

1.2

treatment T₂ DM

Oral antidiabetics (1)

Lecture 5

Prof. Ahmed Shaaban
Professor of Pharmacology &
Senior Consultant of Endocrinology

have 2 basis
treatment patient rather than guidelines

- | | |
|--------------------------|---|
| age | ① |
| weight | ② |
| liver and renal function | ③ |
| comorbidity | ④ |

the worst one number ①
بشخص غير

* بالاول كان عنا few drug فبتنظير 1 tablet وله فافيه Response
بذخيم ٤٣٤٢ خطيباً بيحصل عنا adverse effect فبي بس كدا
كل دواء لو زودنا ال Dose فابتزير ال response كثير
لانو كل دواء ال وجود حسب ال mechanism تابعو

* لو حسيت Response قائل خالص بغير الدواء لكنا لو Mild
بعد Combination therapy خصوصاً after years of drug intake

From A - E there is 5 Major group

ليس! اولاً! لانو كل تقسيمه الها خواص معينة و criteria بقولها

ثانياً :- بما اني بعد Combination therapy بقدر اقل ال Combination is Drug From Different group

مثلاً :- A مع B او C او D وهكذا فابجطي دوايينه من A

- ① Mechanizm او اسين من C لانهم راح يكونه الهم نفس
- ② adverse effect

بالتالي فابقيروني جدول بيصيروني

نبدأ باول مجموعة (A) → insulin secretagoggs

we

Oral antidiabetics

Pt.- centered approach > guidelines.

Antidiabetic combination is better than maximizing the dose.

→ secrete insulin

A) Oral hypoglycemics (Insulin secretagogues)

1. Sulfonylurea

① classic drug
② very commonly used member
وهي من الأعضاء

Mechanism:

الغالب مراجع

1. Closure of K channels... Similar to glucose / Binding to sulfonylurea Receptor
2. Direct ↑ insulin exocytosis.
3. ↑ sensitivity and number of insulin receptors.
4. ↓ plasma glucagon.

Uses:

Type 2 DM if pt. fails to respond to lifestyle modification for 3 months and no contraindications. Before meals. →

PU أو لانو العيانية أو after نضطر نغطي
or gastric irritant or severe infection

لانو life term therapy



insulin secretagogues →

أحز ترتبطها clinically بشغلتين

① تقل hypoglycemia لأنوار insulin هو hypoglycemic وعشانه كذا
العنوان oral hypoglycemic

تبعي Division من oral antidiabetic

② ↑ body weight لأنو الانسولين anabolic

* this major group have to sub division

① sulfonylurea (Mechanism)

↑ insulin release بدل فالتقل *
Direct مع - K channels closer
وكمانه يتطعمو Direct

* دي ميزة للدواء وتعطي potency سبب ممكن يعول
earlier exhaustion of B cells

يعني يطعم الانسولين على طول فيسبب بدري ويمكن يحصل
2ry failure

الكلام دا بيدخل mainly في ال initiation of therapy
لحسن الخط

ما بيدخل على طول سبب main في البداية

3- mainly in maintenance therapy

↑ insulin Receptor = «lifestyle» + «sulfonylurea»

4- oral antidiabetic في اغلب الاحوال

Uses :-

اول اشئ بيخرب على life modification لمدة ٣ اشهر قلنا ٠.٥٪ من المرضى

أحز يحصلهم Response وار ٠.٥٪ التانيين لا فينبا بهاي الادوية

سبب بشرط عدم وجود ال Contraindication

* يعطى الدواء Before meal لأنو لما يحصل absorption ويعود ال effect وتقل
postprandial control of hypoglycemia بدقا وقت

Before meal هاي قاسه عاقه الهم باستناد دواء يعطى بعد الاكل سبب ال gastric irritant

Contraindications:

1. Uses of insulin except 7. في الحاضرة التي قبل ما عدا 7
8. Decrease dose in old & renal disease.
9. Hypersensitivity reactions.

Adverse effects:

1. Hypoglycemia especially by glibenclamide. insulin لانخفاضها secretagogues irritant + long acting صنوع يكون **Caution in old & CV pts.**
glucose level) يكون set higher يكون glycemic target old + comorbidity + CV على يجر في
2. ↑body weight
3. 2ry failure & tachyphylaxis: by exhaustion of insulin stores
4. GIT upset. irritant like oral drug
5. Teratogenicity (pass placenta) التي يجرى حابة يجرى كل حابة في
6. Allergic reactions as skin rash (related to sulfonamide). من الامم الادرية teratogenic التي نشو منها نجاتنا

«Contraindication»

① → combination therapy

التي يعطى فيها oral long acting insulin (glargine) مع ال oral

وال لا الثانيين فابقده اعطى فيهم oral للأسباب في المراجعة المأمية

8- تضاف بار old فتتسبب hypoglycemia و بمرضى الكلى راح يكون ال ال clearance أقل

فيكونه الوضع اخطر (خطر ال hypo)

8- دائما بمرضى السكري نربط بين ال old + renal Disease للذاتيين ال ال (more danger hypoglycemic complication)

9- لانو من اسم الدواء فهو الالعاقبة ب sulfonamide ال ال فسهو ال ال

كثير ب allergic reaction

Adverse effect :-

5. teratogenicity :- suspected pregnancy or married فابقدها وهي

او فابقده oral contraceptive

لانها بيجل very early حتى قبل تشخيص الحمل و ممكن يجي ال ال
① over weight ② فتوه ③ Premature labour

(د ميان Doses بهاي المخامرة واللي بعدها فيك حفظ)

Interactions:

- pharmacokinetic
1. β blockers \rightarrow hypoglycemia. \leftarrow pharmacodynamic
 2. Hyperglycemic drugs as corticosteroids \downarrow hypoglycemic effects.
 3. Drugs highly bound to PP as NSAIDs & oral anticoagulants \rightarrow \uparrow free level \rightarrow potentiation. \leftarrow نفس ال war Farin
 4. Enzyme inducers as rifampin \rightarrow antagonism.

Preparations:

بطبنا نستخدم ال 1st generation مع المرضي من زمان
2nd generation: More potent & less adverse effects.

1. **Glipizide:** نبدأ رطبي عن الادوية ال short ثم ال long من بعد السلافة
لايخيف من ال hypoglycemia

Shortest $t_{1/2}$ (3hs.). Also extended release preparations for 24 hours, once in the morning (but loss of benefit). بدل جا اوزة كل 3 ساعات بين وبدو انها خفتت
خايفتها وصارت نقل minimal hypoglycemia

Preferred in old age & renal dysfunction to avoid hypoglycemia. 

دائماً يُقسَّم ال interaction لـ
① pharmacodynamics
② pharmacokinetics

① potentiation action of drug لو حاجة بتقل زيو بيقر
antagonism لو حاجة بتقل عكسوي بيقر

hyperglycemia epinephrine عكس ال
hypoglycemia لـ

(Sever) more hypoglycemia فيحيز hypoglycemia
والمرضوع الاملا (ادوية السكري)

② antagonism effect hyper Corticosteroid هو هرمون وأغلب الهرمونات فيشغل

فتقل ال hypo effect
للادوية

اول في pharmacodynamic

③ competition بتقل high bound to plasma protein
الادوية اللى بتكون

Displaced وتطلع ويزيد ال free level تا عها وبالتالي بيحصل potentiation

بيجي للمريف hypoglycemic reaction ودونة وذالترق بتقل

④ لما انوال enzyme system بتكون non specific فلواته العيانه

Enzyme inducer زي ال rifampin فيقل ال Response

في ارتباط بين ال Potency + duration

Gliclazide: .2 •

Intermediate potency and duration. 80mg .

slow or extended release

Once daily (MR) tablets (30-60 mg) are used. very Commonly used

لأنها المريف وخصوما التي صغوا اكثر من
مريض بيترتبط بالادوية وما يميز
التي قتل والتي بعد الاكل فيفضل
يعضد هاد الدواء كل مرة وحدة

3. Glibenclamide (glyburide):

trade name → بيكونه اول حرف كبير

لايزم small بس كبير لانها اول
السطر

Most potent and longest duration (12-24 hs.).

حسب الاكل لو العيان الكلو وحقن بيكي ٢٤ ساعة لو متلحظ ما يتغير ويمكن يستغل ١٢ ساعة

مصنوع اعطي
long
Duration

CI in old age & renal dysfunction.

زمانه كناستخدام ٤ بس ٥ لا يلا لانه يعقد hypoglycemic complication
عكس الاول
Combinaton

5mg. 1-4 tablet /day.

3rd generation:

Glimepride: binds to different receptors. Rapid association with receptors (→ rapid insulin release) and rapid dissociation (→ less ↑insulin & hypoglycemic risk and less ↑ Wt.).

حسب الاكل / المريف / liver

Intermediate – long duration (12-24 hs.). Its peak effect is 4hs. Food at this time is important to avoid hypoglycemia.

Dose: 1-8 mg once daily orally just before major meal.

عاشا بة كمل ٢٤ ساعة
فنبوخته ها مرة وحدة

شروط الدواء
١
٢ تقسيم الاكل في الوجبة العارفة
على طول بعد الغرم وبعد ٤ ساعات يوكل
الاكل التي يعمل hyper glycemia وهو نفس قديها

3rd generation

Rapid association → Rapid insulin release → Control post prandial hyperglycemia
قلادة

Rapid disassociation → less insulin release → ↓ hypoglycemic Risk → ارتفاع ال wt

(2nd an 3rd) is mainly hepatic metabolism
sulfonyleurea كل ال

لو أخذ المريض الحبة قبل القطور (وهو غلط) وعلى الساعة ١٢ صار فعو hypoglycemia
ويشيلو الناس لسبب يا عايشين يا مسيئة فلابزم العيان يحفظ ال Peak وهو
٤ ساعات

في الفترة دي يحصل hypoglycemia فمشوف الاشياء اللي انتة محروم
فيها وكلها (بطيخ ، مانغا ، بلح ، سبوسة ، كنانة)

اشياء انتة محروم منها طول الوقت عدا هان الساعة اللي هي ساعة ال Peak effect

* هاد دواء اجنبي وعند العرب ممكن ييؤذو قبل الافطار هناك هم بيظفرو احياناً
او بيظفرو سريع فيدرو على الشغل ويهون (الله يرحموا)
لذلك ننكي للعريض ييؤذو قبل وجبتو الرئيسية سواد كانت كذا او عشا

Meglitinides2. •

Mechanism:

Potency ↑
↓ less hypoglycemia
↓ rapid onset
↓ post prandial

Similar to sulfonylurea but no direct exocytosis.

Very rapid onset & peak (1 hour) achieve meal (PP) hyperglycemic control. Short duration (4 hours) due to effective hepatic clearance

→ less hypoglycemia & less ↑ body wt (من سبب عدم إفراز الإنسولين)
① direct exocytosis
② short duration

Uses, CI & adverse effects: Similar to sulfonylurea.

e.g. **repaglinide** orally 0.25, 0.5, 1 or 2 mg (according to amount of carbohydrate in meal) before each meal.

Caution in liver dysfunction. Affected by enzyme inducers & inhibitors and can be given in renal dysfunction & old pts.

Nateglinide is similar.



Repaglinide :- دواء لطيف يعمل meal to meal control يعني اكله
بأكلتها ويكون ضد للعمال والناس اللي عيش منتظمة بأكلها
فيندكي تذكر قبل هاتو كل حذ الدواء

* Dose عيش فقط

* هون ار Dose بتكثف حسب الاكلة فاعا كنت خفيف (مش بالكمية)
حسب glycemic index و glycemic load و calories واللي قلنا قبل
فينوذ ربع مل غرام وكل فاكنته اقل يوذ Dose الكبر
بيوذ ٢ مل غرام (بظفة غير صيلاد او عزوفة)

* هون المريض بيتضرب انو ايه وحدة اوخذ فينذكيو عموما خذ 0.5
mg
لوالاكلة خفيفة ولو جاهدة خذ 2Mg

B) Euglycemics •

Unlike oral hypoglycemics:

1. No ↑ insulin release (Non insulin secretagog). *No hypoglycemia*
2. No ↓ blood glucose below normal.
3. No ↑ body wt.

1. Metformin *عدد الدواء number*

Mechanism:

هي مجموعة ادوية تطلق سكر من صلب
Metformin *ال*

A **biguanide**. It primarily ↓ fasting glycemia and mildly PP hyperglycemia.

1. ↓ ^{fasting hormone} glucagon - dependent hepatic glucose production (↓ glycogenolysis & gluconeogenesis) in fasting state → ↓ fasting blood glucose. Major action. *↓ formation of glucose from non carbohydrate*



حکیتاً کل الهرمونات fasting
دار insulin eating

glucagon = از ریاحول یطبع glucose لانوار insulin حوث glycogen

اشناس الاكل لکن اشناس الصيام بدي اطلع المخزون

هون المواد يشتغل عكس glucagon بعين زي الانسولين

↓ glucagon → ↓ glucose

بيضان الoxidation فاعل Atp كويس فيحصل requirement of excess Atp Production
Aerobic ال وبعقل ال glycolysis
ففيزيه
Anerobic glycolysis

2. Inhibits mitochondrial respiratory chain (complex 1) → uncoupling of oxidative phosphorylation → ↑ anaerobic glycolysis →

antioxidant
antiinflamm
dry

↑ fatty acid oxidation & glucose uptake & utilization → ↓ PP hyperglycemia.
↓ lipogenesis & cholesterol synthesis → ↓ postprandial hyperlipidemia.

3. ↓ carbohydrates & fat absorption in GIT.

4. ↑ insulin sensitivity by ↑ activation of insulin receptors & IRSs → ↑ phosphorylation of GLUT4 → ↑ peripheral glucose uptake.

5. ↓ plasma glucagon. زي الاعلى

6. Beneficial effect on gut microbiota (x intestinal dysbiosis). Quantitative / qualitative

Pharmacokinetics:

Absorbed orally, wide distribution into various tissues. تستخدم باسيار كثير

(Not) highly bound to plasma proteins & (not) metabolized.

not clinically important
في بس

لوعندك metabolic syndrome وما اجاك سكري اذا استخدمت 250mg فيمنع حصول السكري بنسبة 40% ومع ال life style بيقول 60% او 70%

Uses: هوكون اسقنم A مع B وى ما دكينا

1. Type 2DM (1st line) with or without other oral antidiabetics.
Mainly in middle (< 60 years) age, obese diabetics. لا بوعندهم مشكلة Receptor

↓ diabetic complications & mortality.

2. Macrovascular & microvascular diabetic complications.
↓ atherosclerosis → ↓ glucose → ↓ lipid

Other drugs affect only microvascular complications.

mainly Cardiovascular diseases cause 50% of diabetic morbidity & mortality.
Micro مهمه لانو بيقول ال micro و ال macro عكس اغلب الادوية يتكونه

3. Metabolic syndrome & prevention of diabetes. It does not prevent diabetes in old & leaner prediabetics. Even by 250mg. مهمه حد 250mg Small dose

4. Obesity. 5. → NAFLD. 6. Polycystic ovary syndrome. effective Non alcoholic fatty liver disease لو فتشوا ال female ال 20% ال ادوية ال Prophy axis

7. ↓ cancer risk mainly in higher doses and ↑ cytotoxicity by cytotoxic drugs or radiotherapy.

Cancer → ↓ immunity → ↑ glucose → ↑ growth

لبيقلو وصى لو حصل بين ال بيطان كلاجو اسهل mainly in higher dose سواد مع استخدام ال Drug او ال radiation

9. 15. 15

Dose || 11 15 15 15 15 ||
Higher in Cancer
low in metabolic Syndrom

Adverse effects:

1. GIT upset, flatulence.... Start with small dose.
او يجرى
سيقدم اثناء الاكل او كثير ناس فيصنعو عشاءة او upset
كثير طاعت يتصبر معها
اولا اشي هدين تبقى normal
2. ↓ absorption of vit. B12. Deficiency after years.
(عشان او Rbc's) ليتخزن بصمنا ٥ سنوات فيبين النقص بعده سنوات
عشان او neuron تحتاج B12 كثير فيصير مع neuropathy اكر من ٥ سنوات
اللي عظمه صان ويخوزر
الواد زي مرض السكر
B12 يوضو هو
3. Lactic acid acidosis (by anerobic glycolysis).
مسخر للبدن الجسم بيعمل acid-base balance
عشان يفوتها
هي وان
anemia
4. Contraindicated (not absolute) in severe heart, lung, liver & renal dysfunction (risk of lactic acid acidosis).
بالطبع (renal) heart & lung & liver
للنف ماضي balance acid-base
Mild عادي

Dose:

Metformin (Glucophage) 500 mg orally with meals. or after
صفا
gastric irritant للنف

Also slow (extended) release long acting formulations 850 & 1000mg.

1-3 times daily. They → less GIT side effects.

Slow release للنفم



Fasting
glucose

بشيقل على PP اللى قبل على ار

α glucosidase inhibitors .2•

Mechanism: compete with oligosaccharides (as sucrose) for α glucosidase in brush border of intestine, decreasing glucose absorption, reducing PP hyperglycemia .

Used alone or with oral hypoglycemics or metformin. Low efficacy. ^{weak action}

If hypoglycemia: ttt by glucose & not sucrose.

المعادن اللى يعبر اعطى ~~هو~~ مواد ثابته من نفس
المجموعة B (2 drug from B) بين
subdivision غير ال mechanism

Uses:

1. Type 2DM ttt & prophylaxis.
2. Obesity.
3. Prophylactic in hypertension and ↓cardiovascular risk & complications. By ↓ PP hyperglycemia, glucose variability, ↓Wt., on gut microbiota.

Adverse effects : ^{نزلة ار} ^{class} ^{للجوفيل (absorption)}

1. GIT upset, flatulence, diarrhea. Poor tolerance.
2. Reversible ↑ in liver enzymes (caution in liver diseases).
3. Contraindicated in renal dysfunction (excretion is renal).

e.g. **acarbose** 25-100 mg before each meal.

اسم ال

اذا تقطع بعد الاكل يكون ال sucrose امتص

فما من فائدة

د ال gastric irritation
فما من فائدة اوى



Sucrose $\xrightarrow{\alpha \text{ glucosidase}}$ glucose
in brush border of intestine

glucose \parallel α Sucrose \parallel compete α α