بسم الله الرحمن الرحيم

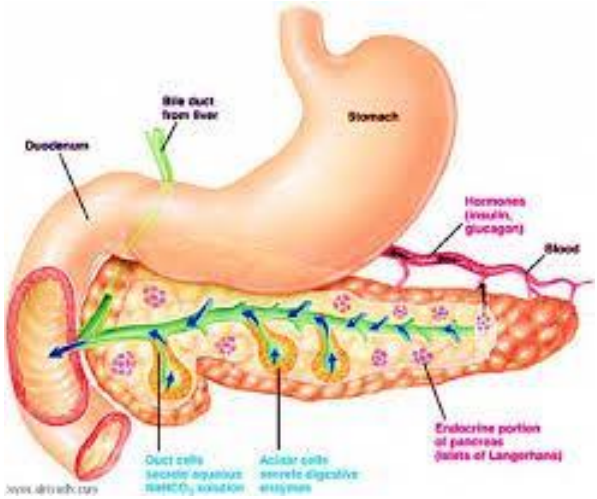
# Drug for diabetes

☯ قبل مانتكلم الادوية الي بنعالج بيها مرض السكر لازم ناخد فكرة عن المرض و أسبابه وأنواعه عشان نبقي مدركين الموضوع بشكل أفضل .

## ☯ what's the diabetes ?

***according to the American diabetes association [ ADA ] :-***

Is a syndrome characterized by chronic hyperglycemia due to insulin deficiency or insulin resistance or both .




مرض السكر هو عبارة عن إرتفاع نسبة الجلوكوز في الدم

- ❖ الأنسولين هو المتحكم في الجلوكوز
- ❖ يتم إفراز الانسولين من ال Betacell في جزر **لانجرهانس** الموجودة في البنكرياس
- ❖ طبعا السكر مش شرط يكون نقص الإنسولين بس ممكن يكون الإنسولين موجود بس ال Cell receptors الي يربط بيها الإنسولين عشان يدخل الجلوكوز داخل الخلية بيبقي فيها مشاكل ..... وهنتكلم عن أنواعه تاني وهنفهم النقطة دي كويس ...

The incidence of diabetes is growing rapidly in the united states and world wide . an estimated 25,8 million pep in the united states and 347 million people worldwide are officiated with diabetes.

تقريبا مرض السكر مصاب به عدد كبير من الناس ٢٥٨ مليون علي مستوي الولايات المتحدة و ٣٤٧ مليون علي مستوي العالم .

The pencrease produce peptid hormone , insulin , glucagon and somatatin . the peptid hormone are secreated from islets of Langerhans [ Beta cells produce insulin , alpha cells produce glucagon and sigma cells produce somastatine ]

هنا هنقول فكرة عن الهرمونات الي بتطلع من البنكرياس

- البنكرباس عندنا فيه خلايا من الخلايا اسمها ( جزر **لانجرهانس** ) ودي جواها كذا نوع من الخلايا .

1) Beta cells → insulin
2) Alpha cells → glucagon
3) Sigma cells → somastatin

**Complication of the disease :-** → Macrovascular
→ Microvascular

## ❶ Macro vascular:-

A. ***Cerebral atherosclerosis*** → تصلب شرايين المخ تؤدي الي جلطة

***Due to hyperlipidemia***

B. ***Coronary heart disease*** → في علاقة كبيرة بين امراض الشرايين التاجية و السكر

***Angina , M.I***

## ❷ Micro vascular:-

a) ***Retina pathy*** → العين يبدأ يحصل فيها مشاكل و الرؤية تبقي مش واضحة ولازم الطبيب المعالج ياخد باله

b) ***Nephron pathy*** → تبدأ برضو تحصل مشاكل ف الكلية عشان كدة مريض السكريحلل وظائف كلي كل فترة

c) ***Neuro pathy*** → التهاب ف الأعصاب وخاصة في الأطراف

May in hand or leg or sex organe

عشان كمية برضو معظم المصابيين بمرض السكر ضعيف من الناحية الجنسية ودا نتيجة neuro pathy ولمجرد لو ظبط السكرطل حاجة حتبقي زي الفل

لو حد مش فاهم العنوان دا بيتكلم عن ايه احنا هنا بنتكلم عن الامراض المصاحبه لمرض السكر و قولنا فوق انهم نوعين microvascular و macrovascular

معلش احنا تعمقنا شويه فى الكلينيكال بس دى حاجه لا بد منها مع انى برضو بحاول اختصر فى الكلينيكال عشان لو اتكلمنا عن كل حاجه بالتفصييل هنقعد نشرح فى السكر طول الاجازه بس الموضوع شيق و ممتع جدا و هيبقى عندك ادراك كبير للمرض بأذن الله

## Classification of diabetes

- Typ I (formerly insulin –dependent diabetes mellitus)
- Typ II(formerly non-insulin dependent diabetes mellitus)
- Typ III
- gestitional diabetes

طبعا فيه نوع كمان بس احنا مش مطالبين بيه عشان دا بتوع الماجستير و الدكتوراه و كمان مش هندرس typ III عشان برضو مش مطالبين بيه
.. هناخد اول نوع معانا ...

### Type1 (formerly insulin dependent diabetes mellitus ) :-

- Juvenile onest D.M *(other name )*

- belwo age of 30 years due to extensive loss of beta cells
- typ 1 diabetes most commonly afflicts cheldrin ,adolescent,or young adult
- the diseas is characterized by absolute deficiency of insulin due to distruction of Beta cells
- Loss of β-cell function results from autoimmune-mediated processes
toxins
- Without functional β cells, the pancreas fails to respond to glucose, and a person with type 1 diabetes shows classic symptoms of insulin deficiency (polydipsia, polyphagia, polyuria, and weight loss).
- Type 1diabetics require exogenous insulin to avoid severe hyperglycemia

بص يا دكتور ... صلى على حبيبك النبى و ركز معايا

☯ النوع الاول من السكر *type1* لازم تكون عارف انه بيصيب اقل من ٣٠ سنه و مش معنى كده ان مثلا لو واحد عمره٣٠ و عيد ميلاده كمان شهر و يبقى عنده ٣١ و يجيله سكر مثلا و تقولو د انت كده عندك *type 1* او *type 2* لا يا دكتور غير السن هناك مقاييس اخرى بتقيس الانسولين فى الدم و حاجه اسمها *C-peptide* ان شاء الله لو فيه سعه من الوقت هنتكلم عن تشخيص المرض ...

☯ المهم يا دكتور قولنا ان *type 1* نتيجه ان ال *beta cells* مدمره يعنى مفيش انسولين بيطلع اصلا و خلى بالك من النقطه دى كويس انك مش هتلاقى انسولين فى الدم

☯ طيب !! ال *beta cells* دى ادمرت ليه ؟! اقولك انا ممكن يكون *autoimmune disease*

و طبعا عشان اشرح يعنى ايه *autoimmune* فيها بحث لوحده فالى عايز يعرف يدخل على ويكيبيديا و هيفهم ان شاء الله و ممكن برضو فيرس يدخل جسمى يدمر خلايا البنكرياس

## عندنا اعراض diabetes type1

| | |
|---|---|
| 1-polydipsiau | الشعور بالعطش |
| 2-polyphagia | ياكل كتير و برضو يخس |
| 3-polyuria | كثره التبول |
| 4-weight loss | فقدان الوزن |

❋ العلاج للنوع دا بيبقى افضل حاجه الانسولين

## Type 2 (Formerly Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

maturity onset D.M *(other name)*

mostly above 30 years due to degeneration or weakness of beta cells or diminished of receptor

Type 2 diabetes accounts for greater than 90% of cases.

Type 2 diabetes is influenced by genetic factors, aging, obesity, and peripheral
*insulin* resistance, rather than autoimmune processes.

*The metabolic alterations are generally milder than those observed with type 1 (for example, patients with type 2 diabetes typically are not ketotic).*

***Treatment :*** *The goal in treating type 2 diabetes is to maintain blood glucose within normal limits and to prevent the development of long-term complications. Weight reduction, exercise, and dietary modification decrease insulin resistance and correct hyperglycemia in some patients with type 2 diabetes. However, most patients require pharmacologic intervention with oral glucose-lowering agents*

*mostly treating of type 2 is oral anti-hyperglycemia and insulin is not necessary .*

☯ هنتكلم عن نقطه نقطه و نوضحها ... اول اختلاف عن *type 1* ان *type 2* بيصاب بيه فوق ال ٣٠ سنه فى الغالب

☯ تانى و اهم اختلاف ان فى النوع دا *beta cells* موجوده و شغاله و بتطلع انسولين كمان بس المشكله ان *beta cells* نتيجه لتقدم السن او العمر او لأى مرض فكفائتها بتقل يعنى مش بتطلع انسولين

☯ ممكن يكون ال *beta cells* شغاله كويس و زى الفل انما المشكله فى *insulin resistance* الى هيا ايه برضو !! بص يا دكتور الانسولين عشان يقوم بمهمته الى هيا ادخال الجلوكوز الى الخليه لتقوم بالوظائف الحيويه مستقبلات للانسولين *receptor* موجوده على سطح الخليه عشان الجلوكوز يمسك فيها ال *receptor* دى نتيجه لاسباب معينه ممكن تقل و بالتالى برضو كفائه الانسولين هتقل ومن ضمن الاسباب الى بتقلل *receptor* ال *obesity*
السمنه المفرطه عشان كده اى حد وزنه يزيد اووى نقوله خلى بالك عشان السكر لو لا قدر الله اصيب بالمرض لازم ينزل من وزنه من ضمن الاسباب برضو المسببه ل *typ2* ال *genatic factor*

☯ اخر نقطه العلاج .. هنعالج النوع دا انك لو مريض سكر و عندك *obesity* الا زم تخس يعنى تنزل الوزن الزياده ثانيا تتبع نظام عذائى صحى، ثالثا التمرينات الرياضيه دى مفيده جدا، رابعا الادويه
لازم كل دا يتعمل مع بعضه للحصول على افضل نتائج للعلاج

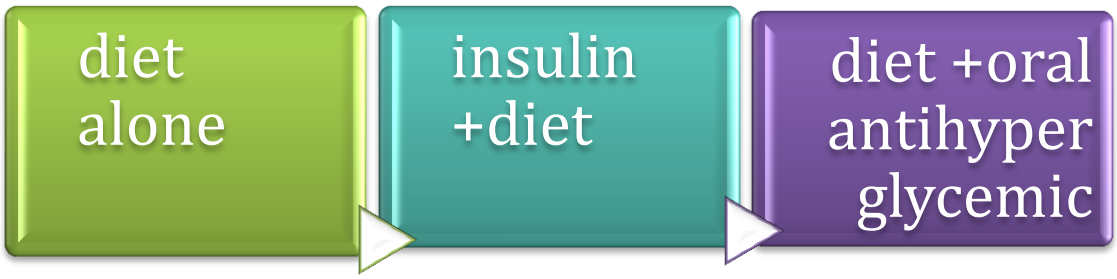
☯ معظم مرضى السكر النوع الثانى الافضل انهم يتعالجو بالاقراص و الانسولين مش ضرورى اووى الا فى حاجه مثلا اغماء غيبوبه سكر يعنى هنا لا بد من انسولين .

☯ هنعمل جدول يقولنا الفرق بين النوعين دول حالا ....

| | Type 1 | Type 2 |
|---|---|---|
| Age of onset | Usually during childhood or puberty | Commonly over age 35 |
| Nutritional status at time of onset | Commonly undernourished | Obesity usually present |
| Prevalence | 5 to 10 percent of diagnosed diabetics | 90 to 95 percent of diagnosed diabetics |
| Genetic predisposition | Moderate | Very strong |
| Defect or deficiency | β cells are destroyed, eliminating the production of insulin | Inability of β cells to produce appropriate quantities of insulin; insulin resistance; other defects |

*احنا ميهمناش دلوقتى غير النوعين دول بس ان شاء الله ممكن نتكلم عن typIII and gestitional diabetes بس فى الاخر بعض ما نخلص الادويه و دا مش اكيد برضو بس ربنا يسهل الحال .. بفضل الله فى حاجات كتير مش فى الكتاب وانا مزودها بس انا شايفها من وجه نظرى مهمه انا بستعين بمصادر كتير عشان اقدر اوصلكو المعلومه مبسطه..*

## ***Treatment of diabetes mellitus :-***




على فكره يا دكاتره ٥٠ % من المصابين بمرض السكر مجرد انهم لو اتبعو نظام غذائى صحى و تمارين رياضيه السكر بينزل و يبقى كويس .. و الكلام دا من دكاتره كبار جدا يعنى يا دكتور ممكن اظبط مريض سكر ب *diet* بس !! ايوه يا باشا ممكن

# Insulin

*Insulin [IN-su-lin] is a polypeptide hormone consisting of two peptide chains that are connected by disulfide bonds.*

*It is synthesized as a precursor (proinsulin) that undergoes proteolytic cleavage to form insulin and C-peptide, both of which are secreted by the β cells of the pancreas.*

*Insulin secretion is regulated by blood glucose levels, certain amino acids, other hormones, and autonomic mediators*

*Secretion is most often triggered by increased blood glucose, which is taken up by the glucose transporter into the β cells of the pancreas. There, it is phosphorylated by glucokinase, which acts as a glucose sensor.*

☯ نتكلم شويه نتعرف على النسولين !! طبعا اول نقطه دى مفهومه يعنى بيعرفك مركب الانسولين دا عباره عن ايه و نقطه حاجه مهمه ليه بسبب تركيبه الانسولين دا مينفعش يتاخد عن طريق الفم عشان مركب صعب انه يتكر او يمتص

☯ الانسولين عندنا فى الاساس بيطلع على هيئه *proinsulin* يعنى غير نشط بعد كده يتكر و يتحول *insulin and c-peptide* و دول الى بنقسهم فى الدم و طبعا بيطلع من ال *betta cells* فى البنكرياس

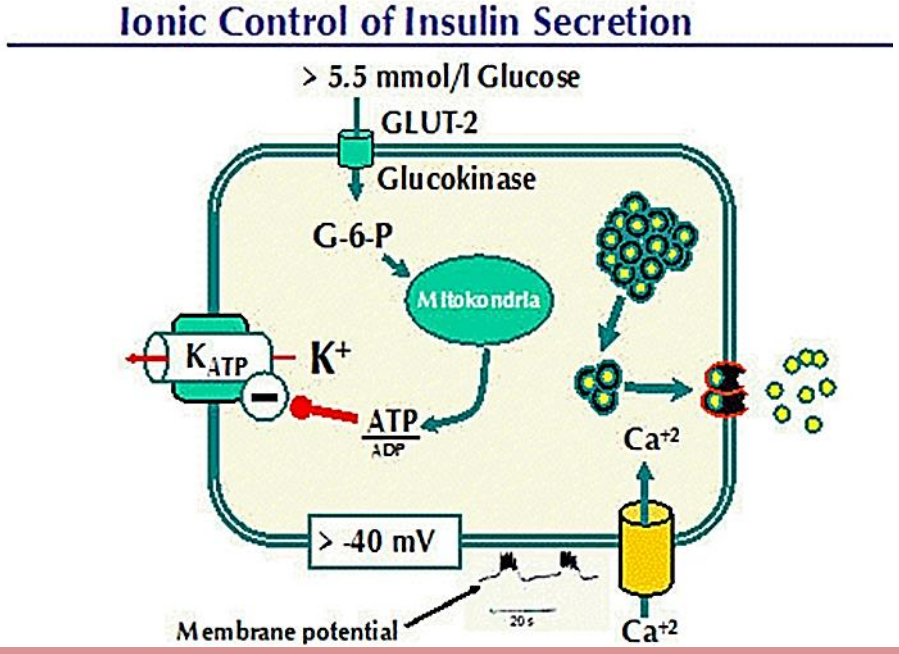
☯ انسولين بيتحم فى افرازه او تنظيمه حجات كتير و اهمهم الاكل يعمله *stimulation* لانه بيحتوى على جلوكوز وبعض الهرمونات برضو تتحم فى افراز الانسولين زى *GIT hormone* دى كلها بتعمل *stimulation of insulin* و *autonomic system* يعنى اى حاجه تشتغل على *alpha receptor an beta receptor and muscarinic receptor*

*The products of glucose metabolism enter the mitochondrial respiratory chain and generate adenosine triphosphate (ATP).*
*The rise in ATP levels causes a blockade of K+ channels, leading to membrane depolarization and an influx of Ca2.+*

➪*The increase in intracellular Ca2+ causes pulsatile insulin exocytosis.*

☯ الميكانيزم .. الاكل اول ميدخل الجسم طبعا يتهضم الجلوكوز يطلع و ايه الى يشتغل افتكر معايا bio 2 انزيم مهم جدا *glucokinas enzyme* يحفز الانسلوين او يعمله *activat* عن طريق *phosohorylation of insulin* يدخل الجلوكوز الخليه *beta cells* بتاعت ازاااى !!! ما قولتلك افتكر *bio 2* مش خدنا فى *absorption of* ان فيه *glucose transport protein* اسمه *GLUT 2* دا الى موجود فى ال *beta cells* تمام حلو اووى!! الجلوكوز دخل الخليه هيدخل الميتوكوندريا عشان يطلع .... *ATP*

☯ *ATP* هيروق يقفل *k+ channel* هيعمل *depolarization* و هيفتح *ca2+ channel* الكالسيوم هيدخل و هيطلع الانسولين ...




## Pharmacokinetics and fate :-

💣 *Human insulin is produced by recombinant DNA technology using strains of Escherichia coli or yeast that are genetically altered to contain the gene for human insulin. Modification of the amino acid sequence of human insulin produces insulins with different pharmacokinetic properties*

💣 *it's no effective oraly (polypeptide) so given usually S.C or soluble insulin I.V , I.M*

## INSULIN PREPARATION

*Ara divided into 4 major categories namely*

- ☒ *Rapid acting*
- ☒ *Short acting*
- ☒ *Intermediate acting*
- ☒ *Long acting*

## *Different types of insulin prerarations:*

| *Type* | *appearance* | *Onset (hr)* | *Peak (hr)* | *Duration (hr)* |
|---|---|---|---|---|
| ***Rapid acting*** | | | | |
| *Insulin lispro* | *clear* | *0.2-0.3* | *1-1.5* | *3-5* |
| *Insulin aspart* | *clear* | *0.2-0.3* | *1-1.5* | *3-5* |
| *Insulin glulisin* | *clear* | *0.2-0.4* | *1-2* | *3-5* |
| ***Short acting*** | | | | |
| *Regular(solubl) insulin* | *clear* | *0.5-1* | *2-3* | *6-8* |
| ***Intermediate acting*** | | | | |
| *Insulin zinc suspension or lente* | *cloudy* | *1-2* | *8-10* | *20-24* |
| *Nph or isophane insulin* | *cloudy* | *1-2* | *8-10* | *20-24* |
| ***Long acting*** | | | | |
| *Insulin glargine and insulin detemir* | *clear* | *Glagine: 2-4*<br>*Detemir:1-4* | | *Glagine:24*<br>*Detemir:20-24* |

نتكلم كده عن كل نوع و نقو عليه الملاحظات .....
عندنا الانسولين انواع زى ما هو موضح فى الجدول

## ① rapid acting or ultrashort acting:

*A-insulin aspart* ⟹ ***(novorapid)*** *generic name*

*B-insulin lispro* ⟹ ***(humalog)***

*C-insulin glulisine* ⟹ ***(apidra)***

النوع دا بيتميز انه سريع فى التأثير يعنى لو لاحظنا فى الجدول هنلاقى ربع ساعه و النسولين يشتغل ولكن مده التأثير قليله يعنى مفعوله يستمر من ساعتين ل ٣ ساعات عشان كده بيتاخد حوالى ٣ مرات يوميا و كمان النوع دا بيفضل اعطائه عن طريق **S.C** او **pump**

## ② short acting :-

*A-Regular soluble insulin* **( humulin R, novolin R )** الانسولين المائى

*B-semilent insulin* **(prompr zinc insulin )**

*Note :Rapid-acting insulins are commonly used in external insulin pumps, and they are suitable for IV administration, although regular insulin is most commonly used when the IV route is needed.*

دا بيشتغل بعد حوالى نص ساعه او ساعه و بيستمر مده اطول من ٤-٦ ساعات

☯ نقطه مهمه اول نوع الى هو **regular** دا الوحيد الى ممكن يتاخد عن طريق الوريد **I.V** وفيه كلام برضو بس مش اكيد ان **rapid** ممكن يتاخد I.V المهم معلومه حطها فى دماغك اى حاجه suspension مينفعش تتاخد وريد **regular** دا **soluble** مش **suspension** عشان كده ينفع.

☯ تانى نوع يا دكاتره الى هو **semilent** دا معناه انه شبه بيتأخر شويه كلمه **lent** بالفرنساوى يعنى بطئ و **sime** يعنى شبه يعنى دا بيتأخر شويه عشان يديني مفعول او تأثير تقريبا بعد ساعه من تناول الدواء و كمان مفعوله اطول بيبقى ١٤ ساعه بس برضو تبع ال **short** هو عباره انهم جابو الانسولين و ضافو شويه **zinc** وهو مش مكتوب فى الكتاب بس دا من مصادر اخرى ممكن لو عايز تتاكد الكلام موجود على النت

## ③ intermediat acting :-

*A- Neutral protamine Hagedorn* **(NPH)** *insulin*

***Note :*** *formed by the addition of zinc and protamine to regular insulin.*

*B-lent insulin* **( humalin L, novolin L)**

**[Note: Another name for this preparation is insulin isophane.]**

*Never I.V only administrated S.C*

بص فى الجدول هتلاقى النوع دا من الانسولين يشتغل بعد ساعتين ويمتد مفعوله ٢٤ ساعه وممكن تلاقى كتب كاتبه ١٨ ساعه و فى كتب كاتبه ١٦ المهم تعرف انه اكتر من **short** بس الاصح ٢٤ و اكتر نوع مشهور هو**NPH** و دا الى مكتوب فى الكتاب النوع التانى دا من مصدر تانى برضو

خلى بالك اننا هنا جبنا الانسولين و اضافنا ماده **protamine** ليه !! عشان نعمله **suspension** نطول مده التأثير يبقى عندنا مره اضفنا **zinc** ودا كان **short acting** وم مره اضفنا **protamine** و دا كان **lent intermediat acting**

## ④ long acting:-

*A-* ***ultralent*** **(humaline U )** *: protamine zinc insulin* **(PZI)**

*B- insulin glargine* **(lantus)**

*C-insulin detemir* **(levemir)**

يبقى النوع دا تأثيره بيظهر بعد ٤ ساعات تقريبا و طبعا او واحد بس دا **ultralent** بيظهر بعد ٦ ساعات وهنا احنا اضفنا **zinc and protamine** عليه يبقى احنا اخدنا

***Semilent*** ⟹ ***short actin*** ⟹ ***add zinc only***

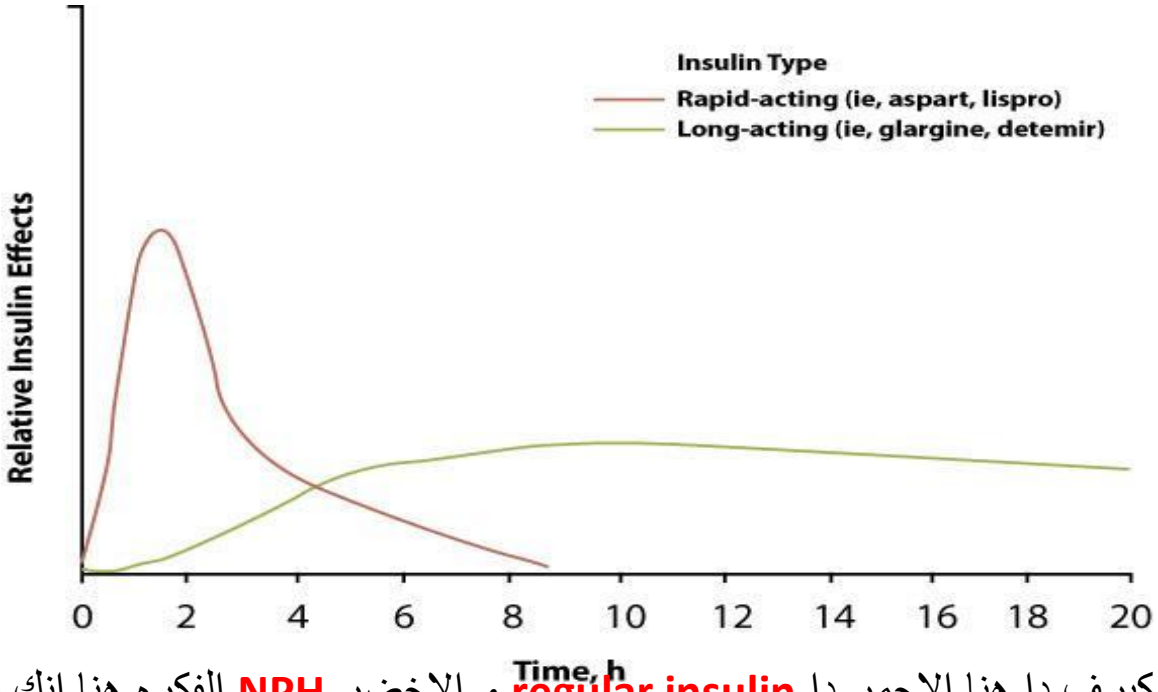
***Lent*** ⟹ ***intermediat acting*** ⟹ ***add protamine only***

***Ultralent*** ⟹ ***long acting*** ⟹ ***add zinc and protamine***

## Insulin combinations:-

*Various premixed combinations of human insulins, such as 70% NPH insulin plus 30% regular insulin* **(Figure 25.8)**, *or 50% of each of these*
*are also available. Use of premixed combinations decreases the number of daily injections but makes it more difficult to adjust individual*
*components of the insulin regimen*

دى عباره اننا عملنا خليط كده ما بين النوعين الى مكتوبين دول بس ايه الفكره !!




بص الكيرف دا هنا الاحمر دا **regular insulin** و الاخضر **NPH** الفكره هنا انك لو اخدت مثلا **NPH** لوحده بص كده على الاخضر قى شويه كده الدواء هيتأخر فيهم على ملاحظ التأثير بتاعه بس الميزه هنا انه المده بتاعه التأثير طويله فانا عشان اعالج المشكله دى انى هضيف اى نوع **rapid** او **short** بحيث انه هيدينى التأثير بسرعه مش هيتأخر **NPH** بس المده بتاعته قصيره بس عادى عقبال ما **regular insulin** مفعوله هيخلص هيكون **NPH** اشتغل !! مفهومه ؟ انت بس بص على الجدول شوف المده بتاعت كل واحد و تعالى شوف الجراف دا و اقرا الكلمتين دول هتفهمها ^_^

## Adverse reactions to insulin:-

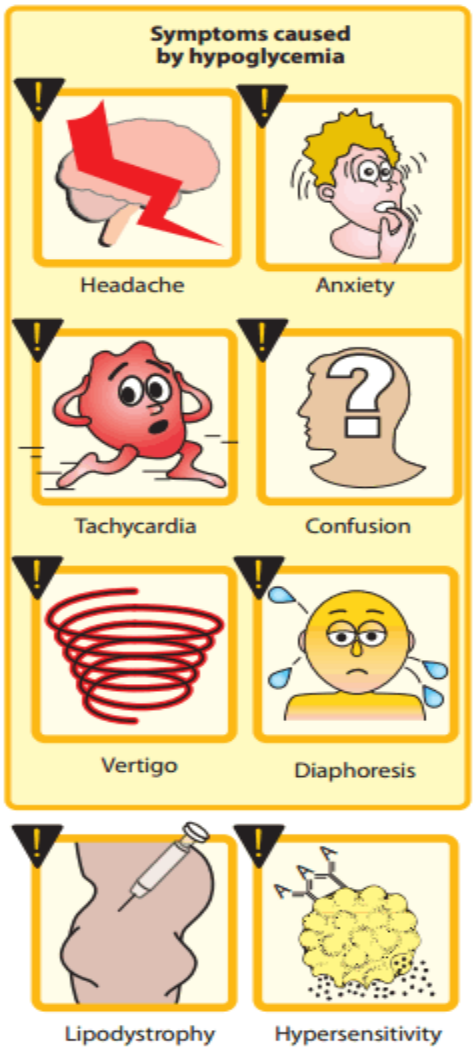
*Hypoglycemia is the most serious and common adverse reaction to insulin.*

## Symptoms caused by hypoglycemia:-

◈ *Other adverse reactions include weight gain, local injection site reactions, and lipodystrophy.*

◈ *Lipodystrophy can be minimized by rotation of injection sites.*

◈ *Diabetics with renal insufficiency may require a decrease in insulin dose.*




# Oral anti-hyperglycemia

| ❶ *Insulin socretagogues* | ❷ *Insulin sensitizer* | ❸ *Inhibitors of glucoseabsorption* | ❹ *New antidiabetic agent* |
|---|---|---|---|

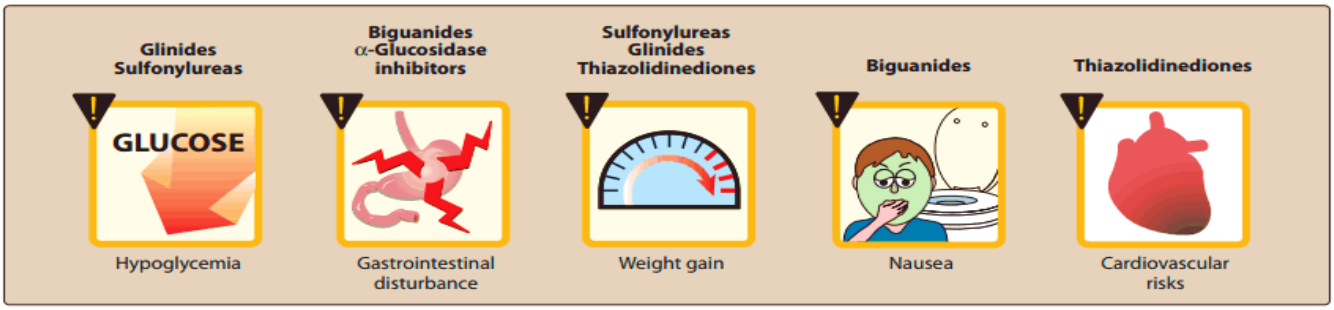
| | | | |
|---|---|---|---|
| *- Sulfonylurea*<br><br>*-Mogvtinidines* | *- biguanides*<br><br>*-thiazolidinediones* | *-Gluco sidase inhibitor* **(acrabos, migtiol)** | *-Exenatide* **(byetla)**<br>*-Sitagliptin* **(januvia)**<br>*- Vildagliptin*<br>*-Amylin analog* **(pramlintide)** |

✪ *Oral agents are useful in the treatment of patients who have type 2 diabetes that is not controlled with diet.*

✪ الاقراص غالبا بتستخدم **for typ2** الى هما معرفوش يظبطو السكر بالنظام الغذائي طبعا فى حاله لو كانت **beta cells** مدمره خالص و اقل من ٣٠% فى الغالب هياخد انسولين

يا دكاتره انا متربهم ترتيب تانى غير الكتاب بس احسن هتفهم من الجدول دا انا مقسمهم على حسب الميكانيزم يعنى مثلا اول نوع **insulin secretagogues** معناه ان **drug** دى بتحفز افراز الانسولين معايا ولا ايه !! هو نفس الكلام الى فى الكتاب بالظبط بس هنا متنظمه شويه

## Advers effect observed of oral hypoglycemia



# Sulphonylurea

| | Dialy dose | Duration of acting (hrs) |
|---|---|---|
| ❁First-genoration sulphonylureas<br>- Tolbutamid | $\frac{1}{2}$ – 3g in 2-3<br>Divided doses | Short acting<br>6-12 |
| -Acceto heyamid | $\frac{1}{4}$ – 1.5g as single<br>Close or biguanides | Intermediate<br>12-24 |
| -Chlorpropamid | 0.1 – 0.5g as single dose. | Long acting<br>Up to 60 |
| ❁Seconed jeneration sulphonyl wreas<br>-Glibenclamide<br>(Doonil) | (mor potent&less side effect)<br>2.5-20 mg as single dese or divided in 2 dese | 10-24 |
| -Glipizide<br>(Minidiab) | 2.5-15mg as divided in two doses | 12-24 |
| -Gliclazide<br>(Diamicrone) | 40-160mg as single dose or in two dose | 12-24 |
| -Glymepride<br>(Amaryl) | 1-8 (Single or divided ) | Up to 24 |

*These agents are classified as insulin secretagogues, because they promote insulin release from the β cells of the pancreas.*

## Mechanism of action

### ① pancreatic (at last 30% functioning of beta cells)

*A- they block ATP-sessitive K-channel (KATP-channel) of beta cells of pancreas » depolarization » influx of Ca+2 » exocytosis » increase releasing of insulin*

*B- sensitize beta cells to effect of glucose* ⟫ *increase releasing of insulin*

*C- decreas releasing of glucagon ( directly or through increase of insulin)*

## ② Extra-pancreatic

*A-inhibit releas of catecholamines* ⟫ *increase releasing of insulin*

*B- increase No and sensitivity of insulin receptor*

*C-anti-lypolitic and anti glycogenolytic effect*

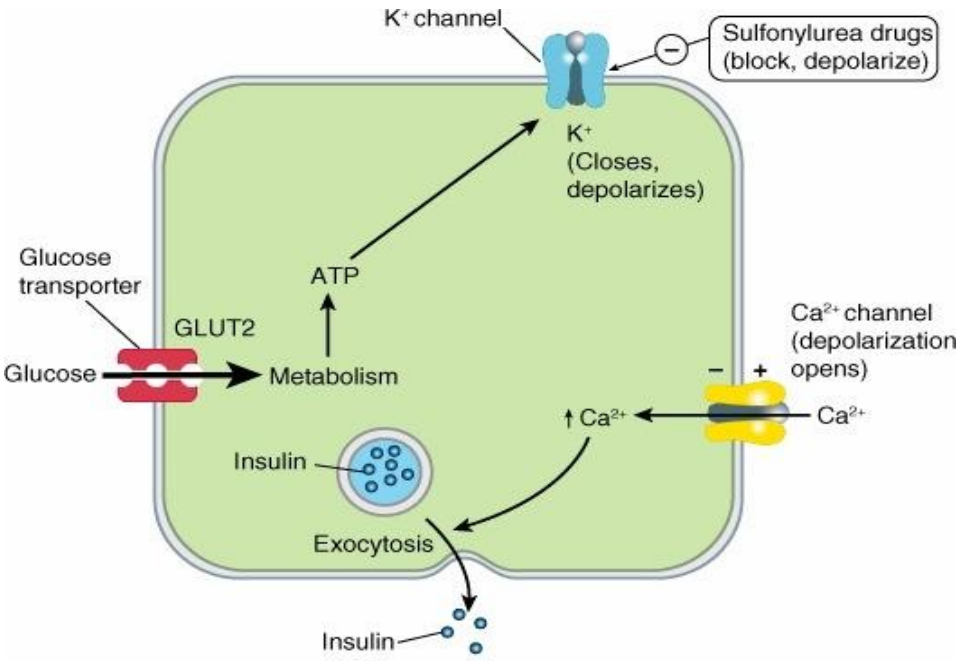
◎يعنى ايه **pancreatic** يعنى بتشغل على البنكرياس عشان فيه **extra pancreatic** و دى هتشتغل فى اماكن تانيه او هتأثر على هرمونات اخرى بس برضو فى الاخر هتأثر على الانسولين مش فى البنكرياس بس

◎حضرتك فاكر الميكانيزم بتاع**releasing of insulin** الى قولناه فى الاول ارجعلو كده معلش و اقرئه تانى ... **sulphonylurea** بتشتغل على الميكانيزم دا انها بتقفل **k-channel** وبعد كده تفتح **Ca channel** و يحصل **depolarization** الكالسيوم يدخل انسولين يطلع نفس الميكانيزم لو فهمت الى قبل كده يبقى فهمت دا

◎عندنا **sulphonylurea** بتشتغل على **receptor** اسمها **sulphonylurea receptor (SUR**

◎بس فيه شرط مهم جدا هنا ان يكون البنكرياس فيه **beta cells** شغاله اكتر من ٣٠% اومعنى اخر ان **sulphonylurea** تنفع فى **typ 2** بس الى هو بيحتاج ٣٠ وحده او اقل من الانسولين لو هيحتاج اكتر من كده يبقى العلاج ب **sulphonylurea** مش هينفع

◎ **extra pancreatic** انها بتمنع **chatecholamines (anti-insulin hormone)** و تزود الانسولين و بتزود **receptor** و بتمنع تكسير الدهون و الجليكوجين




Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition*: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

◎ ال **frist generation** مش بتستخدم الان الى بتستخدم ال **seconde generation** عشان **mor potent and less advers effect**

ده ممكن بعد فترة يتسبب فى استهلاك كل كمية

◎الانسولين الموجود فى الجسم ويتحول المريض ل **type 1** فمهم جدا اننا نعالج المريض بأقل جرعة ممكنة تعمله **control**

و طبعا مينفعش استعملها مع **type 1** لان حصل فيهم **beta cells destruction**

## معلومة مهمة

معلومة مهمة لو فى مريض كليتين أو شخص كبير فى السن خايفين على كليته وقررنا ان احنا خلاص هنديله **sulfonulurea** يبقى نختار ال**glipizid**

# Kinetics

❶ *Absorbed oraly*

❷ *distributed all over the body and pass placenta barrier*

❸ *metabolized in liver*

❹ *excreted in the urine and feces. The duration of action ranges from 12 to 24 hours*

## ***Advers effect of sulphonylurea:-***

① *major adverse effects of the sulfonylureas are*

*Weight gain, hyperinsulinemia, and hypoglycemia*

*Be used with caution in hepatic or renal insufficiency,*

خلى بالك من العيب دا فى المرضى الكبار فى السن عشام الكبد و الكلى بيبقو ضايعين بياخدو بس نص الجرعه من **sulphonylurea**

② *appetizer* زياده فى الوزن

③ *nusea and vomiting*

④ *heart disease ++ incidence of coronar*

# Drug acting with sulphonylurea

*Drugs that may reduce the effects of sulfonylureas , leading to loss of glucose control:*

- ✓ ***Atypical antipsychotics***
- ✓ ***Corticosterodis***
- ✓ ***Diuretics***
- ✓ ***Niacin***
- ✓ ***Phenothiazines***
- ✓ ***sympathomimetics***

*Drugs that may potentiate the effects of sulfonylureas , leading to hypoglycemia:*

- ✓ ***Azole antifungals***
- ✓ ***Beta – blockers***
- ✓ ***Chloramphenicol***
- ✓ ***Clarithromycin***
- ✓ ***Monoamine oxidase inhibitors***
- ✓ ***Probenecide***
- ✓ ***Salicylates***
- ✓ ***Sulfonamides***

## Glinide

*This class of agents includes repaglinide and nateglinide*

*Glinides are also considered insulin secretagogues.*

***Mechanism of action:*** *Like the sulfonylureas, the glinides stimulate insulin secretion. They bind to a distinct site on the β cell, closing ATP-sensitive K+ channels, and initiating a series of reactions that results in the release of insulin.*

*In contrast to the sulfonylureas, the glinides have a rapid onset and a short duration of action.*

*They are particularly effective in the early release of insulin that occurs after a meal and are categorized as postprandial glucose regulators.*

*Glinides should not be used in combination with sulfonylureas due to overlapping mechanisms of action. This would increase the risk of serious hypoglycemia.*

✍ الميكانزم بتاع العائله دى زى ال **sulphonylurea** بالظبط مفيش اختلاف

✍ المده بتاعه الدواء هنا و تأثيره اقل بكتر من **sulphonylurea** بتبقى حوالى ساعتين

✍ الادويه دى بتتاخد بعد الاكل مباشره فيه قاعده مهمه بالنسبه لادويه السكر الى بتعمد على الاكل او بعد الوجبات **postprandial** القاعده بتقول **( no eat no treat)** يعنى عشان تاخد الدواء لازم تاكل عشان ايه كده فكر !! ايووووه هيا دى **hypoglycemia** يبقى لازم يكون فيه سكر فى الجسم !

✍ ممنوع تستخدم مع ال **sulphonylyrea** برضو عشان **hypoglycemia** عشان ليهم نفس الميكانزم

## ***Adverse effects:***

*1-Although glinides can cause hypoglycemia*
*2-weight gain, the incidence is lower than that with sulfonylureas.*

# Biguanides

*Metformin* **(Glucophage , amophage)** *the only biguanide, is classified as an insulin sensitizer.*
*It increases glucose uptake and use by target tissues, thereby decreasing insulin resistance.*
*Unlike sulfonylureas, metformin does not promote insulin secretion.*
*Therefore, hyperinsulinemia is not a problem, and the risk of hypoglycemia is far less than that with sulfonylureas.*

✍الكلام مفهوم بس برضو نشرح ! **biguanides** الى هيا **metformin** دول بيزودو حساسيه الانسولين .. يعنى ايه يعنى بيعلى كفائه ال **receptor** بتاعت الانسولين بحيث انها اول متشوف الجلوكوز تدخله الخليه !! ايه دا !! معنى كده ان فيه انسولين بيطلع بس المشكله فى ال **receptor** ؟! اااااه ما احنا قولنا ان دا **diabetes typ 2** الى هيا المشكله بتاعته كانت اييييه !! كانت **insulin resistance** يبقى معنى كده ان **mrtformin** بنعالج بيه **typ2** فقط عشان بيقلل **insulin resistance** و يزود **insulin sensitivity**

✍الجلوكوفاج طبعا كلكو عارفينه الى الشريط بتاعه ب ٤ جنيه تقريبا ☺ الى هو برضو ال **metformin** ماله يا عم !! مش بيزود افراز الانسولين ولا ليييه اى علاقه بافراز الانسولين ولا بيشتغل اصلا فى البنكرياس هو شغلته كلها بتبقى على **receptor at the tissue** و بكده مشكله ال **hyperglycemia** الى كنا بنعانى منها فى ال **sulphonylurea** اصبحت اقل بكتيييير

# Mechanis of action

❶*-The main mechanism of action of metformin is reduction of hepatic gluconeogenesis. [Note: Excess glucose produced by the liver is a major source of high blood glucose in type 2 diabetes, accounting for high fasting blood glucose.]*
بيقلل تصنيع الجلولكوز داخل الجسم افتكر بايو ٢ *gluconeogenesis* يعنى الكبد يصنع جلولكوز من مصدر غير الكربوهيدرات و انا لما اقل دا هقلل الجلوكوز الى ممكن يطلع من الكبد

❷*-Metformin also slows intestinal absorption of sugars and improves peripheral glucose uptake and utilization.*
بيمنع او بيقلل امتصاص الجلوكوز من الامعاء و بيزود دخول الجلوكوز الخليه زى ما اتلكمنا فوق

❸*-Weight loss may occur because metformin causes loss of appetite*
عشان كده فى بعض الناس بيستخدموه فى التخسيس و دا استخدام خاطئ
*4- enhancement of anaerobic glycolysis in periphiral tissue with increase the glucose removal from blood lead to increase lactic acid* **(advers effect )**

بيزود تكسير الجلوجوز فى الانسجه و لكن فى حاله عدم وجوداوكسجين كاف هيلجأ الجسم **anaerobic** glycolysis ودا غلط لانه هيزود **lactic acid** عشان مينفعش استخدمع مع اى شخص عنده فشل فى اى عضو فى الجسم سواء كليه او قلب او اى حاجه .. لانها بيبقى العضو مش بيوصلو اوكسجين كاف

# Indication:-

*1- type 2 diabetes* ***(obess)***

*2- treatment of polycystic ovary syndrome* ***(anovulatory cycle)***

هو معناها كده انه بيحفز عمليه التبويض عند الانثى

## Advers effect:-

*1- These are largely gastrointestinal upsets*
*nusea -vomiting -diarrhea*

*2-* ***lactic acidosis*** *: In association with all contraindication : hepatic – renal –heart- pulmonary failure* شرحناها فوق دى

## Contraindication :-

*1-Renal – herat – hepatic failure*

*2- advanced age*

*3- alcoholism*

*4- generalized hypoxia*

*These is because increase the ris of the lactic acidosis*

حنعمل مقارنة بين

| | Sulphonylureas | Biguunides |
|---|---|---|
| ① Example | Glibencalmide | Mletformin |
| ② Mechanism | ↑ ß-cells → ↑ release Of insulin | Not ↑ relcase of insulin |
| ③ Effect | Hypoglycemia | Eugly cemic |
| ④ Appetite & weight | ↑ | ↓ |
| ⑤ Use | Non – Obese N.I.D.D | Obese N.I.D.D |
| ⑥ Adverse effects | Hypoglycemia , ↑ Appetite + ABCDEFGHI | Anorexia Lactic acidosis ↓ B12 |

## Thiazolidinediones

-The thiazolidinediones (TZDs) are also insulin sensitizers.

-The two members of this class are **pioglitazone** and **rosiglitazone**

Although insulin is required for their action, the TZDs do not promote its release from the β cells, so hyperinsulinemia is not a risk.

## Mechanism of action

-The TZDs lower insulin resistance by acting as agonists for the peroxisome proliferator–activated receptore (**PPARγ**)

-resulting in increased insulin sensitivity in adipose tissue, liver, and skeletal muscle.

-Effects of these drugs on cholesterol levels are of interest.-

- Rosiglitazone increases LDL cholesterol and triglycerides, whereas pioglitazone decreases triglycerides. Both drugs increase HDL cholesterol.

الادويه دى بص فى الجدول الى كنا مقسمين فيه الادويه هتلاقيه تبع ***insulin sensitizer*** و الميكانزم بتاعه جميل جدا بيروح يشتغل على (***PPARγ***) دى عباره عن ***receptore*** موجوده فى ***insulin –sensitive tissue*** زى الكبد و العضلات و الانسجه الدهنيه فبيزود ***insulin sensitivity*** و يقلل ال ***insulin resistance*** حاجه مهمه برضو ان ***rosiglitazone*** بيزود ***T.G and*** LDL و ال ***pioglitazone*** بيقلل ***T.G*** و هما الاتنين بيزودو (***good cholesterol*** ) ***HDL***

## Side effect :-

*1-moderat weight gain and edema wna mild anemia are main side effect*
*2- may hypoglycemia but mainly when hyper insulinemia is present*
*3- hepatotoxicity*
*4- fluid retention / CHF (congestive heart failure ) increase risk of Or myocardial infraction and sudden death*
*5- contraindicated in pregnancy (teratogenic )*
*6- osteoporosis* هشاشه عظام
*7- may be bladder cancer*

يبقى تعرف هنا ان **TZD** متنفعش لمرضى الضغط والكبد و القلب

## α-Glucosidase inhibitors

*Acarbose and miglitol are oral agents used*

*for the treatment of type 2 diabetes.*

## Mechanism of action:

*- Located in the intestinal brush border, α-glucosidase enzymes break down carbohydrates into glucose and other simple sugars that can be absorbed.*

*- Acarbose and miglitol reversibly inhibit α-glucosidase enzymes. When taken at the start of a meal, these drugs delay the digestion of carbohydrates, resulting in lower postprandial glucose levels.*

-فى الامعاء فيه انزيم اسمه **α-glucosidase enzymes** ودا بيساعد على امتصاص الجلوكوز من الامعاء يقوم جاى ال **acarbose** يعمل **inhibition** للانزيم دا و يقلل امتصاص الجلوكوز بعد الاكل بس ليه عيب واحد انه لما الجلولكوز بيتراكم فى الامعاء مع وجود البكتريا الجلولكز بيحصله **fermentation** و تلاقى المريض يشتكى ان عندو غازات و بطنه دايما مكركبه زى ما بيقولو

## Advers effect :-

*The major side effects are flatulence, diarrhea, and abdominal cramping*

## dipeptidyl peptidas -4 inhibitor

*Alogliptin ,linagliptin ,saxagliptin and sitagliptin are orally active dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors used for the treatment of type 2 diabetes*

## Mechanism of action:

*These drugs inhibit the enzyme DPP-4, which is responsible for the inactivation of incretin hormones such as GLP-1. Prolonging the activity of incretin hormones increases insulin release in response to meals and reduces inappropriate secretion of glucagone*

يعنى الادويه بتروح تعمل **inhibition** للانزيم الى بيكسر ال **incretin hormone** فبيحفز الهرمونات دى انها تشتغل و هتعمل نفس الشغل بتاع **incretin** هنتكلم عنهم بعد شويه يا جماعه لو كده انزلو تحت شويه هتشفوهم

## Advers effect

*being nasopharyngitis and headache. Although infrequent, pancreatitis has occurred with use of all DPP-4 inhibitors*

## Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors

*Canagliflozin and dapagliflozin are the agents in this category of drugs for type 2 diabetes*

## Mechanism of action:

*The sodium–glucose cotransporter 2 (**SGLT2**) is responsible for reabsorbing filtered glucose in the tubular lumen of the kidney. By inhibiting SGLT2, these agents decrease reabsorption of glucose, increase urinary glucose excretion, and lower blood glucose. Inhibition of SGLT2 also decreases reabsorption of sodium and causes osmotic diuresis.*

دى كده قناه او transport بيحفز اعاده امتصاص الجلوكوز من الكليه تانى فلو عملنا inhibition الجلولكوز هينزل فى البول و هيقل فى الدم بس خلى بالك ان الصوديوم هيقل

## Advers effect :-

*1- inhibitors are female genital mycotic infections (for example, vulvovaginal candidiasis)*

يعنى ممكن يعمل فطريات

*2- Hypotension has also occurred*

## INCRETIN MIMETICS

- عندنا اول ما الاكل يتهضم يبتدى تطلع مجموعه انزيمات فى ***small intestine*** عباره عن ودول عباره عن ***agastrointitinal peptide***

***GLP-1 ( glucagon like peptide) and***

***GIP ( glucagon inhibitory peptide)*** و دول اسمهم ***incretin***

ركز فى النقطه دى ***GLP-1 and amyline*** هنتكلم عن ***amyline*** بعد شويه المعم
الاثنين دول بيعملو ٣ حاجاه مهمه جدا

*1- inhibition of gastric embtying* ينزلو السكر ببطئ

*2- inhibit glucagon release*

*3- inhibition of apptite GIP an GLP-1 promote insulin secration*

*-is markedly reduced in type 2 diabetes. The incretin effect*

*occurs because the gut releases incretin hormones, the important drug of analog GLP-1 is Exenatide and liraglutide are injectable incretin mimetics used for the treatment of type 2 diabetes.*

## Mechanism of action:

*-The incretin mimetics are analogs of GLP-1 that exert their activity by acting as GLP-1 receptor agonists. These agents improve glucosedependent insulin secretion, slow gastric emptying time, reduce food intake by enhancing satiety (a feeling of fullness),*

*- decrease postprandial glucagon secretion, and promote β-cell proliferation.*

*-Consequently, weight gain and postprandial hyperglycemia are reduced,*

***نفس الكلام الى قولناه فوق بالظبط***

## Advers effect :-

*1-nausea, vomiting, diarrhea, and constipation.*

*2- weight loss*

**Amylin anlog**

***Pramlintide*** *is a synthetic amylin analog that is indicated as an adjunct to mealtime insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes. Pramlintide is administered by subcutaneous injection immediately prior to meals Amylin is a hormone that is cosecreted with insulin from β cells following food intake. It delays gastric emptying, decreases postprandial glucagon secretion, and improves satiety*

-ال **amylin** دا بيتفرز من البنكرياس مع الانسولين و احنا خدنا فكره عنه فوق و قولنا انه هو و **GLP** بيقللو حركه الامعاء و بيمنعو افراز الجلوكاجون و بقللو الشهيه

- ال **Pramlintide** بيتاخد وسط الاكل تحت الجلد و دا بيشتغل زى ال **amylin**

## Advers effect :-

*1- severe hypoglycemia*

*2- nausea, anorexia, and vomiting*

| Drug Class | Mechanism Of | Effect | Risk Of Hypo | Comments |
|---|---|---|---|---|

| | Action | On Plasma Insulin | Glycemia | |
|---|---|---|---|---|
| *Sulfonylureas*<br>• ***Glimepiride***<br>• ***Glipizide***<br>• ***Glyburide*** | *Stimulates insulin secretion* | ↑ | *Yes* | *Well- esrablished histpry of effectiveness. Weight gain can occur*<br><br>*Hypoglycemia most common with this class of oral agents* |
| *Glinides*<br>• ***Nateglinide***<br>• ***Repaglinide*** | *Stimulates insulin secretion* | ↑ | *Yes (rarely)* | *Taken with meals. Short action with less hypoglycemia . postprandial effect.* |
| *Biguanides*<br>• ***Metformin*** | *Decreases hepatic production of glucose* | ↓ | *No* | *Preferred agent for type 2 diabetes. Well- established histpry of effectiveness. Weight gain can occur. Monitor renal function.* |
| *Thiazolidinediones (glitazones)*<br>• ***Pioglitazone***<br>• ***Rosiglitazone*** | *Binds to peroxisome proliferator- activated receptor-y in muscle, fat and liver to decrease insulin resistance* | ↓↓ | *No* | *Effective in highly insulin-resistant patients. Once daily dosing for ploghtazone. Check liver function befor initiation.*<br><br>*Avoid in liver disease or heart failure.* |

بكده نكون قولنا معظم الادويه التي تستخدم فى علاج مرض السكر ..

لا تنسونا من دعائكم

Dr.abdallah adel

Fourth year at MTI university

https://www.facebook.com/profile.php?id=100004235288402

و السلام عليكم و رحمه الله و بركاته

عبدالله