

Gastrointestinala peptider bland nya läkemedel vid typ 2-diabetes

Den farmakologiska arsenalen för behandling av typ 2-diabetes är idag ofta otillräcklig för en optimal kontroll av sjukdomen. För närvarande pågår utveckling av nya potentiella läkemedel, vilka angriper flera rubbningar i sjukdomsbilden. Hit hör de gastrointestinala peptiderna GLP-1 och amylin samt analoger utvecklade från dessa. Även nya snabb- och långverkande insulinanaloger kommer att erbjuda intressanta behandlingsalternativ.

Studier av patogenesen för typ 2-diabetes har visat att sjukdomen oftast har en genetisk bakgrund och främst utvecklas på grund av störd hormonfrisättning från endokrina pankreas samt minskad insulinkänslighet [1]. Insulinresistensen kan hänföras till levern och extrahepatiska vävnader som muskel och fettväv. Förutom nedsatt insulinsekretion är även glukagonsekretionen abnorm hos patienter med typ 2-diabetes. Hyperglukagonemi bidrar till hyperglykemi både vid fasta och efter måltid. Hyperglykemin utvecklas när B-cellerna inte längre förmår att insöndra tillräckligt med insulin för att kompensera för insulinresistensen.

Hos individer där B-cellernas sekretionskapacitet är intakt bibehålls normal glukostolerans, trots kraftig insulinresistens, genom ökad insulinsekretion. Följaktligen är det endast mindre grupper av patienter med obesitas respektive aktiv akromegali som trots ut-

talad insulinresistens utvecklar nedsatt glukostolerans eller diabetes.

Idag tillgängliga orala hyperglykemiska farmaka för behandling av typ 2-diabetes inkluderar sulfonylurea (SU), biguanider (metformin), akarbos samt de nyligen introducerade tiazolidinedionerna och repaglinid. Alla dessa farmaka förbättrar den metabola kontrollen, men sänker HbA_{1c}-nivån med som högst 1–2 procentenheter. Hos patienter som behandlas med sulfonylurea och metformin försämras den metabola kontrollen efter hand, och efter 8–10 år uppvisar nära 90 procent av dessa så kallad sekundär sulfonylureasvikt.

Det relativt dåliga kliniska resultat som uppnås med tillgängliga farmaka är inte förvånande, eftersom varje sådant preparat endast angriper enstaka defekter hos en sjukdom med en komplex patogenetisk bakgrund. Sulfonylurea stimulerar sålunda insulinfrisättningen, biguanider minskar glukoneogenesen och tiazolidinedioner förbättrar insulinkänsligheten, medan akarbos minskar absorptionen av kolhydrater.

Det finns goda skäl att anta att en bättre blodglukoskontroll skulle kunna uppnås hos typ 2-diabetiker med farmaka som korrigerar flertalet rubbningar som ansvarar för hyperglykemi vid sjukdomen. Vi kommer nedan att belysa våra studier med gastrointestinala peptider, som visat att glukagonlik polypeptid (GLP-1) har en stark antidiabetogen verkan. Vidare kommer vi att redogöra för erfarenheter med amylinanalogen pramlintid, som utvecklas av Amylin Corporation. Även moderniserad insulinbehandling, som inkluderar långverkande insulinpreparat och snabbverkande måltidsinsuliner, är ett intressant framtida alternativ.

Glukagonlik polypeptid

I sökandet efter medel som kan avhjälpa de olika defekter som ansvarar för hyperglykemi vid typ 2-diabetes har vi fokuserat på gastrointestinala peptider som sekretin, CCK (kolecystokinin), VIP (vasoaktiv intestinal peptid), PHI (peptid histidin-isoleucin), GIP (gastric inhibitory polypeptid) och GLP-1 [2-4]. Dessa peptider utövar komplexa effekter på sekretionen av in-

SERIE Diabetes

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nr 46, 47, 49/98, 1-2, 3, 4 och 7/99. Gästredaktör är professor Ulf Smidth, Göteborg

sulin, glukagon och somatostatin i olika experimentella system, till exempel isolerad perfunderad råttpankreas och försöksdjur. Bland dessa peptider har hos människa GIP, GLP-1 och möjligen även CCK ansetts vara betydelsefulla inkretiner, en term som hänsyftar på interaktion mellan ett gastrointestinalt hormon och glukosstimulerad insulinfrisättning. Creutzfeldt definierade 1979 inkretin som en endogen substans, ett hormon, med följande egenskaper: produceras i gastrointestinkanalen; frisätts till blodet genom inverkan av nutrienter, främst kolhydrater; stimulerar i fysiologiska koncentrationer insulinfrisättningen i närvaro av glukos [5].

Av alla gastrointestinala peptider som vi konsekvent undersökt visades GLP-1 ha den bästa antidiabetogena effekten [4]. Peptiden uppstår genom specifik enzymatisk spjälkning av proglukagon, som är en polypeptid med 160 aminosyror, kodad av glukagongenens både i de Langerhanska cellöarnas A-celler och i tarmmukosans L-celler [6]. Denna prekursor innehåller tre viktiga domäner: Glukagon (aminosyrorna nr 33–61), GLP-1 (72–108) och GLP-2 (126–158). I de Langerhanska öarna spjälkas proglukagon till glicentinrelaterad pankreatisk polypeptid (GRPP), glukagon, »intervening peptid-1» och det så kallade major proglukagon fragment (MPGF). Alla dessa peptider frisätts samtidigt och i ekvivalenta mängder.

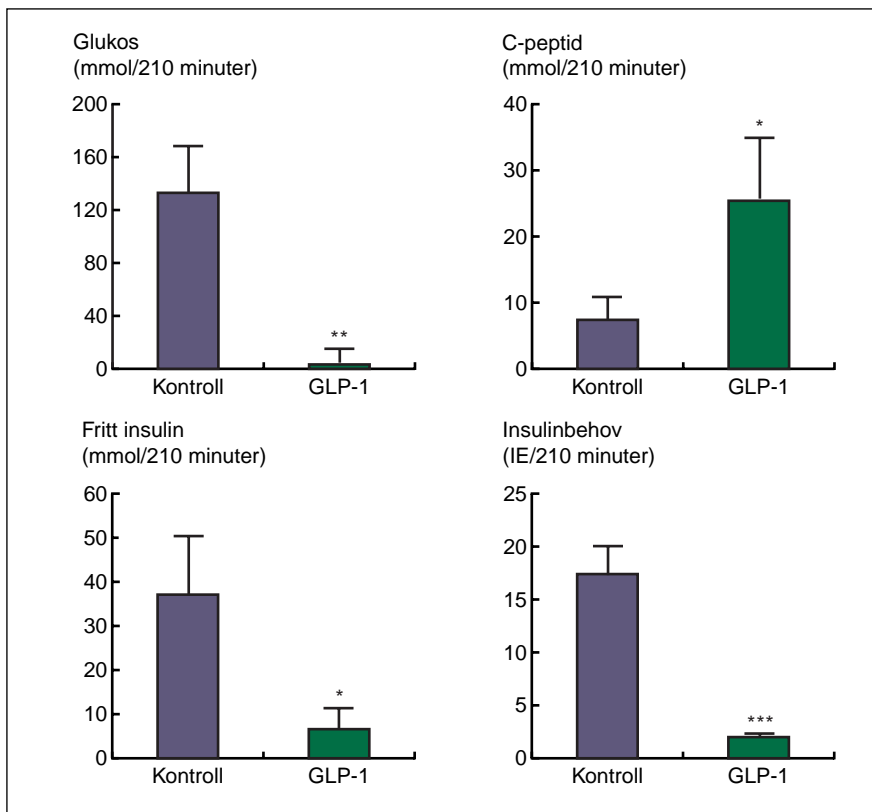
I tunntarmen spjälkas proglukagon

Författare

SUAD EFENDIC
professor, överläkare

TORD BYSTEDT
överläkare

CLAES-GÖRAN ÖSTENSON
professor, överläkare; samtliga kliniken för endokrinologi och diabetologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1. Effekt av GLP-1-infusion (0,75 pmol/kg/minut) under 3 timmar på plasmanivåer av glukos, C-peptid och fritt insulin samt insulinbehov, i samband med standardmåltid hos patienter med typ 2-diabetes (medelvärde \pm SEM, n=9). Bearbetat från data publicerade i N Engl J Med 1992; 326: 1316-22. *)P<0,05; **)P<0,01; ***)P<0,005.

på ett annorlunda sätt till glicentin (proglukagon (1–69), som även omfattar glukagon), GLP-1 och GLP-2. Den frisatta bioaktiva GLP-1-peptiden är en trunkead form med 30 aminosyror och en C-terminal amid, motsvarande proglukagon(78–107)-amid, medan den intakta GLP-1-peptiden med 37 aminosyror inte bildas i tarmen. GLP-1 kallas därför även GLP-1(7–36)-amid. Cirka 25 procent av intestinalt GLP-1 har en C-terminal glycinrest och kallas därför GLP-1 (7–37). Den bästa metoden för att mäta biologiskt aktivt GLP-1 baseras på antikroppar som är specifika för C-terminalt amidrad peptid. Med denna specifika mätmetod har halveringstiden för GLP-1 i plasma angivits till 3–5 minuter.

Frisätts snabbt efter födointag

GLP-1 frisätts snabbt efter födointag. Det är sannolikt så att GLP-1-svaret på stimulering av näringsämnen medieras indirekt via en proximal–distal loop, där GIP och GRP (gastrin-releasing neuropeptide) frisätts vid föda i duodenum och medierar signalen till de mera distalt belägna L-cellerna. Nutri-

enter, särskilt glukos och enkelomättade fettsyror, kan även stimulera L-cellerna direkt. Härutöver är både de kolinergera och adrenerga nervsystemen involverade på ett komplext sätt i regleringen av GLP-1-sekretionen. Våra studier visar att frisättningen av GLP-1 vid måltid är minskad hos patienter med typ 2-diabetes, vilket kan spela en viktig roll i utvecklingen av hyperglykemi vid sjukdomen. GLP-1 binds till specifika G-proteinkopplade receptorer. GLP-1-receptor-mRNA har identifierats i Langerhanska cellöar, magsäck, lungor och fettväv. Signalen fortleds genom stimulerad adenylatcyklasaktivitet som ökar cyklist AMP (adenosinmonofosfat) i vävnaden. Detta ökar i sin tur direkt glukosstimulerad exocytos av insulin i B-cellerna. GLP-1 potentierar således främst glukosstimulerad insulinfrisättning och saknar, både in vitro och in vivo, i stort insulinstimulerande effekt vid glukosnivåer under 5 mmol/l. I isolerad perfunderad råttpankreas stimulerar GLP-1 glukosinducerad insulin- och somatostatinssekretion och hämmar argininstimulerad glukagonsekretion. Mot denna bakgrund har vi undersökt effekterna av GLP-1 på hormonfrisättningen hos normala individer och patienter med typ 2-diabetes. Vidare har vi utvärderat peptidens effekter på insulinbehov hos diabetespatienter i samband med en standardmåltid [4].

Från kl 08.00 på morgonen till slutet av studien var patienterna anslutna till en artificiell pankreas och erhöi intra-

venöst insulin för att bibehålla normal basal och postprandial blodglukosnivå. Målsättningen för blodglukoskontrollen var 4–5 mmol/l under basala förhållanden och 6–7 mmol/l efter måltiden. En infusion av koksalt eller GLP-1 (0,75 pmol/kg/minut) startades 30 min före måltiden och pågick under 3 timmar. De två försökstillfällena genomfördes i slumpmässig ordning och med 6–20 dagars intervall.

Hos fastande patienter med typ 2-diabetes ledde infusion av GLP-1 under 30 minuter före måltiden till ökade C-peptidnivåer och minskade blodglukosnivåer. Peptiden minskade även signifikant graden av postprandial hyperglykemi och hade en uttalat insulinsparande effekt, vilket demonstrerades av reducerat måltidsrelaterat insulinbehov från $17,4 \pm 2,8$ IE till $2,0 \pm 0,5$ IE insulin. Detta kraftigt minskade behov av exogent tillfört insulin följdes av en sänkning av fritt plasmainsulin. Frisättningen av endogent insulin ökade dock i samband med måltiden, vilket uppmättes som högre plasmanivåer av C-peptid. GLP-1 hämmade också signifikant glukagonsekretionen efter måltid (Figur 1).

Vi har även undersökt effekten av GLP-1 på insulinkänsligheten hos patienter med typ 1-diabetes. För detta ändamål utförde vi normoglykemiska klampstudier i närvaro och frånvaro av samtidig infusion av GLP-1. GLP-1 ökade signifikant glukosutnyttjandet jämfört med kontrollförsök med enbart koksaltinfusion, $8,6 \pm 0,4$ mg mot $7,2 \pm 0,5$ mg/kg /minut ($p < 0,01$). I dessa experiment ökade plasmakoncentrationerna av fritt insulin till cirka 70 mIE/l. Eftersom leverns glukosproduktion är nästan totalt hämmad vid denna insulin-koncentration talar dessa resultat för att GLP-1 ökar den extrahepatiska insulinkänsligheten.

Hämmande effekt på magtömning

Det starkt minskade insulinbehovet vid måltid hos typ 2-diabetespatienter som erhållit GLP-1 kan även relateras till peptidens uttalat hämmande effekt på magtömningen [7]. Vid kontrollexperiment tömdes magsäckens innehåll efter 180 minuter medan tömningstiden ökade till ungefär den dubbla under infusion av 0,75 pmol/kg/minut GLP-1. Peptiden kan tänkas tjäna som ett enteroastron, det vill säga ett hormon som insöndras från distala tunntarmen när denna nås av icke-absorberade näringsämnen, och som svarar för hämning av magsäcksmotilitet och magsaftsekretion.

För att med enbart GLP-1 erhålla god blodglukoskontroll under längre tid måste peptiden administreras som en

kontinuerlig infusion. Hos typ 2-diabetespatienter med sulfonylureasvikt och dålig metabol kontroll normaliserade GLP-1-infusion helt blodglukosnivån inom loppet av 2–4 timmar och bibehöll en nära normal blodglukoskontroll under 24 timmars infusion [8]. Ingen av patienterna utvecklade hypoglykemi. Bieffekter i form av illamående och kräkningar inträffade sällan när peptiden gavs i en koncentration understigande 1,5 pmol/kg/minut.

GLP-1 ökade flerfaldigt den insulinstimulerande effekten hos glibenklamid i perfunderad råttpankreas. Hos patienter med typ 2-diabetes ökades också den blodsockersänkande verkan av GLP-1 med samtidig administrering av glibenklamid [7]. Enbart glibenklamid hade en mindre uttalad antidiabetogen effekt än GLP-1. För att studera om patienter utvecklar tolerans mot GLP-1 optimerade vi den metabola kontrollen med fyra insulininjektioner dagligen [9]. Under en sjudagarsperiod gavs sedan GLP-1 subkutant före varje måltid. Peptiden minskade behovet av snabbinsulin med cirka 40 procent och förbättrade också den postprandiala glukoskontrollen under hela behandlingsperioden. Dessutom ökade behandling med GLP-1 medeldiametern hos LDL-partiklarna, vilket sannolikt minskar risken för kardiovaskulär sjukdom.

Våra resultat har konfirmerats av en rad andra forskargrupper, vilket har fångat den farmaceutiska industrins intresse. Man har lyckats att med små ändringar i peptidstrukturen förlänga hormonets halveringstid utan att påverka dess antidiabetoga effekt. Sådana analoger finns redan i kliniska studier på människor. Vi tror att GLP-1-analoger avsevärt kommer att öka förutsättningarna för att åstadkomma en optimerad metabol kontroll hos typ 2-diabetiker.

Amylin

Amylin, eller IAPP (islet amyloid polypeptide), är ett peptidhormon med 37 aminosyror, vilket produceras i B-cellerna och frisätts tillsammans med insulin. Pramlintid är en syntetisk human amylinanalog, där aminosyrorna i positionerna 25, 28 och 29 ersatts med prolin. Detta leder till farmakologiska fördelar jämfört med moderpeptiden [10], då pramlintid i motsats till amylin är stabilare och lösligare i fysiologisk miljö och bildar ej olösliga aggregat utan att de biologiska egenskaperna förändras. Pramlintid måste liksom övriga peptider tillföras parenteralt. Amylin såväl som pramlintid minskar födointag, troligen genom en centralnervös mekanism, kontrollerar magsäcksmotilitet och hämmar postprandial glukagonsekretion, vilket i sin tur kan re-

ducera leverns glukosproduktion. Pramlintid minskar dock inte glukagonsvaret vid hypoglykemi. Även effekten av amylin på magtömningen motverkas av insulininducerad hypoglykemi, talande för en glukosänslig spärrmekanism som skyddar mot uttalad hypoglykemi. Samtliga ovan relaterade effekter har erhållits med amylin, eller pramlintid, i koncentrationer som återfinns i blodet hos friska försökspersoner. Amylin förefaller således att kunna medverka till att bibehålla en normal glukoshomeostas, främst genom att bromsa det intestinala upptaget av näringsämnen efter måltid.

Hos friska människor uppvisar plasmaprofiler över dygnet ett frisättningsmönster som är likartat för amylin och insulin, med toppar i samband med födointag. Hos de flesta patienter med typ 1-diabetes kan plasmanivåer av amylin – liksom insulin – inte påvisas. Även hos patienter med typ 2-diabetes och markant B-cellssvikt är plasmanivåer av både amylin och insulin reducerade, och amylinsekretionen är både fördröjd och minskad. I en nyligen publicerad studie [10] undersöktes effekten av stigande doser av pramlintid under fyra veckors tid på insulinbehandlade typ 2-diabetiker. I alla grupper hölls insulin-doserna konstanta. Under denna relativt korta studie erhöles signifikant sänkning av HbA_{1c} i jämförelse med placebogruppen, cirka 0,6 procentenheter mot 0,3 procentenheter ($p < 0,02$). I en annan undersökning av 539 insulinbehandlade patienter med typ 2-diabetes erhöles signifikant sänkning av HbA_{1c} i den pramlintidbehandlade gruppen efter 6 månader, men denna skillnad gentemot placebogruppen försvann efter 12 månader [11]. Det förelåg ingen skillnad mellan grupperna i frekvens av hypoglykemier. Trots förbättrad blodglukoskontroll gav pramlintid i de högsta doserna, jämfört med placebo, en signifikant viktninskning mellan 1,6 och 2,7 kg. För närvarande pågår omfattande studier i Europa av möjligheten att med pramlintid förbättra blodglukoskontrollen hos typ 2-diabetiker med sviktande oral antidiabetisk terapi och utan samtidig insulinbehandling.

Insulinbehandling och insulinanaloger

I våra undersökningar har visats att intensifierad insulinbehandling av typ 2-diabetiker som sviktat på sulfonylureabehandling förbättrade blodglukoskontrollen och sänkte HbA_{1c}-nivåerna med cirka 2,3 procentenheter, från 9,8 till 7,5 procent efter ett år [12]. Samtidigt ökade patienterna i vikt med cirka 6 kg. Med standardinsuliner har vi inte kunnat simulera en fysiologisk insulinprofil. Därför kan man förvänta sig en

bättre glukoskontroll och mer gynnsam viktutveckling med insulinpreparat som garanterar en jämn basal insulinivå under 24 timmar, i kombination med snabb ökning av insulinivån i samband med måltiderna.

Lilly har introducerat insulin lispro, Humalog, som har en snabbare absorption och kortare duration än det konventionella snabbinsulinet [13]. Denna utveckling grundades på observationen att den insulinlika peptiden IGF I (somatomedin C), till skillnad från insulin, har aminosyran lysin i position 28 och prolin i position 29 i peptidens B-kedja. Insulin lispro har liksom IGF I denna aminosyrasekvens, vilket gör att analogen i lösning är en stabil hexamer, som absorberas snabbare än insulin subkutant på grund av snabbare disassociation.

Humalog har använts i behandlingen av både typ 1- och typ 2-diabetespatienter. Preparatet förbättrade postprandiala blodglukosnivåer, men HbA_{1c}-nivåerna var oförändrade i de flesta studier. Detta berodde sannolikt på att preparatets korta duration ledde till sämre kontroll av blodglukos mellan måltiderna. När man emellertid kombinerade Humalog med en liten dos NPH-insulin (neutral protamin Hagedorn) före måltiderna erhöles en signifikant sänkning av HbA_{1c} [14].

Långverkande insulinanaloger finns redan i kliniska provningar [15]. Flera olika principer har använts för att förlänga verkningsstiden. HOE-901 (A21-Gly-B31, B32-di-Arg-human-insulin) har en blodglukossänkande profil som gör det lämpligt för injektion en gång dagligen. Analogen som utvecklats av Hoechst och för närvarande är i fas III-provningar, har en isoelektrisk punkt vid pH 7,0. Absorptionsstudier i friska försökspersoner har visat relativt långsamt upptag subkutant, vilket resulterar i jämn dygnsprofil av plasmainsulin utan markanta stegringar.

En annan ny, löslig långverkande insulinanalog, Lys B29-tetradekanoyl des (B30) humaninsulin, utvecklas av Novo Nordisk. Analogen syntetiseras genom acylering av aminosyran lysin i position B29 med fettsyran tetradekansyra. Analogens förlängda verkan även efter intravenös injektion eller infusion tillskrivs dess höga affinitet till fettsyra-bindande grupper i plasmaalbumin. I experimentella studier har denna analog visats ha längre verkningsduration och jämnare blodglukossänkande effekt än konventionellt NPH-insulin. Även Lilly utvecklar en fettsyraacylerad insulinanalog, W99-S32, med förlängd duration.

Typ 2-diabetes är en sjukdom som är heterogen från klinisk och genetisk synpunkt. Den genererade kunskapen om

ANNONS

patogenetiska mekanismer bakom glukosintoleransen har resulterat i utvecklingen av nya farmaka med multipla effekter på glukoshomeostasen. Såväl dessa läkemedel som nya insulinanaloger kommer förhoppningsvis att avsevärt förbättra behandlingen av typ 2-diabetes inom en nära framtid.

Referenser

1. Efendic S, Östenson CG. Hormonal responses and future treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1993; 234: 127-38.
2. Szecowka J, Sandberg E, Efendic S. The interaction of vasoactive intestinal polypeptide (VIP), glucose and arginine on the secretion of insulin, glucagon and somatostatin in the perfused rat pancreas. *Diabetologia* 1980; 19: 137-42.
3. Szecowka J, Lins PE, Efendic S. Effects of cholecystokinin, gastric inhibitory polypeptide, and secretin on insulin and glucagon secretion in rats. *Endocrinology* 1982; 110: 1268-72.
4. Gutniak M, Ørskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1316-22.
5. Creutzfeldt W, Ebert RF. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985; 28: 565-73.
6. Fehman HC, Göke R, Göke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995; 16: 390-410.
7. Gutniak M, Juntti-Berggren L, Hellström PM, Guenifi A, Holst JJ, Efendic S. Glucagon-like peptide-1 enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas. *Diabetes Care* 1996; 19: 857-63.
8. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalization of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 205-11.
9. Berggren-Juntti L, Pigon J, Karpe F, Hamsten A, Gutniak M, Vignati L et al. The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1200-6.
10. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 987-93.
11. Ratner R, Levetan C, Schoenfeld S, Organ K, Kolterman OG. Pramlintide therapy in the treatment of insulin-requiring type 2 diabetes: Results of a 1-year placebo-controlled trial [abstract]. *Diabetes* 47 suppl 1: 341.
12. Clauson P, Karlander S, Steen L, Efendic S. Day-time glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulfonylurea failure: a one year follow-up. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 471-7.
13. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter

Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249-55.

14. Ebeling P, Jansson PA, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Koivisto VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1287-9.
15. Scrip Reports. *Diabetes: Therapeutic advances and market opportunities*. London: PJB Publications Ltd, 1998: 103-4.

Summary

Gastrointestinal peptides among new agents for the treatment of type II diabetes

Suad Efendic

Läkartidningen 1999; 96: 888-92

The pharmacological arsenal available today for the treatment of type II diabetes is often insufficient to allow optimal control of the disease. Each agent corrects only one or a few of the multiple defects that characterise type II diabetes. Currently, new drugs are under development that target several of the clinical abnormalities. These agents include the gastrointestinal peptides, glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) and amylin, and their analogues. New rapid- and long-acting insulin analogues will also constitute interesting treatment alternatives.

Correspondence: Professor Suad Efendic, Dept of Endocrinology and Diabetology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

TILLVÄXT



FAKTORER

Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11-50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....
Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
» Tillväxtfaktorer »

Telefax: 08-20 76 19