



Uses of insulin in diabetes

Objectives:

- **Define** diabetes and mention different types of diabetes
- **Differentiate** between difference in treating type I and type II diabetes.
- **Understand** mechanism of action, secretion, and actions of insulin.
- **Describe** different types of insulin analogues
- Be able to **recognize** the difference in pharmacokinetic profile between different types of insulin analogues.
- **Know uses** of different insulin analogues

Done by:

- Asrar batarfi, Lama Al Zamil, Dalal Alhuzaimi, Aya Ghanim, Johara Almalki, Raghad Alnafisah, Atheer Alnashwan
- **Revised by:** Raghad Alnafisah, Qusay Ajlan, Khalid Aburas, Atheer Alnashwan

Editing file

Revised by
خولة العماري & هشام الغنيم

Drug's name | **Doctors' notes** | **Important** | **Extra**

« لو أن الناس كلما استصعبوا أمرًا تركوه؛ ما قام للناس دنيا ولا دين! »

Mind Map

Treatment of diabetes

Type I Diabetes

Type II Diabetes

Human Insulin analogues

oral hypoglycemic drugs

Ultra-short acting insulins (Lispro, aspart & glulisine)

Short acting insulins (Regular insulin (Humulin R, Novolin R))

Intermediate acting insulins (Isophane (NPH) & Lente (Humulin L, Novolin L))

Long acting insulins (Insulin glargine (lantus) & Insulin detemir (Levemir))

To Understand Better | Diabetes mellitus

DM is a **chronic metabolic disorder** characterized by high blood glucose level caused by relative or absolute deficiency of insulin.

Complications of diabetes:

Cardiovascular problems (Micro- and macro-vascular disease, Renal failure (**nephropathy**), Blindness (**retinopathy**), Neuropathy, & risk of foot amputation.

Fasting plasma glucose (No food for 8 hours)

Normal
<100 mg/dl
(5.6 mmol/l)

Prediabetes
=100-125 mg/dl
(5.6-6.9 mmol/L)

Diabetes
>126 mg/dl
(7 mmol/L)

200 mg/dl (11.1 mmol/L) 2h after a meal

Types of diabetes

Type I diabetes

due to autoimmune or viral diseases

Type II diabetes

due to genetic susceptibility and other factors (age, obesity)

Characteristic	Type I	Type II
Onset (Age)	Usually during childhood or puberty	Usually over age 35 - 40
Type of onset	Abrupt	Gradual
Prevalence	10-20%	80-90 %
Genetic predisposition	Moderate	Very strong
Defects	β -cells are destroyed	β -cells produce inadequate quantity of insulin
Endogenous insulin	- Absent - absolute deficiency of insulin secretion	Present (not enough)
Insulin resistance	absent	Present (in peripheral tissues)
Nutritional status	Usually thin	Usually obese (Obesity is an important factor)
Ketosis	Frequent	Usually absent
Clinical symptoms	Polydipsia, polyphagia, polyuria, weight loss	Often asymptomatic
Related lipid abnormalities	Hypercholesterolemia frequent	Cholesterol & triglycerides often elevated
Treatment	Insulin injection	Oral hypoglycemic drugs

Insulin

Receptors	<ul style="list-style-type: none"> Present on cell membranes of most tissues. Mainly in liver, muscle and adipose tissue. 	<ul style="list-style-type: none"> Tyrosine kinase receptors.
Mech. of action (physiological)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Carbohydrate Metabolism: <ul style="list-style-type: none"> ↑ glucose uptake & utilization by peripheral tissues ↑ Glycogen synthesis (glycogen synthase) ↑ Conversion of carbohydrate to fats. ▪ ↓ Gluconeogenesis. ▪ ↓ Glycogenolysis (liver) يقلل عملية تكسير (الجليكوجين) عشان ما يدينيش جلوكوز ▪ ↑ Glycolysis (muscle). يزيد عملية تكسير (الجلوكوز) داخل الخلايا عشان نستفيد من الجلوكوز ويقل مستوى الجلوكوز في الدم ❖ Fat Metabolism: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liver: <ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipogenesis. ↓ Lipolysis → by decreasing the activity of lipase enzyme → inhibit the production of FFA → Inhibits conversion of fatty acids to keto acids. ▪ Adipose Tissue: <ul style="list-style-type: none"> ↑ Triglycerides storage. ↑ Fatty acids synthesis. ↓ Lipolysis. <p><small>وهنا المشكلة اللي بتصير عند مرضى السكر 1، لأن ما عندهم إنسولين يسوي هذي العملية، تتكون عندهم الكيتون بروتين فممكن يبخس في الكوما بسبب ketoacidosis</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Protein Metabolism: (anabolic effect) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liver: <ul style="list-style-type: none"> ↓ protein catabolism. ▪ Muscle: <ul style="list-style-type: none"> ↑ amino acids uptake. ↑ protein synthesis. ↑ glycogen synthesis (glycogenesis). ❖ Potassium: <ul style="list-style-type: none"> ↑ potassium uptake into cells. <p><small>- دي وسيلة لو أنا عندي مريض عنده hyperkalemia أعطيه الإنسولين عشان يدخل البوتاسيوم للخلايا. - من هنا نعرف إن الشخص المصاب بالسكر وفي حالة الطوارئ خصوصاً في diabetic ketoacidosis يصير عنده electrolyte imbalance واحد من أسبابه إنه ما عنده إنسولين يدخل البوتاسيوم للخلايا</small></p>
Exogenous Sources	<ul style="list-style-type: none"> • Beef Insulin: من البقر Differs from human insulin by 3 amino acids (antigenic). • Porcine Insulin: من الخنزير Differs by one amino acid (antigenic). 	<p><small>في هذي الحالة فيه خطر إنه يصير فيه hypersensitivity لأن الإنسولين جاي من مكوّن حيواني مختلف تركيب الإنسولين حقه عننا، لكنه يقدر يعطي human insulin effect</small></p>
Analogues	<ul style="list-style-type: none"> • Prepared by recombinant DNA techniques. • Less immunogenic → no antigenicity, bc it is not extracted from animal + extracted from human gene • Modifications of <u>amino acid sequence</u> of human insulin can change pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism & excretion) → 	<p><small>Insulin Synthesis by recombinant DNA techniques 28 secs (very helpful)</small></p> <p><small>من هالتقنية طلعموا بفيلدتين: صنعوا واحد مطابق لإنسولين الإنسان + قترخوا biological activity (P.D) يعلون على خصائصه بدون تأثير على</small></p>
P.K of exo analogues	<ul style="list-style-type: none"> • Can not be given orally → bc it is degraded in the gastrointestinal tract if taken orally. • Insulin syringes (S.C. in arms, abdomen, thighs) → we advise th pts to change the site of injection. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Portable pin injector (pre-filled). Pic ▪ Continuous S.C. infusion (insulin pump). Pic <u>Its advantages:</u> <ul style="list-style-type: none"> - More convenient. - Eliminate multiple daily injection. - Programmed to deliver basal rate of insulin → <p><small>Basal rate يعني التركيز اللي طبيعي موجود في جسمنا بدون ما ناكل شيء يحفز الإنسولين، الإنسولين بمب توفر هالخاصية وهذي من المميزات حقه، لكن عنده مشكلة مع الشخص المتلخبط نظامه الغذائي، لو مثلاً he skipped one meal أو سؤى رياضة قوية، هنا عنده خطر يجيه hypoglycemia لأن الإنسولين جالس يطلع بدون control من الجسم.. عادةً يستخدمونها مع الأطفال ولازم يكون مراقب من قبل الأم.</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenously (in a hyperglycemic emergency) → in ketoacidosis • Under Clinical Trials: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhaled aerosols, transdermal, intranasal → but until now what is known for us? <p>Insulin is given S.C only, unless we have emergency situation.</p>
Degradation	<ul style="list-style-type: none"> • Physiological, insulin is secreted biphasic: Initial & Delayed → they want to mimic its action in treatment of diabetic pt. Pic explain 1. Basal level of endogenous insulin is 5-15 µU/ml. 2. Half life of circulating insulin is 3-5 min → in endogenous & exogenous insulin. 3. 60% liver & 40% kidney (endogenous insulin) 4. 60% kidney & 40% liver (exogenous insulin) 	<p><small>الهدف لايف ما يزيد عن ١٠. By insulin protease, which is found mainly in the liver and kidney.</small></p>

Types of Insulin preparation differ according to:

Differ in **pharmacokinetic properties** mainly:

Rate of Absorption
(Onset of Action)

Duration of Action

These variations are due to:

1

- Change of amino acid sequence.

2

- **Size and composition of insulin crystal preparations** (monomers-1 particle-, dimers-2particles-, hexamers-6 particles-) →
- Mono → faster action & shorter T1/2
- Hexamers → delayed action & longer T1/2

يعني هم مو بس غيروا AA sequence إنما غيروا شكله وحجمه عشان يتوافق مع الP.K اللى بيونها

Types of insulin preparations (Insulin Analogues):

A- Ultra-short (Rapid)	B- Short	C- Intermediate	D- Long
<ul style="list-style-type: none"> ○ Lispro ○ Aspart 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Regular insulin (insulin-R) R:regular. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ NPH (Isophane) ○ Lente 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Glargine ○ Detemir
<p>Very fast onset of action and short duration Called Fast acting</p>	<p>Fast onset of action and short duration</p>	<p>Slow onset, intermediate duration of action</p>	<p>Slow onset and long duration of action</p>

بشكل عام، لو أنا قلت ال duration of action سريع هذا يعني إنه الهاف لايف قصير ولو قلت ال duration of action بطيء، هذا يعني إنه الهاف لايف طويل

Note: When rapid-acting insulins (e.g., **lispro**, **aspart**) are mixed with another insulin, the preparation should be used immediately.

*All Insulin analogues are human insulin.

Types of insulin preparations

Drug	A- Ultra-short (rapid) acting insulin	B- Short-acting (Regular) insulins
		Lispro, Aspart, Glulisine
Physical characteristics	Clear -can be injected I.V.- solution at neutral pH → the same pH in blood 7.3-7.5	Clear solution at neutral pH + Soluble crystalline <u>zinc</u> insulin → يعني هو إنسولين وانحط معه زنك --> كبير حجمه --> يطول الـ duration
Chemistry	Monomeric analogue → Mono=easily absorbed (Do not aggregate or form dimers or hexamers) → they are soluble in solution & clear → so upon injection it will produce its effect fast. لو أنا معزومة ومعني شخص ديابتك، مش عايزة أأخر الناس معاه عشان هو عايز يأخذ الحقنة ويبتدي يأكل، فلو عطيتاه الـ regular insulin بيستتوا نص ساعة عشان يبدأ يأكل، فأفضل يأخذ ultra short ويس بيستتي ٥ د ويبتدي يأكل. AA difference in aspart : replacement of Pro by Asp.	Hexameric analogue onset & duration فيزيد زاد الحجم،
Route and time of admin	S.C. (5 -15 min) before meal I.V. in emergency	S.C. (30 – 45 min) before meal I.V. in emergency
Onset	5 – 15 min (S.C)	30 – 45 min (S.C)
Peak level	30 – 90 min	2 – 4 hrs.
Duration	3 – 5 hrs. (Shorter) ما يزيد عن 5س (دائما أشوف الرقم الأخير مو الأول)	6 – 8 hrs. (Longer) ما يزيد عن 8س
Usual admin	2 – 3 times/day	2 – 3 times / day
	لازم نفهم إنه short acting ما ينعطون إلا قبل الأكل، لأن تأثيرهم سريع وهو اللي أحتاجه عند الأكل لأن بيرتفع مستوى السكر أكثر مع الأكل.. عشان كذا سؤال كم مرة أعطيهم في اليوم؟ يعتمد على عدد الوجبات حقتهم، فلو ياكلون ٣ وجبات في اليوم، أعطيهم ٣ مرات، مرة قبل كل وجبة.. طيب لو في يوم من الأيام قرر ما يأكل وجبة الغداء، أعطيته بعد؟ لا طبعًا! دامه ماراح ياكل الوجبة يعني ما أعطيته الدواء عشان ما يصير عنده hypoglycemia	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> Control of postprandial* hyperglycemia (S.C)→ because they mimic the prandial mealtime insulin release. Emergency diabetic ketoacidosis (I.V) Preferred for external insulin pump (Lispro does <u>not</u> form hexamers) 	<ul style="list-style-type: none"> Control of postprandial hyperglycemia (S.C) Emergency diabetic ketoacidosis (I.V) Can be used in pregnancy لأنه مشابه لحد كبير للإنسولين بتاعنا، فيستخدموه في حالات الحمل. طبعًا لازم تعرفوا إن لو عندي diabetic women type II وتأخذ أدوية oral hypoglycemic to control her DM مجرد ما تحمل لازم تحوّل على Insulin، لأن الـ oral hypoglycemics have ADRs on fetus

* After eating.

Note:

- **Only** clear solutions can be given I.V.
- If meal is skipped, no injection is needed. other wise it will lead to hypoglycemia

Advantages of Insulin Lispro vs Regular Insulin. Insulin lispro has:

- **Rapid onset** of action (due to rapid absorption)
- Reduced risk of **postprandial hypoglycemia** and **hyperinsulinemia** (due to shorter duration of action, no more than 3-4 hrs regardless of dose).

يعني أنا لو أدبت الـ ultra short الصبح قبل الفطور، أكون متوقع إنه بعد ٥ ساعات ينتهي الإفكت بتاعها. لكن لو أدبت الـ regular الإفكت بتاعها يستمر up to 8hs فلو المريض ما أخذ وجبة الغداء مثلاً، ببدا يحس إن عنده hypoglycemia عشان تأثير الإنسولين لسه باقي.

C- Intermediate acting insulins

Drug	1- Isophane (NPH) insulin	
Mech. of action	<ul style="list-style-type: none"> ○ NPH, is a Neutral Protamine* Hagedorn** insulin in phosphate buffer. ○ NPH insulin is <u>combination of protamine & crystalline zinc insulin</u> (1:6 molecules). proteolysis release insulin. <p>* ماخذينه من protamine sulfate .. فاكرين الهيبارين؟ بروتامين كان الأنتي دوت حقه. ** بمعنى زي ال combination & complex عمل الإنسولين ومعه البروتامين</p> <p>العالم الي حط البروتامين على الإنسولين فصار الكريستالين زينك انسولين (الي هو الطبيعي) مرتبط بالشحنة الموجبة تبع البروتامين فصار الإنسولين مايعطي تأثيره مرة وحدة بصورة سريعة و قصيرة لا، صار يطلع <u>بالتدريج</u> ويعطي تأثير أطول لأنه مرتبط بالبروتامين فكان فيه شيء ماسكه وما يخليه يطلع (يعطي تأثير) إلا بالتدريج وبكميات قليلة عشان يحتفظ فيه لمدة أطول</p>	
P.K	<ul style="list-style-type: none"> ○ Turbid suspension at neutral pH → can't be given IV → cant be used in case of ER (diabetic ketoacidosis) ○ Given S.C. only, not i.v. intermediate & long acting are <u>not</u> given I.V ○ Can not be used in ketoacidosis or emergency. ○ Onset of action 1-2 h. ○ Peak serum level 5-7 h. ○ Duration of action 13-18 h 	
Insulin Mixtures	<p>طبعاً هذا المركب يحافظ على الإنسولين عندنا بمستواه الطبيعي الي نحتاجه في الوضع العادي، لكن لو زادت الحاجة للإنسولين مثل بعد الوجبات طبعاً ماراح يكفيننا الكمية الي تطلع منه تعتبر قليلة؛ فلزام يكون معاه شيء من الإنسولين السريع الي يطلع بصورة قصيرة وقوية وقت الوجبات. لذلك صنعوا خلطة رهيبه تجمع الاثنين بحيث يكون المريض عنده شيء يعوض وظيفة البنكرياس في الوقت العادي عنده مستوى الإنسولين مستمر ومستقر لفترة الوجبات عنده شيء بكمية كبيرة ولفترة قصيرة.</p> <p>في ال insulin mixture: الإنترميديت أبيه يغطي وظيفة الإنسولين لمدة ١٨ ساعة (يغطي ال basal rate) بس.. لكن لو جت وجبة الإفطار مثلاً، هل أحتاج أخذ انجكشن من الشورت أكتنق قبل الأكل؟ لا! لأنه من تركيبة هذا mixture موجود فيه short acting insulin</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Insulin mixtures: (= Intermediate + either w\ ultra-short or regular insulin) ○ NPH / regular insulin: نسبة ال NPH الموجودة في الدرق إلى نسبة ال Regular insulin .. short acting ما يحتاج تصوير جرعه كثيره، عشان كذا هو غالباً بصير ثلث النسبة الأصلية من الدرق الشركات طلعه بنسب مختلفة على أساس تتناسب مع حاجات المرضى المختلفة فيه نص بالنص وفيه NPH بنسب أعلى 75/25 , 70/30 , 50/50 ○ الاختصار يتغير على حسب المكونات (NPL= NPH / Lispro) (NPA= NPH / Aspart) ○ NPL & NPA have the same duration as NPH لأن أساساً هم متكونين منه ○ Have two peaks. منطقي لأنهم متكونين من شيتين ○ See next page for better understanding. 	
Drug	2- <u>L</u> ente insulin (Humulin <u>L</u> , Novolin <u>L</u>) (<u>L</u> onger)	
Characteristics	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mixture of: <ul style="list-style-type: none"> • 30% semilente insulin (amorphous-low degree of crystals- precipitate of zinc insulin in acetate buffer) • 70% ultralente insulin (poorly soluble crystal of zinc insulin) ○ Turbid suspension at neutral pH → bc it is turbid, we can't give it I.V. ○ Given S.C., not intravenously I.V. بشكل عام كل الإنترميديت واللونق أكتنق انسولين ما نعطي بال I.V. 	
P.K	<ul style="list-style-type: none"> ○ Delayed onset of action (1-3 h) ○ Peak serum level 4-8 h. ○ Duration of action 13-20 h. ○ Lente and NPH insulins are equivalent in activity. ○ Lente is not used in diabetic ketoacidosis or emergency. 	

كل الإنترميديت ال onset of action يبدأ بعد ساعة
وال duration of action ما يتعدى ١٨-٢٠ ساعة!

To Understand Better Prandial and basal insulin replacement

This slide has Prof.Hanan's notes & explanation

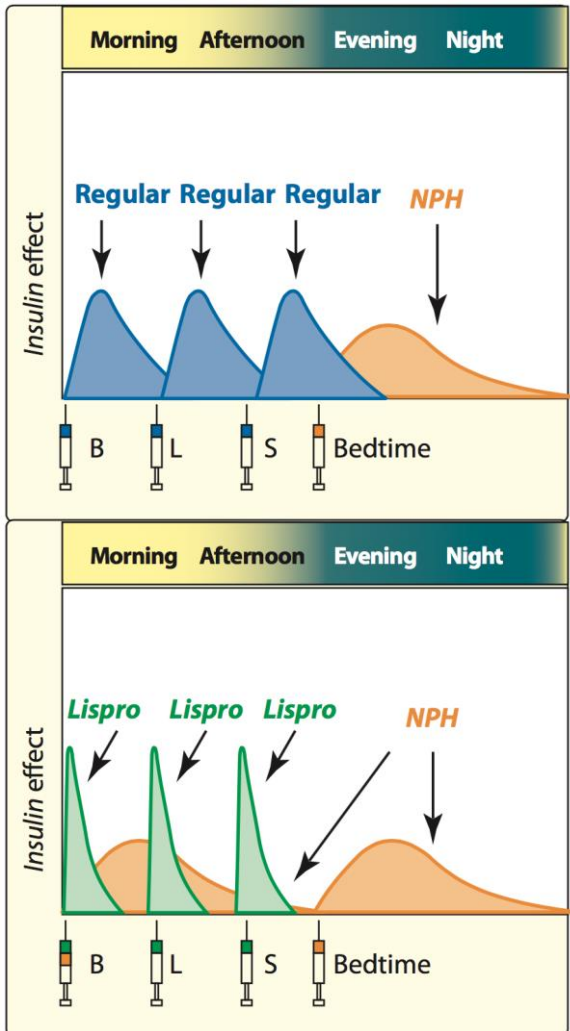


Figure 24.8

Examples of four regimens that provide both prandial and basal insulin replacement. B = breakfast; L = lunch; S = supper. NPH = neutral protamine Hagedorn.

الجرعات اللي عادةً ياخذونها مرضى السكر في اليوم زي ما نشوف في الصورة الأولى، إنه قبل كل وجبة ناخذ short acting insulin وفي هذي الحالة هم أعطوا regular insulin .. insulin ال regular غطى احتياج اليوم للإنسولين اللي نحتاجه بعد الوجبات.. طيب لما يجي وقت النوم، هل أعطي أيضاً short acting؟ لا طبعاً!!! لأن ارتفاع السكر وقت النوم مو مثل ارتفاعه بعد الوجبات.. ولأني ما أبي إفكت سريع وقوي للإنسولين فجأة في وقت النوم عشان ما يصير عندي hypoglycemia وأدخل في coma .. فأخذ بداله قبل النوم: insulin intermediate

طيب هنا في الصورة الثانية نشوف نفس الفكرة، لكنهم استبدلوا ال regular insulin بال ultra-short acting insulin .. وزى ما نعرف إن ultra-short يخلص تأثيره أسرع من regular .. فأنا أحتاج إنسولين يكون موجود ك basal level في وقت ما بين الوجبات.. فأضطر هنا إنني أخذ جرعتين من ال intermediate عشان يصير متحكم لي بمستوى السكر في الدم كامل اليوم، مو بس عند الوجبات أو وقت النوم مباشرة.. طيب ليه ما أخذنا جرعتين من ال intermediate مع ال regular؟ لأن انتهاء مفعول ال regular يطول أكثر من ال ultra-short

المحصلة من هالصورتين، إن ال intermediate ما يتوخذ أكثر من مرتين في اليوم إلا لو تطلب الأمر.

بعد شرحنا للجرعات اللي المفروض ياخذها مريض السكر، ما تحسون إنه صعب الالتزام ولازم كل شوي ينعطى injection وشغلة؟

ابتكروا دواء جديد، يجمع لنا بين ال intermediate & short acting insulin = insulin mixture وهذا الشيء بيريج المريض كثير! يصير ياخذه مرة أو مرتين في اليوم بس (ممكن يتغير عدد المرات حسب حالة المريض) بحيث إنه يحافظ له على ال basal level of insulin طوال اليوم، ومجرد ما يأكل وجبة، يصير فيه موجود ال short acting insulin يغطي احتياجه..

* فيه شيء لازم نعرفه، إن مريض السكر لازم يشيك على مستوى السكر عنده بشكل دوري، ما يحط كل اعتماده على الأدوية، فلو صار عنده ارتفاع كبير في مستوى السكر الأولى إنه يأخذ جرعة من الإنسولين، ولو صار عنده انخفاض كبير يعرف إنه أخذ جرعة أكبر من احتياجه من الإنسولين؛ فيخففها في نيك الحالة. (يعني تتغير الجرعات حسب نشاط وأكل المريض في نفس اليوم)

D- Long acting insulins

Insulin glargine (Lantus) , Insulin detemir (Levemir)

Drug	Insulin glargine (Lantus)
Mech. of action	<ul style="list-style-type: none">○ Clear solution BUT forms precipitate (hexamer) at <u>injection site</u>. عرفنا في الultra short & regular insulin انهم يعطون I.V. لأن من خصائصهم انهم clear solution.. بس في هذي الحالة ما أقدر أعطيهم I.V مع انهم clear! ليه؟ لأنه (which is alkaline) their pH is acidic and once we inject it through th blood (which is alkaline) it will precipitate in the blood → blockage of BV!!!!○ Slow onset of action 2 hr.○ absorbed less rapidly than NPH & Lente insulin.○ Given S.C. only, not intravenously○ Should not be mixed with other insulins in the same syringe. ليه؟ لأنه هو أسيديك، ولما أخلطه مع short acting بتتغير الpH ويمكن يحصل له precipitation في نفس الإبرة قبل ما نحققها في الجسم وتتغير خصائص الدواء. Lantus ال نفس وظيفة الأنسولين لكن غيروا من تركيبه الكيميائي مما أدى إلى تغير بعض الخصائص الفيزيائية للمركب أهمها ذائبية المركب عند رقم هيدروجيني أقل (pH=4) طبعاً يكون عنده 4 داخل الحقنة لكن أول ما يتم حقنه تحت الجلد يواجهه pH=7.4 فيبدأ يترسب microprecipitation و لذلك يحصله Slow release تقدروا تتخيلوا انه كان بأمان داخل الحقنة لكن أول ما واجهه بي أيتش 7.4 خاف وانكمش على نفسه لكن مع الوقت يتجرأ ويخرج حبة حبة وهذي من المميزات حقته اللي خلته act as a long acting insulin
P.K	<ul style="list-style-type: none">○ Maximum effect after 4-5 h○ Prolonged duration of action (24 h).○ Once daily.○ Produce broad plasma concentration plateau (low continuous insulin level)○ Glargin must be used in regimens with rapid or short acting insulins.
Advantages	<ul style="list-style-type: none">❖ Advantages over intermediate-acting insulins:○ Constant circulating insulin over 24 hr.○ with no peak (peakless profile) (an advantage for Lantus) → secreted normally in healthy human ال Constant basal rate، فيعطيني تأثير يشابه تأثير الأنسولين اللي○ Produce flat prolonged hypoglycemic effect.○ (reduced risk of nocturnal hypoglycemia) → Safer than NPH & Lente insulins → why? Bc the effect of hypoglycemia is less than intermediate acting insulin, Why? hypoglycemia! لأنه بطلع حبة حبة، فتركيز الأنسولين في الجسم ماراح يصير كثير في لدرجة إنه يسبب hypoglycemia!

Lines of treatment:

Fast or ultra-short & regular insulin →

أستخدمه قبل الأكل بس. طيب ما أخذت وجبة؟ ما أخذ جرعة. غالباً أستخدمهم 3 مرات في اليوم إذا أنا باخذ 3 وجبات..

Intermediate →

حسب رؤيتنا بعدين، لكن لازم أدبه للعيان.. بديه مرة أو مرتين في اليوم + الشورت أكتنق قبل كل وجبة.

Long →

بديه مرة وحدة في اليوم، بس ما ينفعش أدبه مرة وحدة وأقول خلاص كدا كويس، لأنه السكر بيرتفع في دمه وما فيش إنسولين يرتفع وراه.. عشان كدا لازم أعطيه الشورت أكتنق قبل كل وجبة

Insulin Dosing considerations

- Blood glucose **monitoring** is required in all patients receiving insulin.
- Rotate injection sites within the same region. → bc of lipodystrophy risk.
- Insulin should be stored in refrigerator and warm up to room temp before use.

Complications of Insulin Therapy

- **Hypoglycemia** → with all types except long acting.
- Hypersensitivity reactions.
- Lipodystrophy at injection site
- Weight gain (due to anabolic effects of insulin)
- **Insulin resistance.**
- Hypokalemia

Summary from Dr's slides

Insulin analogues are used to treat **type I diabetes**.

- **Fast acting insulins (Lispro, Aspart)**
given **s.c. or i.v.**, produce fast action, used to mimic **postprandial** insulin.

- **Short acting insulin (Regular insulin)**
given **s.c. or i.v.** produce rapid action, used to mimic postprandial insulin.

- **Intermediate acting insulin (lente, Isophane)**
produce slower action, than regular insulin,
given s.c. **not** i.v.

- **Long acting insulins (glargine, detemir)**
produce constant circulating insulin over 24 hr with **no peak (peakless profile)**, s.c. **not** i.v.

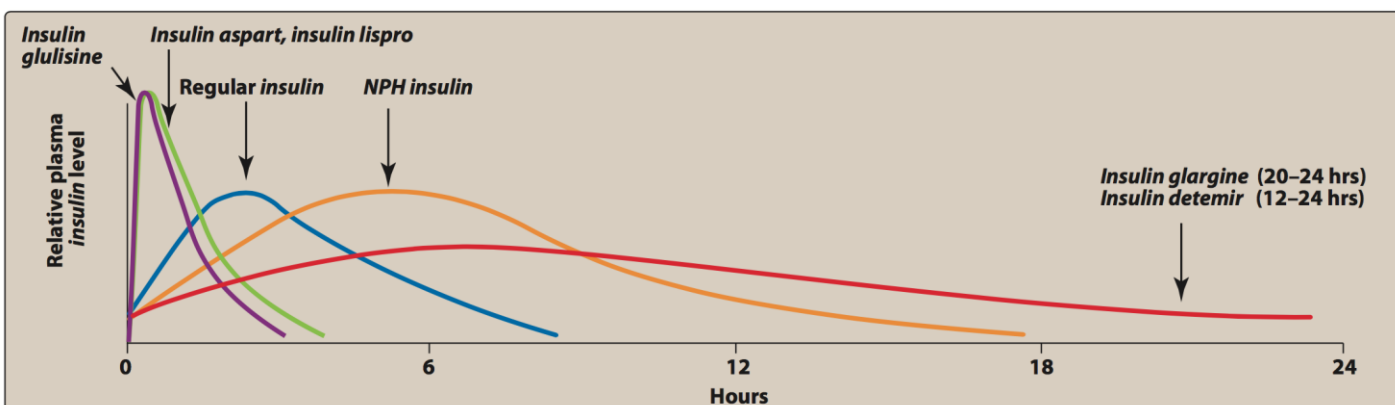


Figure 24.7

Onset and duration of action of human *insulin* and insulin analogs. NPH = neutral protamine Hagedorn.

Summary-1

Insulin

Sources	<ul style="list-style-type: none"> • Beef Insulin :Differs from human insulin by 3 amino acids (antigenic). • Porcine Insulin:Differs by one amino acid (antigenic) • Human Insulin analogues :Prepared by recombinant DNA techniques. <p>Less immunogenic. Modifications of amino acid sequence of human insulin can change pharmacokinetics.</p>
Routes of administration of exogenous insulin	<p>Can not be given orally (why ?)</p> <p>Insulin syringes (s.c., arms, abdomen, thighs). Portable pin injector (pre-filled). Continuous S.C. infusion (insulin pump).More convenient ,Eliminate multiple daily injection ,Programmed to deliver basal rate of insulin. I.V (in a hyperglycemic emergency)</p>
Insulin degradation	<p>Basal level of endogenous insulin is 5-15 μU/ml. Half life of circulating insulin is 3-5 min. 60% liver & 40% kidney (endogenous insulin) 60% kidney & 40% liver (exogenous insulin)</p>

Types of insulin preparations

Differs in pharmacokinetic properties mainly : 1) Rate of absorption (Onset of action).

2) Duration of action.

Variation is due to: 1) Change of amino acid sequence. 2) Size and composition of insulin crystals in preparations.

Preparation	A- Ultra-Short acting insulin Lispro, aspart, glulisine	B- Short-acting (regular) insulins e.g. Humulin R, Novolin R
Physical characteristics	Clear solution at neutral pH	Clear solution at neutral pH
Chemistry	Monomeric analogue	Hexameric analogue
Route & time of administration	S.C. 5 min (no more than 15 min) before meal I.V. in emergency (e.g. diabetic ketoacidosis)	S.C. 30 – 45 min before meal I.V. in emergency (e.g. diabetic ketoacidosis)
Onset of action	Fast 5 – 15 min (S.C)	rapid 30 – 45 min (S.C)
Peak level	30 – 90 min	2 – 4 hr
Duration	3 – 5 hr Shorter	6 – 8 hr longer
Usual administration	2 – 3 times/day postprandial hyperglycemia & emergency diabetic ketoacidosis	2 – 3 times / day postprandial hyperglycemia & emergency diabetic ketoacidosis
	<p>Advantages of Insulin Lispro vs Regular Insulin :</p> <p>Rapid onset of action (due to rapid absorption)</p> <p>Reduced risk of postprandial hypoglycemia and hyperinsulinemia (due to shorter duration of action, no more than 3-4 hrs regardless of dose).</p>	

Summary-2

Types of insulin preparations cont.

Preparation	C- Intermediate acting insulins		D- Long acting insulins Insulin glargine (Lantus), Insulin detemir (Levemir)
	Isophane (NPH) insulin	Lente insulin (Humulin L, Novolin L)	
Physical characteristics	Turbid suspension at neutral pH	Turbid suspension at neutral pH	Insulin glargine (Lantus) : Clear solution BUT forms precipitate (hexamer) at injection site. absorbed less rapidly than NPH & Lente insulin.
Chemistry	Insulin mixtures NPH/regular insulin 75/25 , 70/30 , 50/50 (NPL= NPH / lispro) (NPA= NPH / aspart) NPL & NPA have the same duration as NPH Have two peaks	Mixture of: 30% semilente insulin (amorphous precipitate of zinc insulin in acetate buffer) 70% ultralente insulin (poorly soluble crystal of zinc insulin)	-
ROA	Given S.C. only <u>not intravenously</u>	Given S.C., <u>not intravenously</u>	Given s.c., <u>not intravenously</u> Once daily
Onset of action	1-2 h.	(1-3 h) Delayed	Slow onset of action 2 h.
Peak level		Peak serum level 4-8 h	after 4-5 h
Duration	13-18 h.	13-20 h	Prolonged duration of action (24 h)
Usual administration	Can not be used in ketoacidosis or emergency	not used in diabetic ketoacidosis or emergency.	- Produce broad plasma concentration plateau l(low continuous insulin leve). Glargine must be used in regimens with rapid or short acting insulins - Should not be mixed with other insulins in <u>the same syringe</u>
	Lente and NPH insulins are equivalent in activity		
	Advantages over intermediate-acting insulins: <ul style="list-style-type: none"> Constant circulating insulin over 24 hr with no peak (peakless profile). Produce flat prolonged hypoglycemic effect. Safer than NPH & Lente insulins (reduced risk of nocturnal hypoglycemia). 		

Insulin Dosing considerations:

- Blood glucose monitoring is required in all patients receiving insulin
- Rotate injection sites within the same region.
- Insulin should be stored in refrigerator and warm up to room temp before use.

Complications of Insulin Therapy:

Hypoglycemia, Hypersensitivity reactions, Lipodystrophy at injection site, Weight gain (due to anabolic effects of insulin), Insulin resistance, Hypokalemia.

To sum up: Insulin analogues are used to treat **type I diabetes**.

Fast acting insulins (lispro, aspart), given s.c. or i.v., produce fast action, used to mimic postprandial insulin.

Short acting insulin (Regular insulin), given s.c. or i.v. produce rapid action, used to mimic postprandial insulin.

Intermediate acting insulin (lente, Isophane) produce slower action, than regular insulin, given s.c. not i.v.

Long acting insulins (**glargine, detemir**) produce constant circulating insulin over 24 hr with no peak (peakless profile), s.c. not i.v.

Extra summaries

Clinical uses of insulin and other hypoglycaemic drugs for injection



- Patients with *type 1 diabetes* require long-term **insulin**:
 - an intermediate-acting preparation (e.g. **isophane insulin**) or a long-acting analogue (e.g. **glargine**) is often combined with soluble insulin or a short-acting analogue (e.g. **lispro**) taken before meals.
- **Soluble insulin** is used (intravenously) in emergency treatment of hyperglycaemic emergencies (e.g. *diabetic ketoacidosis*).
- Approximately one-third of patients with *type 2 diabetes* ultimately benefit from insulin.
- Short-term treatment of patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance during intercurrent events (e.g. *operations, infections, myocardial infarction*).
- During pregnancy, for *gestational diabetes* not controlled by diet alone.
- Emergency treatment of *hyperkalaemia*: insulin is given with glucose to lower extracellular K^+ via redistribution into cells.
- **Exenatide** for type 2 diabetes in addition to oral agents to improve control and lose weight.

SUMMARY Drugs Used for Diabetes

Subclass	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
INSULINS <ul style="list-style-type: none"> • Rapid-acting: Lispro, aspart, glulisine • Short-acting: Regular • Intermediate-acting: NPH • Long-acting: Detemir, glargine 	Activate insulin receptor	Reduce circulating glucose <ul style="list-style-type: none"> • promote glucose transport and oxidation; glycogen, lipid, protein synthesis; and regulation of gene expression 	Type 1 and type 2 diabetes	Parenteral (SC or IV) • duration varies (see text) • <i>Toxicity</i> : Hypoglycemia, weight gain, lipodystrophy (rare)

MCQs

1- Which of the following statements is correct regarding insulin glargine?

- A- It is primarily used to control postprandial hyperglycemia.
- B- It is a “peakless” insulin.
- C- The prolonged duration of activity is due to slow dissociation from albumin.
- D- It should not be used in a regimen with insulin lispro or glulisine.

2- The duration of action of insulin-zinc suspension (lente insulin) is:

- A- 3-5 h
- B- 6-8 h
- C- 13-18 h
- D- 20-40 h

3- Action of Insulin does not include the following:

- A- Facilitation of glucose transport into cells
- B- Facilitation of glycogen synthesis by liver
- C- Facilitation of neoglucogenesis by liver
- D- Inhibition of lipolysis in adipose tissue

4- The primary route of administration of insulin is:

- A- Intradermal
- B- Subcutaneous
- C- Intramuscular
- D- Intravenous

5- The most common adverse reaction to insulin is:

- A- Hypoglycemia
- B- Lipodystrophy
- C- Urticaria
- D- Angioedema

6- Insulin therapy is required for the following category/ categories of type 2 diabetes mellitus patients:

- A- Patients with ketoacidosis
- B- Patients undergoing surgery
- C- Pregnant diabetic
- D- All of the above

7- Which of the following measures is not an essential component of the management of moderately severe diabetic ketoacidosis:

- A- Insulin
- B- Intravenous fluid
- C- Potassium
- D- Sodium bicarbonate

8- The monocomponent insulin preparations differ from the conventional preparations in the following respects except:

- A- They are less allergenic
- B- They cause less hypoglycaemic reactions
- C- They cause less lipodystrophy
- D- They are less liable to induce insulin resistanc

MCQs

9- A 28-year-old man who is obese is found to have a hemoglobin A1c of 9.5%. He has been unable to adequately control his blood sugar with diet and exercise alone. His physician wishes to prescribe an insulin product to help control his blood sugar level. Which of the following is the longest acting to provide this patient a low, baseline insulin dose that will last throughout the day?

- A- Insulin aspart
- B- Insulin glargine
- C- Insulin lispro
- D- NPH insulin

10- A 15-year-old boy who has diabetes and is insulin dependent is brought to the emergency department after collapsing at a baseball game. His blood sugar is 463 mg/dL by finger stick. Which of the following routes of administration would be most efficacious for medications to bring the blood sugar down?

- A- Oral
- B- Subcutaneous
- C- Intramuscular
- D- Intravenous

11- One of the insulin effects:

- A- ↑ Glycogen synthesis
- B- ↓ Lipogenesis
- C- ↑ protein catabolism
- D- A + B

12- The Beef Insulin differ from the human insulin by:

- A- One amino acid
- B- Three amino acids
- C- There is no difference

13- Which of the following drugs is safer for pregnancy?

- A- Novolin R
- B- Glulisine
- C- Lente insulin

14- Which of the following drugs reaches peak levels in 30-90 minutes?

- A- NPH
- B- Glulisine
- C- Detemir

15- Which of following drugs has an onset of action within 30-45 minutes?

- A- Lispro
- B- Lente
- C- Glargine
- D- Novolin R

Thank you for checking our team!



Pharmacology 435

 @pharmacology435

Sources:

1. 435's slides.
2. Pharmacology (Lippincotts Illustrated Reviews Series), chapter 24, 5th edition.
3. Basic & Clinical Pharmacology by Katzung, chapter 41, 12th edition.
4. Rang & Dale's pharmacology, chapter 30, 7th edition.