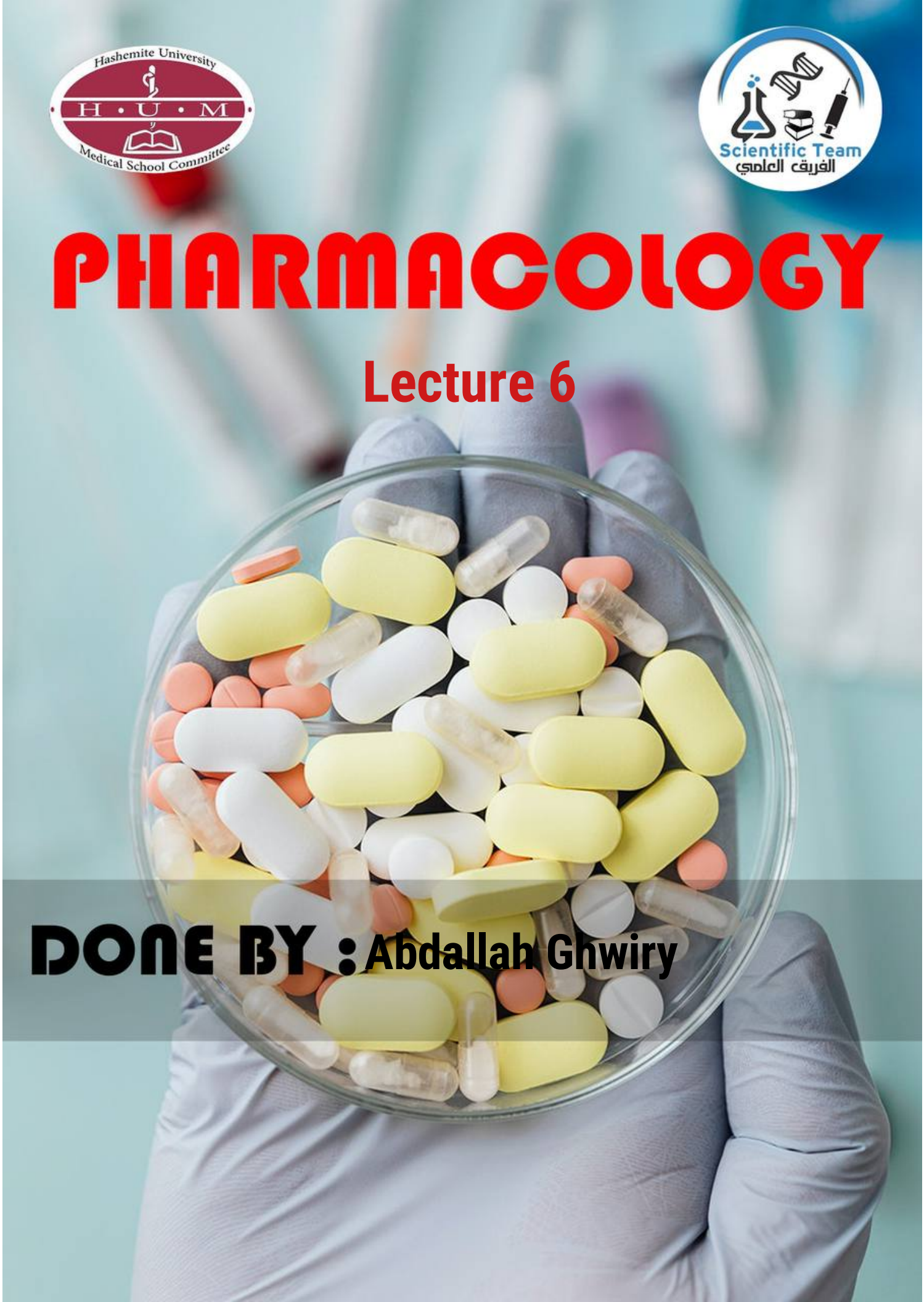

PHARMACOLOGY

Lecture 6

DONE BY : Abdallah Ghwiry

Oral antidiabetics (2)

Lecture 6

Prof. Ahmed Shaaban

Professor of Pharmacology &

Senior Consultant of Endocrinlogy

Lecture 6

~~Slide 2~~ Revision

* راح يكون شامل ما اضافه الدكتور على السلايدات من خلال شرحه.

احنا اخذنا 5 مجموعات للـ oral antidiabetic بالمحاضرة 5 اخذنا اول مجموعتين وبهاي المحاضرة راح نوخذ اخر 3 مجموعات

* عنا Class A كانت insulin secretagogs وكونها تفرز insulin وكونها oral hypoglycemics و hypoglycemia و insulin هو anabolic وكونه بالتالي ↑ body.W

كان في دواء اسمه sulfonylurea ⇐ Potent ⇐ 1. closure K channel
⇓ direct ↑ insulin exocytosis

Exhaustion of insulin store ⇒ Secondary failure

ودواء ثاني في نفس المجموعة اسمه Meglitinides ⇐ (Repaglinide + Nateglinide)
(الاسم دواء مركبة)

Meal to meal control ⇒ * rapid oncet
* short duration
* No exhustion of insulin in B cell in Pancrease

هذا الفرق الوحيد اللي يجعل hypoglycemia زيها زي insulin

اما باقي الفروقات لو عطتك بتكون very mild وفي حال ما sever. hypo.G,

Class B, C, D, E ⇒ Mild, No hypoglycemia ⇐

added with insulin

added with Class A

مهم للمقارنات

Scanned with CamScanner

C) Insulin sensitizers (Thiazolidinediones)

Mechanism:

They stimulate nuclear peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR-γ), in muscles, fat, liver & adipose tissue. PPAR-γ receptors modulate expression of genes for insulin signal transduction and glucose & fat metabolism.

They ↑release adiponectin and ↓resistin (from adipocytes) which ↑& ↓tissue sensitivity to insulin respectively. They ↑expression of GLUT4 and ↓blood glucose, free fatty acids & triglycerides. They *↓LDL & ↑HDL*. They improve fatty liver. They also ↓prothrombotic & proinflammatory (as CRP) diabetic effects

Uses:

Type 2 diabetics as monotherapy or combination with oral hypoglycemics or euglycemics. They do not cause hypoglycemia.

Revision

Class B عن الـ 3. No ⇐ ما بتقلل glucose

⇐ قاعدة عامة: ما عدى دوائين من نفس الفروب باستثناء Class B مع الـ obese لكنهم بقللوا من absorbtion of carbohydrate وبالتالي مناسبة عند
↓ fasting glycemia بيشتغل على Metformin : يعني complementary
inhibit Post. Prandial hyper. Gde بيشتغل α-glucosidase. inhib الـ
لانه بقلل من absorbtion of
scrouces

Slide 2

Class C هيا الـ Insulin sensitivity ⇐ Insulin sensitizer ↑ كونها بتزود
Insulin sensitivity الـ ممكن يزود B.W ثوبة ... بعشبة Insulin sectetagogs [ClassA]

أي دواء في insulin زي A,C class ع بزود B.W مقارنة مع باقي الفروبات
اللي ع يقللوا B.W

Mechanism

من العنوان ع يحضر عباك في شغلات بتزود insulin sensitivity وحاجات بتقللها
وجود انجاصين او آليتين متعاكسات متى يعمل control وما يصير hyper/hypo.

وهذا الـ regulation لأهمية الهرمون اللي ع يفرزه ع يكون منشأه من nuclus والي بنم عن طريقه ~~Per~~ Peroxisome proliferato activato receptor
(PPAR-γ)

بتكون موجودة بالخلايا اللي بتأثر بشكل كبير من insulin زي Muscle, fat, liver ....
وبالتالي بالاعتماد على هذا receptor منقدر نزود او ننقص من Insulin sensitivity
واللي ع بأثر على Fat. glucose. Met

اللي بتحكم بـ insulin. S شحلين :- ١- adiponectin ⇐ Increase
٢- resistin ⇐ decrease

Scanned with CamScanner

* هذا الدواء ع يزيد من التحفز (adiponectin) وع يقلل من التشحم (resistin)

* بناء على ذلك ع غير ما شرح عن الانسولين كونه anabolic & يزيد Metabolism
⟺ ↑ glucose uptake + utilization ⟹ ↑ expression of GLUT 4
⟺ ↓ blood glucose
↳ activate lipoprotein lipase ⟹ convert circulate fat (liver) to adepo fat (adepose tissue) الخطر الحقيقي
⇓
↓ LDL + ↑ HDL

↳ ↓ thrombosis: 75% of inPatien ⟸ infraction اغلب مرضى السكري يجيهم is DM
↳ ↓ inflammation

Problem in Receptor ⟸ metabolic syndrome وعكس insulin هذا الدواء نفس الـ

Uses

* الوكفور كابتب combination with بس غالبا" ممكن مع اي class class A, B

class A/ Insulin ← Hypo. G ⟸ الوحيدان اللي ممكن يعطوا

Adverse effects & contraindications

1. Hepatotoxicity. Contraindicated in liver diseases.
2. Fluid retention: edema, CHF and ↑body wt. (also by ↑total fat mass). Also macular edema & dilutional anemia.
3. ↓ bone density & ↑fracture risk: by ↓osteoblast formation.
4. Contraindicated in pregnancy and may induce ovulation.

e.g. pioglitazone is metabolized by CYP to active metabolite.

Orally, once daily, 7.5 → 45 mg.

N.B.

- GLUT4:↑ by insulin (& metformin & pioglitazone) , translocated by exercise & ↑genetic coding by T4.
- Lipoprotein lipase: lipemia clearing. ↑by insulin.
- Hormone sensitive lipase: ↑ lipolysis in adipose tissue. ↓by insulin,

↑by epinephrine (β1) & cortisol, → ↑cholesterol e.g. in stress.

↑genetic coding by T4 →….but → more cholesterol secretion →↓cholesterol.

SLide 3

Advers effect + contra indication

① كونه lipophilic ⟸ Hepatotoxity ... مثلاً ... Class A

② اي مادة insulin ⟸ B.W ↑ ... هون لساعتين عارفين السبب المباشر

↑ water content ⟸ عدد RBC ⟸ dilutional. edema

③ زي ما اخذنا عن insulin resistant ⟸ Polysystic ovary syndrome ⟸ عكسه

Ovulation

* كونه lipophilic ⟸ فهو ممنوع عن الحوامل ⟸ nuclear يشتغل على

fetus disese

الـ dose الوحيد المطلوب كفئة Metformin هو oral antidiabitic

N.B

* الانسولين ممكن انه يزود glucos uptalk ..... وبالتالي الدواء اللي عم يزود insulin . S عم يزود الـ GLUT4 ما خصوصي Pioglitazone فممكن Metformin انه عم يزود insulin. sensil . وعم نلاقيهم في treatment of Metabolic syndrome

* ممكن الـ exercise ما بتناع insulin عشانه يمتص الغلوكوز برضه العضلات ⟸ easy to response ⟸ cell membrane على GLUT4 بتعمل على نقل

Physica thermical

* الـ Thyroid هو Major. metabolic. H عن طريق stimulated+simulated وانا بتناع GLUT4 بشدة من glucose uptalk عن طريق genetic coding كونه يشتغل على nuclus ، بكون delay onset

Scanned with CamScanner

* كمينا قبل شوي عن lipoprotein lipase وهذا مفيد بزود دهك ... بنقل fat من adepose الى liver

* عكس ما سبق Harmon sensitive lipase بكسر ال fat الموجود في adepose وبتنقل في circulation وبتعمل مشاكل كثيرة زي atherosclerosis . وهناك بقل عن طريق insulin

* اما epinephrine فرع بزود abdominal fat

* ~~تكلم~~ اما بخصوص T4 وكمان بعمل very Potent = simulte + stimulate (on nuclur level)

⇓

باستثناء انو بقلل cholestrol ← بيكون مشابه للي ذكرناه في B1 (epinephrine)

عن طريق بزود cholestol secretion عن طريق Bile

بالتالي مفيد ال T4 بس ما بفيد اخذه واعتمد عليه كمان بعمل cardiac dz

Scanned with CamScanner

D) Incretins

Glucagon – like peptide -1 (GLP- 1) is a gut hormone with rapid proteolysis (also renal clearance). It amplifies insulin release by oral glucose more than by IV glucose. ↓early in type 2 diabetics (& in prediabetics).

Actions:

1. Amplifies glucose – induced insulin release & ↑insulin sensitivity peripherally. Unlike sulfonylurea, it causes mild ↑insulin release during fasting and at normoglycemic concentration → less hypoglycemic risk.

Unlike sulfonylurea, which accelerate β cell failure, it preserves islet integrity, with ↑regeneration & ↓apoptosis.

2. ↓glucagon secretion.
3. ↓gastric emptying → sensation of abdominal fullness + ↓ intestinal absorption.
4. Central anorexia.

Slide 4

* Class D = موجود في Gut
= بتكسر بسرعة
= بتتخلص منها Kidney بسرعة

* ذاكرين لما حكينا عن B-cell واللي بتفرز Insulin & Amylin اللي بيعملهم هرمونة الانزايمين فوتلتيفس للصفحة دي.

sulfonurea عكس عكس
اللي بتخلص عكل مفارز
Insulin

اول اتنين = Increase insulin Activity
وتاني وتالت ورابع = Amyline like

حتى ما تدخل الخلايا اللي بتنتج insulin في exhusion ع تجبرها تفرز الانسولين في حال زيادة Blood. G = Glucose induced insulin release

* بناء على ما سبق لو كانة الغلوكوز (Normal, low) فارع يخلي الانسولين اللي بكميات كبيرة معناها صعبة وقليل ما تؤدي الى Hypoglycemic

* بسبب وجود هذا الهرمون ع يخلي انتاج insulin بشكل اكبر في oral glucose = مقارنة بـ IV glucose

[٣] كونة ع يقلل من Gastric emptying وبالتالي ع يقلل من absorbtion وزي كأنة عمل glycemic index ↓

Scanned with CamScanner

GLP-1R agonists .1 •
(GLP-1 analogs)

Mechanism:

Synthetic long acting analogs of GLP-1. They are full agonists in GLP-1 receptor. They have **actions of GLP-1** but less proteolysis.

Uses:

In type 2 diabetics, it may be given as adjuvant if there is inadequate control by oral antidiabetics.

Adverse effects:

1. Anorexia & nausea in 40% of pts. (↓body wt.).
2. Hypoglycemia: more if combined with sulfonylurea.
3. Acute pancreatitis.
4. Nephrotoxicity.
5. Delay gastric emptying → ↓absorption of e.g. antibiotics & oral contraceptives (should be taken 1 hour before exenatide).

Slide 5

* الهرمون هذا جدا" ممتاز بس بادیته لو کان long duration وبالتالي کان
For long duration هذا الهرمون analog

هذا هو الدواء الوحيد من oral-anti-diabitic الي يكونه SC مش oral

Adverse effect

٣ لانه بيشتغل على Pancreause ⇐ inflammation

٥ delay gastric empty ⇐ بالاول كان صار كونه ع بقلل absorption للغلوكوز بس هنا عيبه لانه ع بأثر على امتصاص ادوية ... الخ لذ هذا الدواء قبل بساعة

Scanned with CamScanner

Preparations

1. Exenatide:

By SC injection before meals twice daily, as fixed- dose pens (5 &10 ug) 1 hour before breakfast & dinner .

Contraindicated in renal dysfunction.

- Exenatide LAR is long acting (once weekly), as powder diluted just before use.

2. Liraglutide:

3. Dulaglutide.

Slide 6

Pronunciation

Scanned with CamScanner

* Twice /d/ = قبل الفطار والعشاء

DPP-4 inhibitors .2•

Mechanism:

Selective oral inhibitors of dipeptidylpeptidase (DPP-4), the plasma enzyme which rapidly inactivates GLP-1 → prolonged action .

They ↑ plasma GLP-1 & insulin concentration.

They have other actions of GLP-1 but do not cause nausea, vomiting, with less wt. loss .

By inhibition of proteolysis, it also prolongs actions of GIP (gastric inhibitory polypeptide), neuropeptide Y, substance P, cytokines and growth factors.

Mainly renal clearance.

Uses:

Oral, once daily in type 2DM, with or without food, alone or combined with other oral antidiabetics or insulin. Dose is ↓in renal dysfunction.

Slide 7

Mechanism

* نفسها Exenatide الفرق انها يتمنع تكسير الهرمون (GLP-1)
* اكثيو ضد dipeptidylpeptidase-4

* السطر ده اللي فيه فوق ..... Mainly renal مش مهمات

كل من ClassE,D يكونوا Renal clearance .. اهمية هذا الكلام انه لو العيان كان عنده liver dz او renal dz يبدي اخاف منه شوية .. ① contraindication close adjucentment ②

↓

in low dose

Mainly by liver ⇐ CLASS A,C

for long duration ⇐ Renal يكونه محتمل

Highest Potent ⇐

Glibenclamide ⇒

في Renal.dz & old.Pt بفهم يكون الدواء short.durat

Both liver, Renal ⇐ Class B

Scanned with CamScanner

Adverse effects:

Much lower incidence than other oral antidiabetics.

1. GIT upset.
2. Minimal hypoglycemia, except if combined with sulfonylurea or insulin.
3. Nasopharingitis & upper respiratory tract infection.
4. Headache.
5. Hypersensitivity reactions.
6. Pancreatitis.

Preparations:

1. Sitagliptin: 100 mg.
2. Vildagliptin: 50 mg.
3. Alogliptin: 25 mg.

2 & 3 are not used in liver dysfunction.

4. Linagliptin: 5 mg, no dose adjustment in renal or hepatic impairment. Not with enzyme inducers.

Slide 8

Adverse effect

Insulin secretagogs ⟸ sulfonylure ③
direct exocytoses ⟸

Infection ⟸ immun supresent والها decrease lymph الها كرتها ④
effect

Pre Paration

insulin glargine اخذنا وكان Top 10 ⟸ drug ⟸ فقط نحفظ *

Scanned with CamScanner

E) Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors

Mechanism:

Inhibit **SGLT2** in renal PCT (.....1 in intestine) → lowering of plasma glucose threshold from 180 to 90 mg%. This inhibits 90% of glucose reabsorption → glycosuria.

They ↓ body Wt. & BP by glucose loss & diuresis respectively.

Efficacy is reduced and are contraindicated in renal dysfunction.

Uses:

Type 2 DM with normal renal function.

Effective in advanced cases with loss of β- cells reserves.

Oral, once daily before 1st meal.

Slide 9

* يتم امتصاص الغلوكوز مع الصوديوم وبالتالي لما يصير inhibition مع ميتحلص glucose عن طريق urea

* هذا الدواء لا يعتمد على Insuline

Scanned with CamScanner

Adverse effects:

1. Polyuria & genitourinary infection. Mild, more in women.
2. Mild hypoglycemia in combination with insulin or sulfonylurea.
3. Bone fractures. Mainly canagliflozin.

Preparations:

1. Canagliflozin: 100mg.
2. Dapagliflozin: 10mg (5 mg in liver dysfunction).
3. Empagliflozin: 10mg.

Used in Type 2 DM with cardiovascular disease (↓cardiovascular morbidity & mortality

Slide 10

decreas (↓
osteoblast

Preparation

هذا هي ما الطلاب
hyper thyroidism & hypothyroidism يحصل fatigue ال ممكن

Thyrotroxosis → uncoupling phosphate → No ATP (low)

Myxedema hypothyroidis → No metabolic rat → No ATP

Scanned with CamScanner