people receiving oxymetazolin than in the group with untreated infection, but glucose concentration in 30 min after intranasal glucagon administration was similar in all groups. The study showed that congestion of the nasal mucosa, rhinitis and concomitant use of drugs reducing congestion did not reduce the therapeutic effect of intranasal glucagon.

Participation of caregivers of diabetic patients in the treatment of severe hypoglycaemia

A very important aspect of the treatment of severe hypoglycaemia in patients using insulin therapy is the need for assistance from trained family members or caregivers, but also from other people around the patients, such as teachers, trainers or colleagues. However, in stressful conditions, even trained caregivers of diabetic patients may make mistakes during

których opiekunowie zostali poproszeni o zastosowanie donosowego glukagonu w sytuacji umiarkowanego (objawy neuroglikopenii przy glikemii ≤ 70 mg/dl) lub ciężkiego (utrata przytomności lub drgawki) niedocukrzenia. W okresie obserwacji nie odnotowano u badanych żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii. Zastosowanie donosowego glukagonu we wszystkich 33 przypadkach umiarkowanego niedocukrzenia okazało się skuteczne. W żadnym z tych przypadków nie było konieczności interwencji medycznej w ramach oddziału ratunkowego czy zastosowania glukagonu w postaci iniekcji. Stężenie glukozy we krwi zwiększało się z poziomu średnio 55,5 mg/dl do wartości > 70 mg/dl w ciągu 15 min od podania donosowego glukagonu i nadal rosło w kolejnych 30 min. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi efektami terapii były: uczucie dyskomfortu ze strony nosa (92,9%), łzawienie oczu (85,7%) oraz ból głowy (71,4%). Większość z tych objawów była miernie lub średnio nasiloną i ustępowała w ciągu godziny. Glukagon donosowy został uznany za łatwiejszy do podania niż glukagon przeznaczony do iniekcji i w związku z tym był chętniej wybierany przez nieprzeszkolonych w tym zakresie opiekunów osób chorych. Opiekunowie badanych uznali, że podanie donosowego glukagonu jest łatwe lub bardzo łatwe (93,9% przypadków). Większość z nich (60,6%) aplikowała lek w ciągu 30 s. Prawie wszyscy pytani uznali donosową postać glukagonu za mniej onieśmiałającą niż formę iniekcyjną (96,9%), a blisko 85% z nich wolaloby stosować glukagon donosowo niż we wstrzyknięciu w sytuacji ciężkiego niedocukrzenia.

Zhang i wsp. w ramach analizy *post hoc* wyników Deeb i wsp. dotyczącej 9 pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi zmniejszyło się < 54 mg/dl, odnotowali 17 epizodów istotnej klinicznie hipoglikemii [37]. U wszystkich badanych stwierdzono ustąpienie objawów neuroglikopenii w ciągu 30 min od podania glukagonu donosowego (średni czas: 14 ± 5,8 min). Wśród najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań leku wymieniano uczucie dyskomfortu ze strony nosa i łzawienie oczu. W opinii 94,2% opiekunów procedura podania glukagonu donosowego była łatwa lub bardzo łatwa.

Wieloośrodkowe badania wykazały, że w terapii umiarkowanej lub ciężkiej hipoglikemii glukagon donosowy w dawce 3 mg jest lekiem skutecznym i bezpiecznym.

Skuteczność glukagonu donosowego u osób z infekcjami dróg oddechowych

Z uwagi na sposób aplikacji donosowego glukagonu, istotne stało się sprawdzenie, czy stan błony śluzowej nosa ma wpływ na skuteczność działania leku. W tym celu zostały przeprowadzone badania przez Guzman i wsp., którzy w grupie 18 dorosłych zdrowych osób ocenili hiperglikemizujący efekt glukagonu donosowego stosowanego w czasie przeziębienia i w co najmniej 2 dni po ustąpieniu objawów infekcji [42]. Wśród kolejnych 18 badanych oceniono działanie donosowego glukagonu podczas infekcji nieżytowej nosa leczonej miejscowo preparatem zmniejszającym przekrwienie (oksymetazolin – agonista receptora α -adrenergicznego naczyń krwionośnych) –

glucagon administration, e.g. giving only water for injection, breaking a needle, giving an incomplete dose or mistakenly administering insulin instead of glucagon [20, 21, 43]. In the case of severe hypoglycaemia in paediatric patients, it is particularly important that teachers or other staff of the preschool/school can also provide help and administer glucagon if severe hypoglycaemia occurs and the patient's life and health is directly threatened. The need to inject the medicament a sick child often causes fear and resistance in teachers. The regulations governing the scope of assistance that teachers – people who usually do not have medical qualifications – can provide to their pupils with special health needs are not clear in this matter; in many countries, legal regulations even prohibit teachers from taking medical intervention using glucagon [44].

For these reasons, there was a search for another easier rescue procedure in severe hypoglycaemia than subcutaneous or intramuscular injection of glucagon.

Simulation studies were conducted to compare the effectiveness and time of intranasal and injection glucagon administration.

In the study by Yale *et al.*, the caregivers of diabetics were more likely to administer the effective dose of glucagon using the intranasal form than the injected one (Glucagon Emergency Kit) (94% vs. 13%), and in a significantly shorter time (0.3 min vs. 1.9 min) [21].

Similar results were obtained by Gerety *et al.* [45]. Trained caregivers of diabetic patients in staged conditions were more likely to administer the correct dose of intranasal than injectable glucagon (90.3% vs. 15.5%) in a shorter time (30 s vs. 73 s). In another part of the study, people who did not undergo appropriate training and had no previous possibility to use any of the glucagon preparations were able to effectively administer intranasal glucagon (90.9%) in 30 s. For comparison, none of these people were able to give the correct dose of injectable glucagon.

An additional difficulty in administering the proper dose of glucagon is the age of patients. In the paediatric population, the dose of injectable glucagon should be adjusted to the age and body weight of patients, whereas intranasal glucagon is applied in one dose of 3 mg in all patients aged 4 years or older [12, 13].

Costs of treatment of severe hypoglycaemia

An unjustifiably underestimated aspect of assessing the effectiveness of emergency therapy is the issue of treatment costs incurred.

Taking into account the results of published research on the frequency of mistakes made by caregivers and friends of diabetic patients during the administration of intranasal glucagon and injectable glucagon, Pohlman *et al.* conducted a simulation analysis which showed that in the USA the average cost of treatment of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes patients and type 2 diabetes patients using functional insulin therapy can be as much as 992 US dollars lower if intranasal glucagon

glucagon aplikowano donosowo w 2 godziny po zastosowaniu oksymetazolinu. We wszystkich badanych grupach maksymalne stężenie glukagonu w surowicy odnotowano w 18. min, a glukozy w 30.–42. min od chwili podania glukagonu donosowego. Pole pod krzywą efektu (*area under the effect curve* – AUEC_{0–t}) glukozy było wyższe u osób otrzymujących oksymetazolin niż w grupie z infekcją bez leczenia, ale stężenie glukozy w 30. min po podaniu glukagonu donosowego we wszystkich grupach było podobne. Przeprowadzone badania wykazały, że przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa oraz jednoczesne stosowanie leków zmniejszających przekrwienie nie zmniejsza terapeutycznego efektu działania glukagonu donosowego.

Udział opiekunów pacjentów z cukrzycą w leczeniu ciężkiej hipoglikemii

Bardzo ważnym aspektem leczenia ciężkiej hipoglikemii u chorych stosujących insulinoterapię jest konieczność udzielenia pomocy zarówno przez przeszkolonych członków rodziny czy opiekunów, jak i przez inne osoby z otoczenia pacjentów, takie jak nauczyciele, trenerzy czy współpracownicy. Tymczasem w warunkach stresu nawet przeszkoleni opiekunowie osób chorych na cukrzycę mogą popełniać błędy podczas podawania glukagonu, zdarza się np. podanie samej wody do iniekcji, złamanie igły, podanie niepełnej dawki lub omyłkowe zaaplikowania insuliny zamiast glukagonu [20, 21, 43]. W przypadku ciężkiej hipoglikemii u pacjentów pediatrycznych szczególnie ważne jest, by także nauczyciele lub inni pracownicy placówki przedszkolnej lub szkolnej mogli udzielić pomocy i podać glukagon, gdy dojdzie do ciężkiego niedocukrzenia i zagrożone jest bezpośrednio życie i zdrowie osoby chorej. Konieczność zaaplikowania choremu dziecku leku w postaci iniekcji często budzi w nauczycielach lęk i opór. Przepisy regulujące zakres pomocy, jakiej mogą udzielać nauczyciele – osoby z reguły niemające kwalifikacji medycznych, swoim podopiecznym o specjalnych potrzebach zdrowotnych nie są w tym względzie jednoznaczne, w wielu krajach przepisy prawa wręcz zabraniają nauczycielom podejmowania interwencji medycznej z użyciem glukagonu [44].

Z tych powodów poszukiwano innego, łatwiejszego postępowania ratunkowego w ciężkiej hipoglikemii niż podskórna lub domięśniowa iniekcja glukagonu.

Dla porównania skuteczności i czasu podania glukagonu donosowego i iniekcyjnego przeprowadzono badania symulacyjne.

W badaniu Yale i wsp. opiekunowie osób chorych na cukrzycę częściej podawali skuteczną dawkę glukagonu, stosując postać donosową niż preparat wstrzykiwany (Glucagon Emergency Kit) (94% vs 13%), i to w znacząco krótszym czasie (0,3 min vs 1,9 min) [21].

Podobne wyniki uzyskali Gerety i wsp. [45]. Przeszkoleni opiekunowie pacjentów diabetologicznych w zainscenizowanych warunkach przeważająco częściej aplikowali właściwą dawkę glukagonu donosowego niż iniekcyjnego (90,3% vs 15,5%) w krótszym czasie (30 s vs 73 s). W innej części badania osoby, które nie przeszły odpowiedniego szkolenia i nie miały

is used instead of injectable glucagon [46]. The authors have calculated that over the period of more than 2 years in the group of 10 thousand patients with type 1 and patients with type 2 diabetes treated with the basal-bolus method this may bring savings at the level of respectively 1.1 million and 230 thousand American dollars. The use of intranasal glucagon in the treatment of severe hypoglycaemia may contribute to reducing the burden on professional medical services and the number of patient hospitalizations, and thus to help to reduce the costs of treatment of hypoglycaemia.

Summary

The intranasal glucagon preparation is as effective in hyperglycaemic effects as the injectable glucagon, but its administration is much easier, and therefore faster and less likely to make mistakes. The preparation is administered directly to the nasal canals, from where it is absorbed through the nasal mucosa. Taking the drug does not require taking breath by the patient, which is particularly important in patients with consciousness disturbances. In addition, inflammation, or nasal congestion itself, or even the use of topical decongestant agents do not impair the therapeutic effect of intranasal glucagon.

Intranasal glucagon is well tolerated by patients. No serious adverse effects of the drug have been described so far. The most frequently reported side effects include, apart from nausea, vomiting and headaches, typical for all pharmaceutical forms of glucagon, specific for the nasal form – congestion of the nasal mucosa, nasal discomfort or watery eyes.

It is to be hoped that needleless, easy to use intranasal glucagon may turn out to be more eagerly used than injectable glucagon not only by families of diabetic patients but also by other people around them. The simplicity of intranasal glucagon administration creates an opportunity to extend the indications for its use also by the patients themselves, who could avoid severe hypoglycaemia by applying the drug early enough during hypoglycaemia unresponsive to oral glucose administration [32].

wcześniejszej możliwości posługiwania się żadnym z preparatów glukagonu, umiały skutecznie podać glukagon donosowy (90,9%) w ciągu 30 s. Dla porównania – żadna z tych osób nie była w stanie podać właściwej dawki glukagonu iniekcyjnego.

Dodatkowym utrudnieniem w podaniu należytnej dawki glukagonu jest wiek pacjentów. W populacji pediatrycznej dawkowanie glukagonu iniekcyjnego powinno być dostosowane do wieku i masy ciała chorego, podczas gdy glukagon donosowy aplikowany jest w jednej dawce 3 mg u wszystkich pacjentów od 4. roku życia [12, 13].

Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii

Niesłusznie pomijanym aspektem oceny skuteczności terapii stanów nagłych jest kwestia ponoszonych kosztów leczenia.

Biorąc pod uwagę wyniki opublikowanych badań na temat częstości błędów popełnianych przez opiekunów i znajomych osób chorych na cukrzycę podczas aplikacji glukagonu donosowego i glukagonu przeznaczonego do iniekcji, Pohlman i wsp. przeprowadzili analizę symulacyjną, w której wykazali, że w USA średni koszt leczenia ciężkiego niedocukrzenia u chorych na cukrzycę typu 1 i pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących funkcjonalną insulinoterapię może być nawet o 992 dolary amerykańskie niższy, jeśli w terapii zostanie użyty glukagon donosowy zamiast iniekcyjnego [46]. Autorzy obliczyli, że w ciągu ponad 2 lat w grupie 10 tysięcy chorych z cukrzycą typu 1 i z cukrzycą typu 2 leczonych metodą baza–bolus może to przynieść oszczędności na poziomie odpowiednio: 1,1 mln oraz 230 tys. dolarów amerykańskich. Wykorzystanie glukagonu donosowego w terapii ciężkiej hipoglikemii może przyczynić się do zmniejszenia obciążenia profesjonalnych służb medycznych i liczby hospitalizacji pacjentów, a co za tym idzie – umożliwić redukcję kosztów leczenia niedocukrzeń.

Podsumowanie

Donosowy preparat glukagonu jest równie skuteczny w działaniu hiperglikemizującym co glukagon przeznaczony do iniekcji, ale jego zaaplikowanie jest znacznie łatwiejsze, a co za tym idzie – szybsze i obarczone mniejszym ryzykiem popełnienia błędu. Preparat aplikuje się bezpośrednio do przewodów nosowych, skąd wchłania się przez błonę śluzową. Zażycie leku nie wymaga wykonania wdechu przez chorego, co jest szczególnie ważne u pacjentów z zaburzeniami świadomości. Ponadto stan zapalny czy samo przekrwienie błony śluzowej nosa, a nawet użycie działających miejscowo leków zmniejszających przekrwienie nie osłabia terapeutycznego efektu działania glukagonu donosowego.

Glukagon donosowy jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Dotąd nie opisano poważnych niepożądanych efektów działania leku. Wśród najczęściej raportowanych objawów niepożądanych wymienia się, poza klasycznymi dla wszystkich postaci farmaceutycznych glukagonu nudnościami, wymiotami i bólami głowy, specyficzne dla formy donosowej występujące

miejscowo przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu ze strony nosa lub łzawienie oczu.

Należy mieć nadzieję, że bezigłowy, prosty w użyciu glukagon donosowy może okazać się chętniej stosowany niż glukagon w formie iniekcyjnej nie tylko przez rodziny pacjentów z cukrzycą, ale także przez inne osoby z ich otoczenia. Łatwość podania glukagonu donosowego stwarza szansę na rozszerzenie wskazań do jego za stosowania również przez samych chorych, którzy aplikując sobie lek odpowiednio wcześniej podczas hipoglikemii niereagującej na doustne podanie glukozy, mogliby uniknąć ciężkiego niedocukrzenia [32].

References/Piśmiennictwo

- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): 178–192. doi: 10.1111/pedi.12698
- Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 180–192. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00583.x
- Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 711–722. doi: 10.1038/nrendo.2014.170
- Rickels MR. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counter-regulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1454: 68–79. doi: 10.1111/nyas.14214
- McGill DE, Levitsky LL. Management of Hypoglycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 88. doi: 10.1007/s11892-016-0771-1
- Hypoglycemia. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 2019; 8: 35–36.
- Rickels MR, Schutta MH, Mueller R, et al. Glycemic thresholds for activation of counter regulatory hormone and symptom responses in islet transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 873–879. doi: 10.1210/jc.2006-2426
- Munding TO, Mei Q, Foulis AK, et al. Human type 1 diabetes is characterized by an early, marked, sustained, and islet-selective loss of sympathetic nerves. *Diabetes* 2016; 65: 2322–2330. doi: 10.2337/db16-0284
- Brissova M, Haliyur R, Saunders D, et al. α Cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes. *Cell Rep* 2018; 22: 2667–2676. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.032
- Scott RV, Bloom SR. Problem or solution: The strange story of glucagon. *Peptides* 2018; 100: 36–41. doi: 10.1016/j.peptides.2017.11.013
- Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, et al. Glucagon Regulation of Energy Expenditure. *Int J Mol Sci* 2019; 20: pii: E5407. doi: 10.3390
- GlucaGen HypoKit. Prescribing information for GlucaGen HypoKit. Australia: Novo Nordisk Inc; 2016. Available at: <http://www.novo-pi.com/glucaGenhypoKit.pdf>.
- Glucagon (rDNA Origin). Prescribing information for glucagon for injection (rDNA Origin). Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2017. Available at: <http://pi.lilly.com/us/rglucagon-pi.pdf>.
- Lund A, Knop FK. Extrapancratic glucagon: present status. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 147: 19–28. doi: 10.1016/j.diabres.2018.06.013
- Hayashi Y, Seino Y. Regulation of amino acid metabolism and α -cell proliferation by glucagon. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 464–472. doi: 10.1111/jdi.12797
- Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized. *Diabetes Educ* 2008; 34: 128–134. doi: 10.1177/0145721707312400
- Jackson MA, Caputo N, Castle JR, et al. Stable liquid glucagon formulations for rescue treatment and bi-hormonal closed-loop pancreas. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 705–710. doi: 10.1007/s11892-012-0320-5
- Joshi AB, Rus E, Kirsch LE. The degradation pathways of glucagon in acidic solutions. *Int J Pharm* 2000; 203: 115–125. doi: 10.1016/S0378-5173(00)00438-5
- Caputo N, Castle JR, Bergstrom CP, et al. Mechanisms of glucagon degradation at alkaline pH. *Peptides* 2013; 45: 40–47. doi: 10.1016/j.peptides.2013.04.005
- Harris G, Diment A, Sulway M, et al. Glucagon administration – underevaluated and undertaught. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 22–25. doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.138>
- Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 423–432. doi: 10.1089/dia.2016.0460.
- Matsumoto M, Awano H, Hirota Y, et al. The prescription rates of glucagon for hypoglycemia by pediatricians and physicians are low in Japan. *Endocrine* 2019; 64: 233–238. doi: 10.1007/s12020-018-1793-z
- Yanai O, Phillip M, Harman I, et al. IDDM patients' opinions on the use of glucagon emergency kit in severe episodes of hypoglycaemia. *Pract Diabetes Int* 1997; 14: 40–42. doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.1960140204>
- Newswanger B, Ammons S, Phadnis N, et al. Development of a highly stable, nonaqueous glucagon formulation for delivery via infusion pump systems. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 24–33. doi: 10.1177/1932296814565131.

25. Cersosimo E, Cummins MJ, Kinzell JH, et al. A phase 2 comparative safety PK/PD study of sta Hovelmann U, Bysted BV, Mouritzen U et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dasiglucagon, a novel soluble and stable glucagon analog. *Diabetes Care* 2018; 41: 531–537.
26. Wilson LM, Castle JR. Stable liquid glucagon: beyond emergency hypoglycemia rescue. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 847–853. doi: 10.1177/1932296818757795
27. Ranson A, Hövelmann U, Seroussi C, et al. Biochaperone glucagon, a stable ready-to-use liquid glucagon formulation enabled by biochaperone technology, is well tolerated and quickly restores euglycemia after insulin-induced hypoglycemia *Advanced Technologies & Treatment for Diabetes*; 20–23 February 2019; Berlin, Germany 2019.
28. Newswanger B, Ammons S, Phadnis N, et al. Dble nonaqueous glucagon (g-Pen) vs. Lilly glucagon for treatment of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2014; 63 (Suppl 1A): LB1.
29. Bajpai KS, Cambron-Mellott MJ, Peck E, et al. Perceptions about glucagon delivery devices for severe hypoglycemia: qualitative research with patients, caregivers, and acquaintances. *Clinical Therapeutics* 2019; 41: 2073–2089. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.08.006
30. Pontiroli AE, Alberetto M, Pozza G. Intranasal glucagon raises blood glucose concentrations in healthy volunteers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 462–463. doi: 10.1136/bmj.287.6390.462-a
31. Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1812–1816. doi: 10.1111/dom.13317
32. Pontiroli AE, Tagliabue E. Therapeutic Use of Intranasal Glucagon: Resolution of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3646. doi: 10.3390/ijms20153646
33. Charakterystyka produktu leczniczego Baqsimi, INN-glucagon – Europa www.ema.europa.eu · baqsimi-epar-product-information_pl.
34. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 264–270. doi: 10.2337/dc15-1498
35. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Response to Comment on Rickels et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 264–270. *Diabetes Care* 2016; 39: e193–e194
36. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 555–562. doi: 10.2337/dc15-1606
37. Zhang N, Child C, Wang Q, et al. Efficacy, effectiveness, and tolerability of nasal glucagon in treating hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes. Presented at: 45th Annual Conference of The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Oct 30 – Nov 2, 2019, Boston, USA.
38. Dulude H, Sicard E, Rufiange M, et al. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and safety following single or repeated 3 mg doses of nasal glucagon (NG) in adults with type 1 or type 2 diabetes (T1D or T2D). Annual Conference of the ISPAD, Valencia 2016. *Pediatr Diabetes* 2016; 17 (suppl.) 85.
39. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2020; 6. doi: 10.1007/s00592-020-01483-y
40. Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM, et al. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1316–1320. doi: 10.1111/dom.13278
41. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1007–1013. doi: 10.1111/pedi.12668
42. Guzman CB, Dulude H, Piché C, et al. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 646–653. doi: 10.1111/dom.13134
43. Kedia N. Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 337–346. doi: 10.2147/DMSO.S20633
44. Driscoll KA, Volkening LK, Haro H, et al. Are children with type 1 diabetes safe at school? Examining parent perceptions. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 613–620. doi: 10.1111/pedi.12204
45. Gerety G, Settles J, Bajpai S, et al. Nasal versus injected glucagon: user experience results of a simulated severe hypoglycemia study. Presented at: 45th Annual Conference of The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Oct 30 – Nov 2, 2019, Boston, USA.
46. Pöhlmann J, Mitchell BD, Bajpai S, et al. Nasal glucagon versus injectable glucagon for severe hypoglycemia: a cost-offset and budget impact analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 910–918. doi: 10.1177/1932296819826577