

# Antidiabetic Drugs

Dr. Shadi HOMSI

29/ 08/ 2016

## Characteristics of Available Insulin Preparations

➤ Commercial insulin preparations differ in a number of ways, including differences in the recombinant DNA production techniques, amino acid sequence, concentration, solubility, and the time of onset and duration of their biologic action.

## خواص مستحضرات الأنسولين المتوافرة

❖ تختلف المستحضرات التجارية للأنسولين بعدة اختلافات منها تقنيات اصطناع الدنا المؤشب، تسلسل الحموض الأمينية، التركيز، الانحلالية، زمن بدء التأثير وفترة التأثير الحيوي.

## Principal Types and Duration of Action of Insulin Preparations

➤ Four principal types of insulins are available:

- (1) rapid-acting, with very fast onset and short duration;
- (2) short-acting, with rapid onset of action;
- (3) intermediate-acting;
- (4) long-acting, with slow onset of action.

❖ تتوافر أربعة أنماط رئيسية من الأنسولين:

- 1- سريع التأثير ( مع بدء تأثير سريع جدا، وفترة تأثير قصيرة)
- 2- قصير فترة التأثير ( مع بدء تأثير سريع )
- 3- متوسط فترة التأثير
- 4- طويل فترة التأثير (مع بدء تأثير بطيء)

❖ الأنسولينات سريعة التأثير وقصيرة فترة التأثير تكون بشكل محاليل رائقة في وسط معتدل الحموضة، وتحتوي كميات صغيرة من الزنك لتحسين ثباتيتها والعمر على الرف.

❖ الأنسولينات التجارية الأخرى تم تعديلها للحصول على التأثير المطول، وتكون (باستثناء أنسولين الغلارجين) موزعة في معلقات عكرة في وسط حموضته معتدلة مع إما البروتامين في وقاء فوسفات (NPH insulin) أو مع تراكيز مختلفة من الزنك في وقاء أسيتات (ultralente and lente insulins).  
❖ أنسولين الغلارجين هو الوحيد المنحل من بين الأنسولينات مطولة التأثير.

## Principal Types and Duration of Action of Insulin Preparations

❖ الهدف من المعالجة بالأنسولين تحت الجلد هو استبدال مستويات الأنسولين الأساسية (خلال الليل، الصيام، بين الوجبات) وبعد الوجبات.

❖ البروتوكولات العلاجية عادة ما تعتمد على الأنسولينات متوسطة ومطولة فترة التأثير لتأمين مستويات الأنسولين الأساسية في حين تعتمد على الأنسولينات سريعة التأثير و قصيرة فترة التأثير لتعويض المتطلبات من الأنسولين بعد الوجبات كجرعات إضافية لتصحيح مستويات السكر العالية في الدم.

❖ الضبط المحكم يحاول الحصول على مستويات سكر الدم قريبة من الطبيعية خلال اليوم مع تقليل خطر حصول هبوط سكر الدم.

❖ أنظمة الأنسولين الأكثر تعقيدا توصل الأنسولين سريع التأثير عبر أجهزة تسريب مستمر للأنسولين تحت الجلد، في حين هناك أنظمة مكثفة بديلة تستعمل الأنسولين متوسط أو مطول فترة التأثير مع جرعات متعددة من الأنسولينات سريعة التأثير و قصيرة فترة التأثير .

❖ العلاج الحالي يعتمد على إعطاء حقن من مزيج من الأنسولينات سريعة التأثير أو قصيرة فترة التأثير مع الأنسولين متوسط أو مطول فترة التأثير.

## Preparation Species Source Concentration

### **Rapid-acting insulins**

Insulin lispro, Humalog (Lilly) Human analog U100  
Insulin Aspart, Novolog (Novo Nordisk) Human analog U100

### **Short-acting insulins**

Regular (Novo Nordisk) Human U100  
Regular Humulin (Lilly) Human U100, U500  
Velosulin BR (Novo Nordisk) Human U100

### **Intermediate-acting insulins**

Lente Humulin (Lilly) Human U100  
Lente (Novo Nordisk) Human U100  
NPH Humulin (Lilly) Human U100  
NPH (Novo Nordisk) Human U100

### **Premixed insulins (% NPH, % regular)**

Novolin 70/30 (Novo Nordisk) Human U100  
Humulin 70/30 and 50/50 (Lilly) Human U100

### **Premixed (% NP-analog, % rapid acting analog) Human analog U100**

50/50 NPL, Lispro (Lilly) Human analog U100  
75/25 NPL, Lispro (Lilly) Human analog U100  
70/30 NPA, Aspart (NovoNordisk) Human analog U100

### **Long-acting insulins**

Ultralente Humulin U (Lilly) Human U100  
Insulin glargine-lantus (Aventis/Hoechst Marion Roussel) Human U100

## **Rapid-Acting Insulin**

- Two rapid-acting insulin analogs are commercially available: **insulin lispro and insulin aspart**.
- The rapid-acting insulins permit more physiologic prandial insulin replacement because their rapid onset and early peak action more closely mimics normal endogenous prandial insulin secretion than does regular insulin, and they have the additional benefit of allowing insulin to be taken immediately before the meal without sacrificing glucose control.
- Their duration of action is rarely more than 3–5 hours, which decreases the risk of late postmeal hypoglycemia.
- They have the lowest variability of absorption of all available insulin formulations.

- ❖ هناك نمطين من الأنسولين سريع التأثير (مشابهات الأنسولين) متوافرين تجاريا هما: انسولين ليزبرو وأنسولين أسبارت.
- ❖ تسمح الأنسولينات سريعة التأثير بمعاوضة مستويات الأنسولين الفيزيولوجية بعد الوجبات لأن بدء تأثيرها السريع وقمة تأثيرها المبكرة تحاكي بشكل كبير إفراز الأنسولين الداخلي بعد الوجبات أكثر منما يفعله الأنسولين النظامي، كما أن له بالسماح بأخذ الأنسولين مباشرة قبل الوجبات دون التضحية بضبط مستويات الجلوكوز.
- ❖ فترة تأثيرها لا تتعدى 3-5 ساعات، مما يخفض من خطر حصول هبوط سكر متأخر بعد الوجبة.
- ❖ تعتبر أقل مركبات الأنسولين المتوافرة تنوعا من حيث الامتصاص (لا يختلف امتصاصها كثيرا حسب المريض).

- Insulin lispro and aspart, when injected subcutaneously quickly dissociate into monomers and are rapidly absorbed with onset of action within (5–15 min for Insulin lispro, 10–20 min for Insulin aspart ) and reaching peak activity as early as 1 hour.
- Although not specifically approved for use in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps, when used in these devices or in intensive insulin regimens, insulin lispro is associated with significantly improved glycemic control compared with regular insulin, without increased incidence of hypoglycemia.
- Insulin aspart is approved for subcutaneous administration by injection as well as through CSII devices.

❖ انسولين ليزبرو وأنسولين أسبارت تتفكك بسرعة بعد الحقن تحت الجلد إلى وحيدات وتمتص بسرعة مع بدء تأثير خلال ( 5–15 min for Insulin lispro, 10–20 min for Insulin aspart ) وتصل لقمة التأثير بعد ساعة من الإعطاء.

❖ Insulin aspart مرخص للاستعمال في مضخات الأنسولين والحقن تحت الجلد.

### Short-Acting Insulin

- ❖ الأنسولين النظامي هو أنسولين قصير فترة التأثير، منحل، حاوي على الزنك المبلور، مصنع وفق تقنيات تأشيب الدنا لإنتاج جزيئات مطابقة للأنسولين البشري.
- ❖ يبدأ تأثيره خلال 30 دقيقة وقمة تأثيره تنرواح بين 2-3 ساعات بعد الحقن تحت الجلد وعادة تستمر التأثير حوالي 5-8 ساعات.
- ❖ بالتراكيز المرتفعة من الأنسولين النظامي، ترتص جزيئاته على بعضها لتشكل ثنائيات تثبت حول شوارد الزنك لتشكل جزيئات سداسية. هذه الطبيعة تسبب تأخير بدء التأثير و إطالة الزمن اللازم لقمة التأثير.
- ❖ بما أن هذا الأنسولين سيتمدد بالسوائل الخلالية سينخفض تركيزه وبالتالي ستتفكك الجزيئات السداسية إلى أحادية مباشرة.
- ❖ الأنسولين النظامي مفيد بشكل خاص بالإعطاء الوريدي لعلاج حالة الحمض الكيتوني (الخلوني) السكري، وعند تغير المتطلبات من الأنسولين بشكل سريع (بعد الجراحة أو خلال الأزمات الحادة).

## Intermediate-Acting and Long-Acting Insulins

### NPH (Neutral Protamine Hagedorn, or Isophane) Insulin

- NPH insulin is an intermediate-acting insulin wherein absorption and the onset of action is delayed by combining appropriate amounts of insulin and protamine (arginine-rich peptides) so that neither is present in an uncomplexed form ("isophane").
- After subcutaneous injection, proteolytic tissue enzymes degrade the protamine to permit absorption of insulin.
- it is usually mixed with regular, lispro, or aspart insulin and given two to four times daily for insulin replacement in patients with type 1 diabetes.

❖ أنسولين NPH ("isophane") هو أنسولين متوسط فترة التأثير بحيث يتأخر امتصاصه وبدء تأثيره بسبب مزج كميات مناسبة من الأنسولين مع البروتامين (ببتيدات غنية بالأرجنين) بحيث لا يتواجد بشكل غير معقد. ❖ بعد الحقن تحت الجلد تقوم الأنزيمات المحللة للبروتينات في الأنسجة بتحطيم البروتامين مما يسمح بامتصاص الأنسولين.

❖ عادة ما تمزج مع الأنسولين النظامي أو ليزبرو أو أسبارت ويعطى مرتين إلى أربع مرات يوميا لمعاوضة الأنسولين لدى مرضى السكري من النمط الأول.

## Ultralente Insulin

- There has recently been a resurgence in the use of ultralente insulin, in combination with multiple injections of rapid-acting insulin, as a means of attempting optimal control in patients with type 1 diabetes.
- This is needed in patients with type 1 diabetes to achieve basal insulin levels throughout the 24 hours that are more comparable to those achieved in normal subjects by basal endogenous secretion or by the overnight infusion rate programmed into insulin pumps.

❖ حديثاً تمت العودة لإعطاء الأنسولينات البطيئة جدا بالمشاركة مع حقن متعددة من الأنسولين السريع للحصول على ضبط مثالي لسكر الدم لدى مرضى السكري من النمط الأول. ❖ يحتاج لها المريض لتأمين مستويات الأنسولين الأساسية خلال الـ 24 ساعة بحيث يمكن مقارنتها مع الإفراز الطبيعي لدى الأصحاء .

## Insulin Glargine

- Insulin glargine is a soluble, "peakless" (ie, having a broad plasma concentration plateau), ultralong- acting insulin analog.
- This product was designed to provide reproducible, convenient, background insulin replacement.
- An analog that is soluble in solution but precipitates in the more neutral body pH after subcutaneous injection.
- Individual insulin molecules slowly dissolve away from the crystalline depot and provide a low, continuous level of circulating insulin.
- Insulin glargine has a slow onset of action (1–1.5 hours) and achieves a maximum effect after 4–5 hours, which is maintained for 11–24 hours or longer.
- Glargine is usually given once daily, although some very insulin-sensitive individuals will benefit from split (twice a day) dosing.

❖ أنسولين غلارجين هو مشابه للأنسولين مطول التأثير منحل و لا يوجد له قمة تأثير.

❖ هذا النمط من مشابهاة الأنسولين منحل في المحلول لكنه يترسب في حموضة الجسم الأكثر اعتدالا بعد الحقن تحت الجلد.

❖ تتحلل الجزيئات المفردة منه ببطء من الجزيئات المبلورة بحيث تؤمن مستوى منخفض ومستمر من الأنسولين في الدوران.

❖ يمتلك بدء تأثير بطيء و يبلغ التأثير الأعظمي بعد 4-5 ساعات ويستمر التأثير لحوالي 11-24 ساعة أو أكثر.

❖ يعطى عادة لمرة واحدة يوميا.

## Mixtures of Insulins

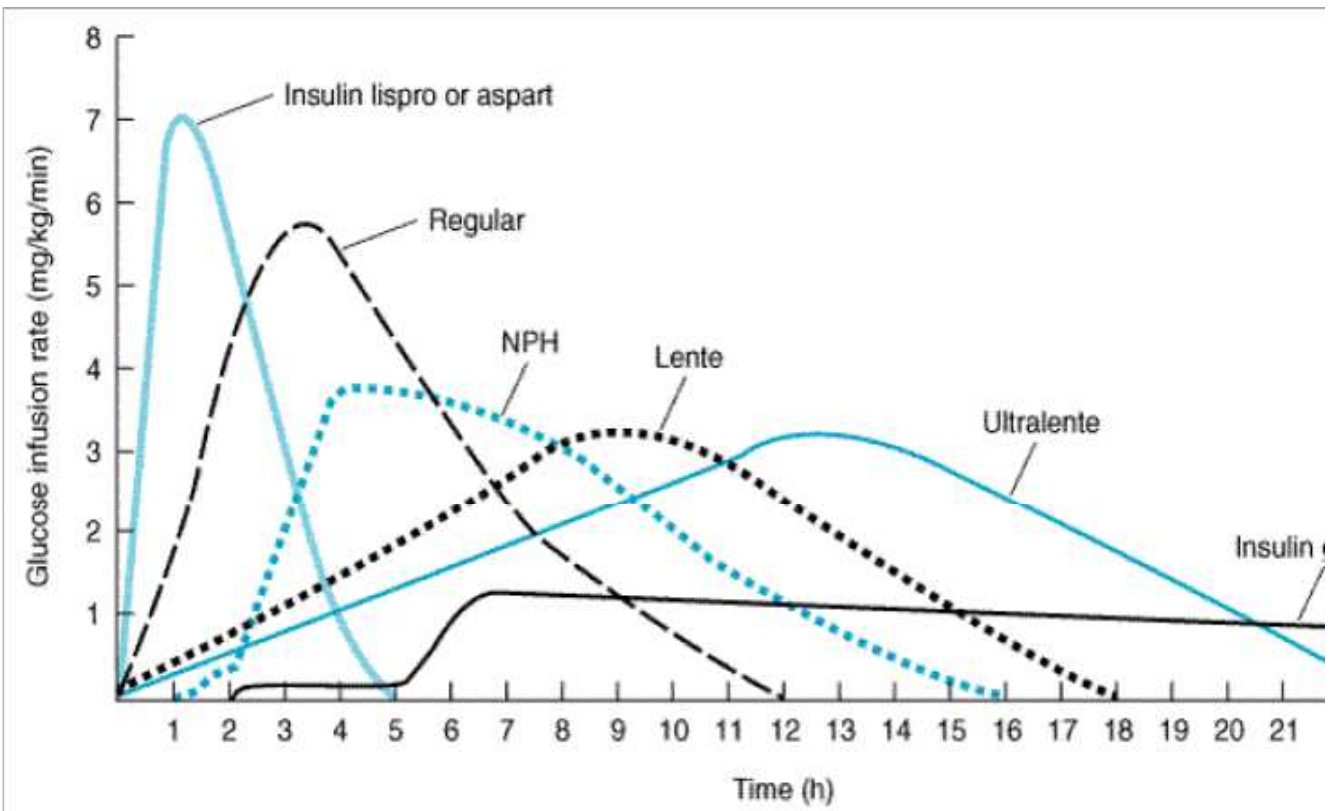
- Since intermediate-acting insulins require several hours to reach adequate therapeutic levels, their use in type 1 diabetic patients requires supplements of lispro, aspart, or regular insulin before meals. For convenience, these are often mixed together in the same syringe before injection.
- Insulin lispro and aspart can be acutely mixed (ie, just before injection) with either NPH, lente, or ultralente insulin without affecting their rapid absorption.
- Insulin glargine must be given as a separate injection. It is not miscible acutely or in a premixed preparation with any other insulin formulation.

❖ بما أن الأنسولين متوسط فترة التأثير يحتاج لعدة ساعات ليصل إلى المستويات العلاجية المناسبة، فإن استعمالها

لدى مرضى السكري من النمط الأول يتطلب مزجه مع أنسولين ليزبرو أو أسبارت أو أنسولين نظامي في نفس المحقن قبل الحقن.

❖ يمكن مزج أنسولين ليزبرو أو أسبارت مباشرة مع NPH, lente, or ultralente insulin من دون أن تتأثر سرعة امتصاصها.

❖ يجب إعطاء أنسولين غلارجين بحقن منفصل. ولا يمكن مزجه مع غيره من الأنسولين أو استعماله في مستحضرات ممزوجة مسبقا.



Extent and duration of action of various types of insulin as indicated by the glucose infusion rates (mg/kg/min) required to maintain a constant glucose concentration. The durations of action shown are typical of an average dose of 0.2–0.3 U/kg; with the exception of insulin lispro and insulin aspart, duration increases considerably when dosage is increased.

## Complications of Insulin Therapy

### Hypoglycemia

- Hypoglycemic reactions are the most common complication of insulin therapy.
- They may result from a delay in taking a meal, inadequate carbohydrate consumed, unusual physical exertion, or a dose of insulin that is too large for immediate needs.
- Rapid development of hypoglycemia in individuals with intact hypoglycemic awareness causes signs of autonomic hyperactivity, both sympathetic (tachycardia, palpitations, sweating) and parasympathetic (nausea, hunger) and may progress to convulsions and coma if untreated.
- In patients with persistent, untreated hypoglycemia, the manifestations of insulin excess may develop - confusion, weakness, bizarre behavior, coma, seizures- at which point they may not be able to procure or safely swallow glucose-containing foods.

❖ هبوط سكر الدم يعد أكثر اختلاطات المعالجة بالانسولين شيوعاً.

❖ يمكن أن ينجم عن تأخير تناول الوجبة، تناول كميات غير كافية من السكريات، القيام بجهد فيزيائي غير اعتيادي، أو أخذ جرعة أنسولين أعلى بكثير من الحاجة.

❖ يحدث تطور سريع لهبوط السكر بحيث يسبب أعراض مثل فرط النشاط الودي (تسرع قلب، تعرق، ..) ونظير ودي (غثيان وجوع، ..) ويمكن أن يتطور إلى اختلاجات وغيوبة في حال لم تتم معالجته.

❖ يمكن أن تتطور المظاهر السريرية لدى الأشخاص غير المعالجين من هبوط السكر المستمر إلى ارتباك، ضعف، سلوك غريب، غيبوبة، تشنجات، وفي هذه المرحلة لن يكون من الممكن علاجه بتناول أطعمة غنية بالسكر.

## Treatment of Hypoglycemia

- All of the manifestations of hypoglycemia are relieved by glucose administration.
- To expedite absorption, simple sugar or glucose should be given, preferably in a liquid form.
- To treat mild hypoglycemia in a patient who is conscious and able to swallow, orange juice, glucose gel, or any sugar-containing beverage or food may be given.
- If more severe hypoglycemia has produced unconsciousness, the treatment of choice is to give 20–50 mL of 50% glucose solution by intravenous infusion over a period of 2–3 minutes.
- If intravenous therapy is not available, 1 mg of glucagon injected either s.c. or i.m. will usually restore consciousness within 15 minutes to permit ingestion of sugar.
- In general, oral feeding is contraindicated in unconscious patients.
- Emergency medical services should be called for all episodes of severely impaired consciousness.

### ❖ علاج هبوط سكر الدم:

- ❖ كل الأعراض من الممكن أن تزول بإعطاء السكر. لإحداث الامتصاص يجب إعطاء السكر ويفضل بشكل محلول سكري.
- ❖ لعلاج هبوط السكر الأكثر شدة والذي يكون معه المريض فاقدًا للوعي، الخيار العلاجي الأمثل هو إعطاء (20–50 mL) من محلول الجلوكوز 50% بالتسريب الوريدي لفترة 2-3 دقائق.
- ❖ في حال عدم توفر العلاج الوريدي يعطى المريض 1 ملغ من الجلوكاغون حقنًا تحت الجلد أو بالحقن العضلي بحيث يستعيد وعيه خلال 15 دقيقة حينها يمكن أن يتناول محلول سكري. (لا تعطى التغذية الفموية لشخص فاقد الوعي).

## Immunopathology of Insulin Therapy

- There are two major types of immune disorders in these patients:

### o Insulin Allergy

- an immediate type hypersensitivity, is a rare condition in which local or systemic urticaria results from histamine release from tissue mast cells sensitized by anti-insulin IgE antibodies.
- In severe cases, anaphylaxis results.
- Because sensitivity is often to noninsulin protein contaminants, the highly purified and human insulins have markedly reduced the incidence of insulin allergy, especially local reactions.

### o Immune Insulin Resistance

- A low titer of circulating IgG anti-insulin antibodies that neutralize the action of insulin to a negligible extent develops in most insulin-treated patients.

- ❖ هناك نمطين رئيسيين من الاضطرابات المناعية لدى المرضى المعالجين بالانسولين:
- ❖ - الحساسية من الأنسولين: هو من نمط فرط التحسس المباشر. نادر الحدوث حيث يحدث تحسس جلدي أو جهازي نتيجة تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة المتحسسة لوجود أضداد anti-insulin IgE.
- ❖ يمكن أن تؤدي الحالات الشديدة إلى تفاعلات تأقية.
- ❖ - المقاومة المناعية للأنسولين: تركيز قليل من أضداد الأنسولين من نمط الجائلة في الدم يمكنها أن تعدل تأثيرات الأنسولين إلى مستويات قليلة، يمكن أن تتطور لدى أغلب المرضى المعالجين بالانسولين.



## Lipodystrophy at Injection Sites

- Injection of older insulin preparations sometimes led to atrophy of subcutaneous fatty tissue at the site of injection.
- This type of immune complication is almost never seen since the development of human insulin preparations of neutral pH.
- [Hypertrophy of subcutaneous fatty tissue](#) remains a problem, even with the purified insulins, if injected repeatedly at the same site.
- However, this may be corrected by avoidance of that specific injection site.

### الضمور الشحمي في مواقع الحقن:

في بعض الأحيان يؤدي حقن المستحضرات القديمة من الأنسولين إلى ضمور في النسيج الشحمي تحت الجلد في مواقع الحقن.

### فرط التنسج في النسيج الشحمي تحت الجلد:

يبقى مشكلة حتى مع الأنسولين المنقى عند حقنه المتكرر في نفس الموقع.