

موضوع: فرآورده های انسولین

گردآورندگان: دکتر طاهره دارا، دکتر محسن ذبیحی، دکتر آزاده منشگر

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - دانشگاه علوم پزشکی (معاونت غذا و دارو)

زیر نظر: دکتر محمد حسین مصدق

شماره تلفن: ۰۳۵۱ ۶۲۱۴۱۹۱

<http://www.ssu.ac.ir>

[E.mail: vfdo@ssu.ac.ir](mailto:vfdo@ssu.ac.ir)

### فهرست مطالب:

شماره صفحه	موضوع
۳	فرآورده های انسولین
۵	ترشح و جذب انسولین
۷	فرآورده های انسولین انسانی
۷	انسولین کوتاه اثر
۹	انسولین متوسط الاثر
۱۲	فرآورده های آنالوگ انسولین
۱۲	فرآورده های آنالوگ انسولین سریع اثر
۱۳	انسولین لیسپرو
۱۳	انسولین آسپارت
۱۵	انسولین گلولیزین

- ۱۶ ----- فراورده های طولانی اثر انسولین
- ۱۶ ----- انسولین گلارژین
- ۱۸ ----- انسولین دتمیر
- ۲۰ ----- انسولین پری میکس
- ۲۴ ----- سؤالات برگزیده
- ۲۷ ----- فرم بازآموزی

## فرآورده های انسولین

بعد از مطالعه این مقاله شما قادر خواهید بود به مطالب ذیل پاسخ دهید:

- تشریح منافع و محدودیت های انسولین رگولار انسانی و انسولین NPH
- افتراق در کاربرد بالینی انواع طولانی اثر، سریع اثر و انواع مخلوط انسولین
- مقایسه الگوی زمان - اثر در آنالوگ های انسولین و فرآورده های انسانی انسولین
- فواید و محدودیت های آنالوگ های انسولین و آنالوگ های از پیش مخلوط شده انسولین
- مکانیسم طولانی اثر کردن انسولین detemir و انسولین glargine
- مکانیسم های جذب آنالوگ های سریع اثر انسولین و انسولین رگولار

کشف انسولین در سال ۱۹۲۲ در کنترل دیابت تحولی ایجاد کرد. قبل از کشف انسولین، بیماری دیابت فقط از طریق محدود کردن رژیم غذایی مورد مداوا قرار می گرفت و به عنوان یک بیماری متابولیک کشنده تلقی می شد. کمبود انسولین درون زا علت بیماری دیابت را مشخص کرد و به دنبال آن جایگزینی انسولین انجام شد که تاکنون نیز این روش به عنوان مؤثرترین روش درمانی در دسترس است.

فرآورده های اولیه انسولین از گاو و خوک به دست می آمد که دارای مقدار زیادی ناخالصی بود و قدرت اثر یک بیج نسبت به بیج دیگر مشخصاً تفاوت داشت و به همین دلیل میزان اثر بخشی و عوارض جانبی آن قابل پیش بینی نبود.

کارهای بیشتری انجام گرفت و با بهبود فرآیند های تولید و فراوری، کاهش تفاوت ها در میزان فعالیت، خواص ایمونولوژی و ناخالصی ایجاد شد و بدین طریق باعث کاهش عوارض جانبی و تضمین اثربخشی شد.

تا سال ۱۹۸۶ که هنوز فرآورده های نوترکیب انسولین انسانی تولید نشده بود انسولین موجود از نوع گاوی، خوکی، گاو - خوک بود. انسولین انسانی از دو طریق تولید می شود.

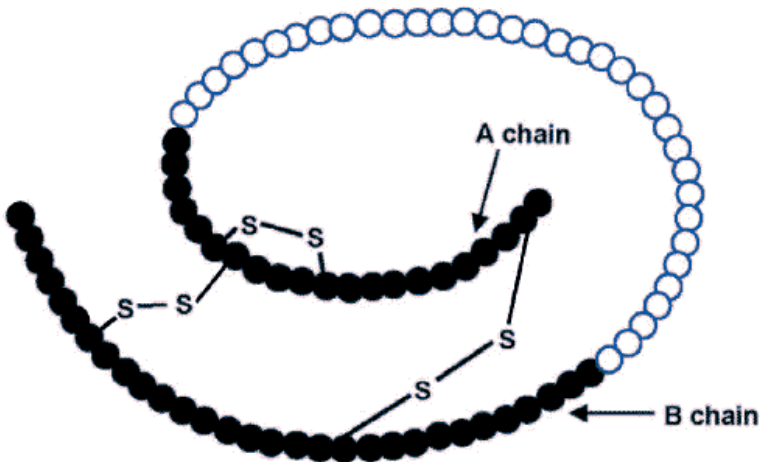
۱- انسولین نیمه سنتتیک انسانی با جایگزینی اسید آمینه ترئونین به جای آلانین در ترکیب انسولین خوک

۲- تولید انسولین بیو سنتتیک از طریق باکتریهای جهش یافته

امروزه فرآورده های نوترکیب انسولین از طریق باکتری جهش یافته اشرشیاکلی و مخمر ساکارومایسز سرویسی آ با همان ترکیب اسید آمینه ای که در انسولین انسان وجود دارد تولید

می شود. تا قبل از تولید به روش بیوتکنولوژی فراورده های انسولین حدود ۳۰۰ تا ۱۰,۰۰۰ ppm<sup>۱</sup> ناخالصی داشت ولی امروزه میزان ناخالصی کمتر از ۱۰ppm است و به همین دلیل واکنشهای حساسیتی و ایمنونوزیستی و عوارض جانبی سیستمیک، محدود شده است. اولین فراورده آنالوگ انسولین به نام انسولین لیسپرو (Lispro) در سال ۱۹۹۶ تولید شد. آنالوگهای انسولین، فراورده های سنتتیک هستند که براساس ساختمان انسولین انسان ولی با اندک تغییراتی در ترتیب اسیدهای آمینه به منظور اصلاح فراهمی زیستی آن ساخته می شوند تولید آنالوگ انسولین به تکنولوژی نو ترکیبی DNA وابسته است به منظور دستیابی به فارماکوکینتیک مشابه انسولین درون زا در ساختمان انسولین تغییراتی داده می شود. فعلاً، فقط انسولین انسانی نو ترکیب و فراورده های آنالوگ انسولین در بازار وجود دارد و از سال ۲۰۰۳ تولید فراورده های انسولین گاوی و گاو - خوک و از سال ۲۰۰۵ فراورده خوکی انسولین قطع شده است.

**Figure 1**  
**Structure of the Proinsulin Molecule**



## ترشح و جذب انسولین

انسولین یک هورمون آنابولیک است که از طریق انتقال و یا ذخیره گلوکز، اسیدهای چرب و آمینواسیدها در بافت چربی، عضلات اسکلتی و کبد وظیفه تنظیم سطح گلوکز خون را برعهده دارد. انسولین درون زا، منحصراً از سلولهای  $\beta 2$  پانکراس تولید، ذخیره و آزاد می شود. از لحاظ ساختمانی دارای دو زنجیره A و B است که از طریق پل های دی سولفیدی به هم متصلند. زنجیره A ۲۱ اسید آمینه و زنجیره B ۳۰ اسید آمینه دارد (شکل ۱) زمانی که انسولین تولید می شود به صورت شش تایی همراه با یون های روی (Zn) تجمع یافته و در سلولهای  $\beta$  ذخیره می شود.

با افزایش قندخون، انسولین درون زا از پانکراس ترشح می شود. انسولین Prandial فوراً در پاسخ به افزایش قندی که از بیرون تحمیل شده است مثل موقع خوردن غذا ترشح می شود و انسولین پایه به طور مداوم به مقدار کم درپاسخ به گلوکز آزاد شده از کبد ترشح می شود. ترشح انسولین Prandial در دو فاز صورت می گیرد.

فاز ۱: در اولین ثانیه های پس از صرف غذا ترشح آن آغاز می شود و طی یک تا دو دقیقه به حداکثر می رسد و تا ۱۰ دقیقه ادامه می یابد که این دو باعث سرکوب آزاد شدن گلوکز از کبد، جلوگیری از افزایش قندخون بعد از تغذیه و تحریک ترشح فاز ۲ انسولین می شود.

فاز ۲: آزاد شدن انسولین ۱۵ دقیقه بعد از فاز ۱ شروع شده و یک تا دو ساعت ادامه می یابد که این اساساً برای کاهش قندخون افزایش یافته بعد از غذا است.

ترشح انسولین درون زای پایه در طول روز و به طور مداوم حدود ۱-۰/۵ واحد در ساعت به منظور تنظیم سطح خونی گلوکز آزاد شده از کبد است.

جذب انسولین تزریقی از بافت زیر جلد، تحت تأثیر عوامل مختلف مثل فرمولاسیون و شرایط بیمار قرار می گیرد. تفاوت در میزان جذب انسولین یکی از مسائلی است که تعیین دوز و تعیین مقدار مورد نیاز دارو را مشکل می کند. جریان خون، مقدار بافت چربی در محل تزریق، عمق تزریق، دمای پوست و خصوصیات مولکول انسولین، میزان و سرعت جذب انسولین را متأثر می سازد. محل های تزریق زیر جلدی انسولین که به ترتیب سرعت جذب ردیف شده اند شامل شکم، بالای بازو، سطح قدامی و جانبی ران و باسن می باشد. هم مکان تزریق و هم تفاوت های موجود در جذب در بین بیماران مختلف، باعث تفاوت در فارماکوکینتیک و

فارماکودینامیک انسولین می شود. مناطقی که گردش خون بیشتری دارند دمای بیشتری نیز خواهند داشت و جذب انسولین سریع خواهد بود و مناطقی که چربی کمتری دارند نیز جذب در آنها سریعتر انجام می گیرد. فعالیت بدنی نیز به دلیل افزایش جریان خون و افزایش دما باعث افزایش جذب می گردد. غیر سیگاریها و با توده بدنی کم باید در مورد شروع سریع اثر انسولین مورد توجه قرار گیرند که منجر به تفاوت های بین بیماران می شود.

عوامل استرس زای فیزیکی از جمله بیماری، عفونت یا بستری شدن در بیمارستان و استرس های روانی مثل افسردگی و اضطراب می تواند باعث کاهش اثر انسولین و در نتیجه تفاوت در بیماران شود از آنجا که عوامل متعددی بر جذب و فعالیت انسولین اثر دارد، میزان و زمان مصرف انسولین باید برای هر بیمار محاسبه شود.

انسولین انسانی برون زا به طور معمول در فرم شش تایی پایدار است. زمانی که این فرم شش تایی تزریق شود باید به صورت دیمر و مونمر در آید تا قابلیت جذب داشته و فعالیت زیستی پیدا کند. زمانی که جذب از چربی زیر پوست شروع می شود فعالیت مشابه انسولین درون زای پایه و یا پرندیال Prandial را تقلید می کند.

هدف تجویز انسولین خارجی، تقلید اثر انسولین درون زای پایه یا پرندیال است به صورتی که کنترل قندخون با حداقل عوارض هیپوگلیسمی انجام شود. روش کنترل قند به این صورت است که یک تزریق از انسولین پایه یک یا دو بار در روز انجام می شود و برای تقلید انسولین پرندیال موقع صرف غذا، انسولین سریع اثر یا کوتاه اثر تجویز می شود. یک پمپ انسولین می تواند این عمل را آسان کند. بعضی از بیماران ممکن است دوست نداشته باشند و یا قادر نباشند که در یک روز چند تزریق انجام دهند به همین دلیل فرمولاسیون مخلوط انسولین سریع اثر و طولانی اثر به صورت یک یا دوبار در روز به کار می رود. در تجویز انسولین زیر جلدی ایده آل است که این انسولین خواص فارماکوکینتیک کاملاً مشابه با انسولین درونی، بدون عوارض ایمونولوژی و حداقل تفاوت در بین بیماران و حداقل عوارض جانبی را داشته باشد. چون جذب انسولین و فعالیت آن متفاوت است تنظیم قندخون برای هر شخصی باید خاص وی باشد.

عمومی ترین مشکل انسولین، هیپوگلیسمی است که در مواقعی که فرد انسولین زیادتری استفاده کرده باشد و یا تغذیه بیمار به موقع نباشد اتفاق می افتد بنابراین همانند فرمولاسیون انسولین، رفتار و عادات بیمار نیز، اثر بخشی و ایمنی دارو را تحت تأثیر قرار می دهد.

## فرآورده های انسولین انسانی

انواع فرآورده های انسولین شامل انسولین (R) regular، (NPH) Neutral Protamine Hagedron، (L) Lente، (U) Ultra lente است. از ژولای ۲۰۰۵ بدلیل کاهش تقاضا تولید U و L دوامی نداشت. فرآورده های انسولین فوق الذکر از تکنولوژی DNA نو ترکیب تهیه می شوند. و توالی اسید آمینه آنها در زنجیره A و B همانند انسولین انسان است و در PH خنثی پایدار می باشد. در فرآیند بهبود کیفیت و استاندارد سازی، خلوص انسولین، حساسیت زایی و اختلاف بچ ها نباید از حد مجاز بیشتر باشد. این فرآورده ها به علت حضور پروتامین و یا زینک در ساختمان اصلی شان در خواص فارماکوکینتیکی با هم متفاوتند چرا که این مواد تبدیل فرم هگزامر انسولین به شکل فعال منومر را طولانی می کنند. واکنشهای ایمونولوژیکی ناشی از فرآورده های انسولین انسانی بسیار کم است و گزارشات کمتر از ۱٪ را نشان می دهد. واکنشهای حساسیتی به مواد افزودنی مانند پروتامین که یک مشتق پروتئینی به دست آمده از ماهی است و در انسولین NPH به کار می رود، ممکن است اتفاق بیافتد. اگر چه عموماً این واکنشها در محل تزریق به صورت ملایم تا نسبتاً شدید رخ می دهد و معمولاً بدون درمان بعد از چند روز تا چند هفته خوب می شود.

تجویز انسولین خارجی با افزایش کمپلکس های آنتی بادی- انسولین همراه است که مقادیر کم آن در بالغ بر ۵۰٪ بیماران درمان شده با انسولین می توان تعیین کرد. خطر پیشرفت آنتی بادی متناسب با مقدار فرآورده انسولین است. کمپلکس های آنتی بادی می تواند باعث کاهش جذب انسولین و یا گاهی غیر فعال کردن انسولین و در نتیجه افزایش سطح گلوکز خون شود. وجود مقدار کم یا زیاد کمپلکس آنتی بادی به خودی خود نمی تواند نشانگر خنثی سازی انسولین باشد. هیچ راهی وجود ندارد که بتوان پیش بینی کرد که وجود آنتی بادی انسولین منجر به مقاومت به انسولین خارجی می شود. بطور تیپیک اثر شدید آن در کلینیک معمولاً قابل ملاحظه نیست.

### انسولین کوتاه اثر

انسولین رگولار (R) محلولی بدون رنگ و شفاف دارای کریستالهای انسولین است که به علت حضور مقدار کمی زینک به شکل هگزامر پایدار می باشد و برای درمان دیابت تیپ I و II مورد

تائید FDA است همچنین در درمان هیپوگلیسمی حاملگی، دارویی ایمن می باشد. فرمولاسیون آن بر اساس ترشح انسولین بعد از خوردن غذا (فاز ۲) طراحی شده است. شروع اثر سریع و طول اثر نسبتاً کوتاه انسولین رگولار آن را برای کنترل قند بعد از صرف غذا، مناسب ساخته است (جدول ۱).

در مطالعات کلینیکی، در صورت استفاده صحیح از انسولین R، گلوکز و هموگلوبین به خوبی A1C و با حداقل ریسک هیپوگلیسمی پایین می آید. در مقایسه با آنالوگهای انسولین سریع اثر انسولین R از نظر کاهش گلوکز خون اثری مشابه ولی با کمی هیپوگلیسمی همراه است. R ممکن است در پایین آوردن قندخون بعد از غذا کنترل کافی نداشته باشد و مخصوصاً در بیماران دیابت تیپ I ممکن است باعث هیپوگلیسمی شبانگاهی شود تفاوت های بین افراد و یا در یک فرد بسته به ویژگیهای سلامتی تفاوت در سرعت جذب از ۱۵ تا ۲۵٪ متغیر است و وابسته به دوز نمی باشد. R مشابه سایر محصولات انسولین می تواند به صورت زیر جلدی تزریق شود R تنها فرآورده انسولین است، که می تواند به صورت IM و IV هم تزریق شود و مطالعات کوچکی نشان داده اند که به صورت IP در بیمارانی که دیالیز صفاتی دریافت می کنند نیز قابل استفاده است R به صورت SC باید حدود ۳۰ دقیقه قبل از خوردن غذا تجویز شود تا در این مدت، فرصت جذب داشته باشد. تنظیم زمان غذا خوردن در بیماران ممکن است مشکل باشد که این موضوع می تواند باعث کاهش اثر انسولین و یا افزایش خطر هیپوگلیسمی شود. R به صورت ویال، قلم پیش ساخته، و یا مخلوط با انسولین NPH (۳۰٪ رگولار و ۷۰٪ NPH) یا ۵۰٪/۵۰٪ در دسترس است. همچنین می تواند با L،NPH و یا U در موقع لزوم در یک سرنگ مخلوط شود.



(جدول ۱)

<b>Pharmacokinetics of Insulin Preparations</b>				
<b>Insulin Preparations</b>		<b>Onset (hr)</b>	<b>Peak (hr)</b>	<b>Duration (hr)</b>
<b>Rapid-acting</b>	Regular	0.5 to 1	2.5 to 5	8 to 12
	Insulin lispro (Humalog)	0.25 to 0.5	0.5 to 1.5	2 to 5
	Insulin aspart (NovoLog)	0.17 to 0.33	1 to 3	3 to 5
	Insulin glulisine (Apidra)	0.25	0.5 to 1.5	1 to 2.5
<b>Intermediate-acting</b>	NPH	1 to 1.5	6 to 14	16 to 24
<b>Long-acting</b>	Insulin glargine (Lantus)	1.1		24
	Insulin detemir (Levemir)	0.8 to 2		up to 24
<b>Premixed human</b>	NPH/R 70/30	0.5 to 1	2 to 12	24
	NPH/R 50/50	0.5 to 1	2 to 12	24
<b>Premixed analog</b>	Insulin protamine aspart/aspart 70/30 (NovoLog mix)	0.25	1 to 3	24
	Insulin protamine lispro/lispro 75/25 (Humalog mix)	0.25	0.5 to 1.5	24

Adapted from reference 13.

### انسولین متوسط اثر

به منظور کاهش تعداد تزریق و همچنین کنترل مناسب قند، انسولین NPH ساخته شد. NPH به صورت سوسپانسیون کریستالی ساخته شده است که در آن پروتامین به صورت کمپلکس با R به کار رفته است. افزودن پروتامین باعث یونیزه شدن مولکول انسولین شده این فرم یونیزه به همراه پروتامین در محل تزریق مدت بیشتری به صورت هگزامر باقی مانده و باعث افزایش طول اثر و افزایش زمان رسیدن به پیک می شود (جدول ۱). ترکیب سوسپانسیون کننده باعث ایجاد ظاهری ابری و کدر در فرآورده می شود. هنگام اولین تولید

NPH، این فرآورده به صورت یکبار در روز برای دیابت تیپ I به کار رفت، امروزه NPH برای درمان هر دو تیپ I و II دیابت مورد تأیید FDA است.

به علت طول اثر بیشتر آن به صورت تزریق یک یا دو بار در روز مناسب ترین انتخاب برای تقلید انسولین پایه درون زا است بر اساس الگوی فارماکوکینتیک آن به منظور دستیابی به یک سطح ثابت قند، دارو به صورت دو بار در روز مصرف می شود بعضی از بیماران تیپ II ممکن است به تجویز یک بار در روز NPH، به موقع خواب پاسخ دهند. در این بیماران دارو به صورت تکی یا همراه با انسولین کوتاه اثر یا سریع اثر و یا داروهای ضد قند خوراکی مصرف می شود NPH یکبار در روز همراه با فرآورده های ضد قند خوراکی معادل مصرف دو بار در روز NPH و یا NPH/R قندخون را کنترل می کند می شود. در دیابت تیپ I به منظور دستیابی به کنترل قند مطلوب باید NPH همراه با فرآورده های انسولین کوتاه اثر یا سریع اثر به کار رود. خطر هیپوگلیسمی در بیماران تیپ I درمان شده با NPH در مقایسه با انسولین detemir یا glargine بیشتر است.

به علت تفاوت در شروع اثر NPH و پیک غیر قابل پیش بینی آن، ممکن است ۴ تا ۱۵ ساعت بعد از تجویز، در پیک اثر دارو هیپوگلیسمی اتفاق بیفتد. بنابراین مهم است که بیماران کاربرد NPH و زمان صرف غذا را مطابق هم تنظیم کنند. اگرچه به علت تفاوت در زمان رسیدن به پیک، پیش بینی زمان رسیدن به هیپوگلیسمی مشکل است. مصرف سر شب NPH می تواند مشکل زا باشد وقتی که همراه با شام مصرف شود ممکن است باعث هیپوگلیسمی شبانه شود و اگر آخر شب موقع خواب استفاده شود هیپوگلیسمی ممکن است نزدیک صبح اتفاق بیافتد. بنابراین بیماران و مراقبین سلامت باید این موارد را تشخیص داده و جهت پیشگیری از ایجاد هیپوگلیسمی برنامه ای خاص شخص در نظر بگیرند. در مقایسه با سایر فرآورده های انسولین، NPH در سرعت جذب در بین بیماران مختلف تفاوت های بیشتری دارد. به علت سوسپانسیون بودن آن باید حتماً قبل از تجویز خوب به هم زده و مخلوط شود تا فرآورده ای هموزن باشد. به هم زدن نا مناسب ممکن است باعث خراب کردن فرم هگزامری آن شده و این تخریب باعث تغییر در سرعت جذب و دیگر پارامتری های کینتیک شود در دوزهای بالاتر ممکن است تجمع دارو و در نتیجه تشکیل انسولین depot اتفاق بیفتد که باعث تأخیر در جذب می شود.

به علت این متغیرها، زمان شروع اثر، زمان پیک فعالیت، و طول اثر در یک دامنه وسیع قرار می گیرد (جدول ۱).

تفاوت در جذب NPH در یک بیمار ممکن است تا ۴۵٪ برسد. انسولین پایه ایده آل باید بدون پیک غلظت بوده که بتواند در طول ۲۴ ساعت سطح ثابتی از انسولین را ارائه دهد. NPH به صورت ویالهایی مانند قلم از پیش آماده شده در دسترس است. NPH را می توان با انسولین R، انسولین لیسپرو، انسولین اسپارت، انسولین گلولیزین مخلوط نمود اگرچه مؤسسه آمریکایی دیابت از مخلوط کردن فرآورده های مختلف انسولین از شرکتهای مختلف در یک سرنگ هشدار می دهد انسولین NPH و R را می توان در یک سرنگ مخلوط نمود و در دمای اتاق بدون آلودگی تا ۲۸ روز نگهداشت. یک مطالعه نشان داد که پایداری فرآورده در صورت نگهداری در یخچال ۳ ماه است. اما آلودگی آن باید مورد توجه قرار گیرد ترکیب NPH و R به صورت پیش ساخته ۷۰/۳۰ (NPH ۷۰٪ و R ۳۰٪) و به صورت ۵۰/۵۰ در دسترس است (جدول).

(جدول ۲)

Comparative Chart of Insulin Preparations						
Insulin Preparations	Stability	Use in Insulin Pumps	Appearance	Pen Delivery Device	Compatibility	
<b>Rapid-acting</b> Regular	pH 7.4	Yes	Clear	No	NPH, Lente, Ultralente	
Insulin lispro (Humalog)	pH 7.4	Yes	Clear	Yes	Ultralente, NPH	
Insulin aspart (NovoLog)	pH 7.4	Yes	Clear	Yes	NPH	
Insulin glulisine (Apidra)	pH 7.4	Yes	Clear	?	NPH	
<b>Intermediate-acting</b> NPH	pH 7.4	No	Cloudy	Yes	Regular, lispro, aspart, glulisine	
Lente	pH 7.4	No	Cloudy	No	Regular	
<b>Long-acting</b> Ultralente	pH 7.4	No	Cloudy	No	Regular	
Insulin glargine (Lantus)	pH 4.0	No	Clear	Yes	None	
Insulin detemir (Levemir)	pH 7.4	No	Clear	Yes	None	
<b>Premixed human</b> NPH/R 70/30	pH 7.4	No	Cloudy	Yes	N/A	
NPH/R 50/50	pH 7.4	No	Cloudy	No	N/A	
<b>Premixed analog</b> Insulin protamine aspart/aspart 70/30 (Novolog Mix)	pH 7.4	No	Cloudy	Yes	N/A	
Insulin protamine lispro/lispro 75/25 (Humalog Mix)	pH 7.4	No	Cloudy	Yes	N/A	

## فرآورده های آنالوگ انسولین

به علت محدودیت های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در فرمولاسیون های انسولین انسانی آنالوگ های مختلف انسولین به منظور کاهش تفاوت ها و افزایش شباهت اثر با ترشح فیزیولوژیک انسولین تولید شده اند.

فعالاً ۵ فرآورده آنالوگ انسولین مورد تایید FDA در دسترس است. انسولین اسپارت (novolog)، انسولین گلولیزین (Apidra) و انسولین لیسپرو (Humalog) فرآورده های سریع اثر هستند که قند بعد از تغذیه را کنترل می کنند.

از آنجائیکه انسولین گلازژین (lantus) و انسولین detemir (levemir) آنالوگ های طولانی اثر هستند اثری مانند انسولین پایه دارند. فرآورده های آنالوگ انسولین به صورت صنایعی از طریق تکنولوژی DNA نو ترکیب مطابق با انسولین انسانی ساخته می شوند. اهداف اصلی، تغییراتی در ساختمان انسولین انسان است به نحوی که فرآورده بدست آمده طول اثر بیشتری نسبت به انسولین انسانی داشته و بتواند فاز ۲ اندوژن یا آزاد شدن انسولین پایه را کاملاً تقلید کند در حالی که قدرت اثر و اثربخشی بالینی فرآورده های تجاری انسولین انسانی باقی بماند.

### **فرآورده های آنالوگ انسولین سریع اثر**

انسولین آسپارت، انسولین گلولیزین و انسولین لیسپرو فرآورده های آنالوگ انسولین هستند که آزاد شدن انسولین فاز ۲ را تقلید می کنند. هر سه فرآورده به صورت شفاف و بدون رنگ و محلول پایدار در PH خنثی در دسترس هستند (جدول ۲) هر کدام از این فرآورده ها تفاوت کمی در توالی اسید آمینه با انسولین انسانی و بین خودشان دارند. (جدول ۳) این تغییرات ساختاری باعث کاهش تمایل به هم پیوستن و افزایش میل جدا شدن فرم هگزامر به مونمرها به هنگام تزریق می شود آنالوگ انسولین سریع اثر دارای شروع اثری سریعتر و طول اثر کوتاه تری نسبت به R است (جدول ۱) اگر چه از لحاظ ساختمانی آنالوگ انسولین با انسولین انسان متفاوت است ولی فعالیت بیولوژیکی آن مشابه است هر سه از طریق پمپ انسولین نیز برای درمان به کار رفته است. از لحاظ ایمنی در حاملگی انسولین لیسپرو رده B و انسولین گلولیزین و آسپاراتات گروه C هستند.

### **انسولین لیسپرو**

انسولین لیسپرو اولین آنالوگ انسولین تجاری در دسترس برای تیپ I و II دیابت است. ساختمان انسولین انسان را با جایگزینی اسید آمینه لیزین B29 با پرولین B28 بدست می آید (در انسان B28 پرولین و B29 لیزین است) از آنجا که پرولین B28 برای تشکیل هگزامرها حیاتی است و این تغییر سکانس باعث تسریع در امر جدا شدن فرم هگزامر به مونمر و تسریع در جذب به گردش خون می شود در مقایسه با R انسولین لیسپرو دارای شروع اثری سریعتر و طول اثر کوتاهتر است (جدول ۱)

اثر بخشی کلینیکی انسولین لیسپرو عموماً بیشتر با آزمایشات کلینیکی R مقایسه شده است. در مطالعات مختلف انسولین لیسپرو در پایین آوردن قند دارای اثری مشابه و با حادثه هیپوگلیسمی کمتری همراه است انسولین لیسپرو در پایین آوردن قند بعد از غذا از R قوی تر است. اگرچه هر دو فرآورده اثر مشابهی بر  $A_1C$  دارند ولی بیشتر مطالعات کوتاهتر از آن هستند که بتوان تغییرات  $A_1C$  را ثبت کرد.

انسولین لیسپرو ممکن است در موقع استفاده با NPH و U مخلوط شود. مطالعات نشان داده است که مخلوط کردن لیسپرو با NPH و یا U تغییر در سرعت جذب و طول اثر فرآورده ایجاد نمی کند. انسولین لیسپرو به صورت از پیش ساخته به شکل مخلوط با انسولین لیسپرو پروتامین به نسبت ۷۵/۲۵ در دسترس است.

به علت شروع سریع اثر و طول اثر کوتاه انسولین لیسپرو برخلاف R باید به منظور کنترل قند بعد از غذا بلافاصله قبل و یا بعد از غذا تزریق شود.

توانایی بیماران در استفاده از انسولین لیسپرو همراه با غذایشان باعث انعطاف پذیری بیشتر و کارایی بهتر آن نسبت به R است.

### انسولین آسپارت

انسولین آسپارت در ژوئن ۲۰۰۰ برای دیابت ۲۱ مورد تأیید FDA قرار گرفت. این فرآورده از لحاظ خواص فارماکولوژی شباهت بسیاری به انسولین لیسپرو دارد ولی از لحاظ ساختار شیمیایی کمی متفاوت است.

در انسولین آسپارت اسید آمینه B28 پرولین انسولین انسانی با آسپارتیک اسید جایگزین شده است (جدول ۳). جایگزینی آسپارتیک اسید با بار منفی از تشکیل فرم هگزامر جلوگیری می کند در نتیجه سرعت جذب افزایش و شروع اثر آن در مقایسه با R سریع تر شده که قابل مقایسه با لیسپرو است (جدول ۱).

اثر کلینیکی انسولین آسپارت عموماً با R و انسولین لیسپرو در بیماران تیپ II, I مقایسه شده است کنترل قند با آسپارت بهتر از R صورت گرفته که قابل مقایسه با لیسپرو است (جدول ۱) از لحاظ آماری در مقایسه با R کاهش معنی دار  $A_1C$  و FBS در تجویز قبل از غذای لیسپرو بدست آمده است. میزان حادثه هیپوگلیسمی در مقایسه با R کمتر همچنین تجویز آن با افزایش کیفیت زندگی و میزان رضایتمندی همراه است علت اصلی این نتایج انعطاف بیشتر

رژیم غذایی، رعایت زمان تغذیه و افزایش زمان فراغت استفاده از انسولین آسپارت است. پیشرفت واکنش متقاطع آنتی بادی های انسولین بعد از یک بررسی ۱۲ ماهه مصرف در مقایسه با R و لیسپرو باعث پایین افتادن به سطح پایه انسولین شده که البته شواهد کلینیکی آن باید تأیید شود.

انسولین آسپارت می تواند بلافاصله قبل از مصرف با NPH مخلوط شود البته توصیه می شود به منظور جلوگیری از بعضی تغییرات در زمان اثر بلافاصله تزریق شود انسولین آسپارت به صورت پیش ساخته در انسولین آسپارت پروتامین وجود دارد که یک فرآورده انسولین متوسط الاثر است.

فرمولاسیون های پیش ساخته نسبت به مخلوط آسپارت و NPH پایدارترند همانند انسولین لیسپرو، انسولین آسپارت به منظور کنترل قند بعد از غذا می تواند مستقیماً قبل یا بعد از غذا تزریق شود.

### Amino Acid Sequence of Insulin Preparations

#### Amino Acid Substitutions

Source/Types	A-Chain Position			B-Chain Position			
	A8	A10	A21	B28	B29	B30	B31 and B32
Beef	Ala	Val	Asn	Pro	Lys	Ala	
Pork	Thr	Ile	Asn	Pro	Lys	Ala	
Human	Thr	Ile	Asn	Pro	Lys	Thr	
Aspart	Thr	Ile	Asn	Aspartic acid	Lys	Thr	
Lispro	Thr	Ile	Asn	Lys	Pro	Thr	
Glulisine	Thr	Ile	Asn	Pro	Glu	Thr	
Glargine	Thr	Ile	Gly	Pro	Lys	Thr	Arg
Detemir					Lys	Myristic acid	

Ala = alanine; Val = valine; Asn = asparagines; Pro = proline; Lys = lysine; Thr = threonine; Ile = isoleucine; Glu = glutamine; Gly = glycine.

Adapted from reference 13.

## انسولین گلولیزین

انسولین گلولیزین از آوریل ۲۰۰۴ مورد تائید FDA قرار گرفته ولی تا ژانویه ۲۰۰۶ وارد بازار نشد از لحاظ ساختمانی با انسولین انسان در موقعیت دو اسید آمینه تفاوت دارد در B3 به جای آسپارژین، لیزین و در B29 به جای لیزین گلوتامات دارد. (جدول ۳)

این تغییرات باعث شده که این انسولین نسبت به R بسیار سریعتر تجزیه شده و سرعت جذب بیشتری داشته باشد. فارماکوکینتیک آن قابل مقایسه با انسولین لیسپرو و آسپارت است (جدول ۱).

بر پایه اطلاعات محدودی که منتشر شده کاربرد همزمان انسولین گلولیزین با NPH باعث کاهش بیشتر  $A_{1C}$  و گلوکز بعد از غذا در مقایسه با مصرف R به اضافه NPH شده است تفاوت بارزی بین میزان حادثه هیپوگلیسمی و یا پیشرفت آنتی بادی انسولین بین دو گروه نبوده است. در مقایسه با انسولین لیسپرو تغییرات شاخصی در  $A_{1C}$  و وقوع هیپوگلیسمی یافت نشد به علت شروع سریع اثر، به منظور کنترل قند بعد از غذا انسولین گلولیزین باید بلافاصله قبل از غذا تجویز شود.

## فرآورده های طولانی اثر انسولین

انسولین گلارژین و detemir از آنالوگ های انسولین هستند که به منظور تقلید آزاد شدن انسولین پایه طراحی شده اند. هر دو فرآورده به صورت محلول شفاف و بدون رنگ هستند از طریق تغییر توالی اسیدهای آمینه انسولین انسان، انسولین گلارژین و دتمیر به وجود آمده که در مقایسه با انسولین NPH اثری طولانی داشته و تفاوت اثر آن در بین بیماران و در شرایط مختلف یک بیمار کاهش یافته است.

## انسولین گلارژین

انسولین گلارژین از ژولای ۲۰۰۳ برای درمان دیابت تیپ II مورد تائید FDA قرار گرفته است. این فرآورده از طریق تکنولوژی DNA نو ترکیب با استفاده از EcolI به عنوان نسخه میزبان تهیه می شود تفاوت ساختمانی آن با انسولین انسانی در ۳ اسید آمینه است (جدول ۳)

جایگزینی گلابسین به جای آسپارژین در موقعیت A21 خصوصیت مرتبت با انسولین را تغییر داده در نتیجه باعث پایدارتر شدن فرم هگزامر می شود. در انسولین گلارژین همچنین



در موقعیت B31 و B32 باقیمانده آرژینین اضافه شده که باعث تغییر نقطه ایزوالکتریک انسولین از PH ۵/۴ به ۶/۷ شده است. انسولین در PH=۴ کاملاً محلول است در زمان تزریق انسولین گلازژین به شکل رسوب میکروکریستاله در آمده که در نتیجه باعث می شود به فرم ذخیره در چربی زیر پوست در آید که به راحتی جذب خون نمی شود. میکروکریستاله ها به آهستگی به فرم هگزامر، دی مر و در نهایت مونومر تجزیه شده و سپس وارد جریان خون می شوند.

آزاد شدن ثابت و قابل پیش بینی انسولین از چربی زیرپوست باعث یک تاخیر در سرعت جذب و طولانی شدن زمان اثر آن شده که از این لحاظ قابل قیاس با NPH (جدول ۱) است به علت آهسته رهش بودن دارو حداکثر غلظت گلازژین بین ۴ تا ۶ ساعت بعد از شروع تزریق اتفاق می افتد. با تجویز دائمی، اگرچه سطح ثابتی از انسولین گلازژین وارد خون می شود، در نتیجه یک سطح plateau بدون هیچگونه تاثیر بر پیک و ابسته به وجود می آید. از آنجائیکه جذب آن به فرم کریستالهای قبلی (مانند انسولین NPH) بستگی ندارد مشخص شده است در انسولین گلازژین، تفاوت در یک فرد مشخصاً کمتر است.

تغییر در نقطه ایزوالکتریک انسولین گلازژین باعث افزایش تحریک در محل تزریق و محدودیت کاربرد آن به صورت مخلوط با سایر فرآورده های انسولین می شود اگرچه نسبت به انسولین انسانی در محل تزریق سوزش بیشتری ایجاد می کند ولی این عارضه هنوز نسبتاً پایین است (۲/۷٪). اگر با سایر فرآورده های انسولین در یک سرنگ تجویز شود به علت تغییر PH امکان رسوب آن وجود دارد.

بنابراین اگر مانند تیپ I دیابت نیاز به تزریق بلوس پایه اجتناب ناپذیر باشد لازم است بیماران علاوه بر ۲-۳ بار در روز تزریق ترکیبات انسولین انسانی ۲ تا ۵ بار در روز تزریق به خود داشته باشند که این باعث کاهش پذیرش بیمار می شود.

در یک تحقیق کوچک کوتاه مدت، اثربخشی یک رژیم درمانی دو بار در روز مخلوط انسولین گلازژین با آسپارت یا لیسپرو در یک سرنگ مشابه تجویز مجزای فرآورده های انسولین بود. مخلوط نمودن انسولین گلازژین با انسولین های سریع اثر باعث ایجاد یک حالت ابری در سرنگ می شود. اگرچه نتایج این مطالعه نشان می دهد مخلوط نمودن انسولین گلازژین با فرآورده های سریع اثر انسولین امکان پذیر است ولی برای اینکه بتوان این روش را توصیه کرد

به مطالعات بزرگتر و طولانی مدت تر نیاز است و تا زمانی که مطالعه صورت نگیرد نمی توان توصیه کرد که انسولین گلازژین را با دیگر فرآورده های انسولین مخلوط کنند. اثربخشی بالینی و تحمل پذیری انسولین گلازژین عموماً با NPH، مقایسه شده است انسولین گلازژین عارضه هیپوگلیسمی کمتر و اثر کنترلی قندخون مشابهی در بیماران دیابتیک تیپ I و II دارد در بیماران دیابتیک تیپ I تجویز یک بار در روز انسولین گلازژین با تجویز دو بار در روز NPH به همراه فرآورده های کوتاه اثر در مدت ۴ تا ۵۲ هفته مقایسه شده است. میانگین کاهش قندخون ناشتا از لحاظ آماری معنی دار است تغییر در  $A_{1C}$  نسبت به خط پایه در اثر انسولین گلازژین از لحاظ آماری تفاوت شاخصی با NPH ندارد در بیماران دیابت تیپ I و II تجویز یک یا دو بار در روز گلازژین با تجویز NPH یک یا دو بار در روز به صورت تنها و یا همرا با داروهای خوراکی و یا فرآورده های انسولین کوتاه اثر در مدت ۲۴ تا ۵۲ هفته مقایسه شده است به طور کلی میانگین FBS و میانگین  $A_{1C}$  در بین گروهها تفاوتی نداشت. در بیماران تیپ I و II دیابت هیپوگلیسمی شبانه در گروه مصرف کننده گلازژین کمتر از NPH بود. اگرچه ابتدا توصیه می شد انسولین گلازژین به صورت یکبار در روز در شب موقع خواب تجویز شود ولی علیرغم زمان تجویز، مطالعات کنترل قند مشابهی را نشان می دهد. تجویز صبحگاهی انسولین گلازژین همراه با هیپوگلیسمی شبانگاهی کمتر و کاهش  $A_{1C}$  مشابه یا بهتر از تجویز شبانگاهی آن و یا تجویز شبانگاهی NPH است.

بنابراین توصیه این است که انسولین گلازژین یکبار در روز در هر ساعتی از روز می تواند تجویز شود و ساعت تجویز آن در همه روزها باید یکسان باشد. در مقایسه با NPH، تجویز یکبار در روز گلازژین به مدت طولانی به علت عارضه هیپوگلیسمی کمتر، رضایت بیماران بیشتری را جلب کرده است.

زمانی که درمان بیماران از تجویز دو بار در روز NPH به گلازژین تبدیل شود باید در ابتدا دوز دارو را به میزان ۲۰٪ کاهش داد تا به علت فعالیت نسبتاً پایدار گلازژین از حوادث هیپوگلیسمی پیشگیری شود.

زمانی که NPH به صورت یکبار در روز جایگزین می شود دوز انسولین گلازژین باید به همان صورت باقی بماند از آنجا که انسولین گلازژین عموماً یکبار در روز مصرف می شود اما تزریق یک دوز بالا (بالاتر از ۹۰ واحد) در یک سایت تزریق منجر به جذب ضعیف، کاهش اثربخشی

و لیپودیستروپی می شود بنابراین برای دوزهای بالاتر از ۹۰ واحد توصیه می شود که محل تزریق را عوض کرده و دوز دارو را به دو قسمت جداگانه تقسیم کرد. تجویز دو بار در روز انسولین گلازژین نسبت به یکبار در روز آن کنترل قند بهتری را نشان می دهد. کاربرد انسولین گلازژین با خطاهای پزشکی همراه بوده است. نسخه نویسی و نسخه پیچی انسولین گلازژین با انسولین لیسپرو و انسولین L اشتباه شده و منجر به عوارض جانبی بارز و شکست درمان شده است. بیماران نیز ممکن است با توجه به ظاهر شفاف انسولین گلازژین، آنرا با انسولین کوتاه اثرشان اشتباه بگیرند. اگرچه خطر هیپوگلیسمی در انسولین گلازژین پایین است و به علت زیاد بودن طول اثر دارو، واکنش ممکن است طولانی شود (معادل ۲۴ ساعت). ولی باید به بیماران توصیه کرد دوز دارو و نوع فرآورده انسولین را که مصرف می کنند دو بار چک کنند و مراقب نشانه های هیپوگلیسمی نیز باشند.

### انسولین دتمیر (Detemir)

انسولین دتمیر که در ژوئن ۲۰۰۵ مورد تأیید FDA قرار گرفت، یک فرآورده طولانی اثر انسولین است که به صورت صناعی از طریق تکنولوژی نو ترکیبی از *Saccharomyces cervisiae* به دست می آید. تفاوت ساختمانی آن با انسولین انسانی در حذف ترئونین از موقعیت B30 و اتصال اسید چرب ۱۴ کربنی میریستیک اسید به لیزین B29 است که باعث افزایش طول اثر دارو می شود طولانی شدن اثر به افزایش تجمع دارو یا اتصال به آلبومین سرم و محل تزریق وابسته است. حضور میریستیک اسید به همان اندازه یون های روی تشکیل فرم هگزامر و همچنین دی هگزامر را تحریک می کند که خیلی پایدار بوده و تجزیه آنها طولانی تر است. انسولین دتمیر به علت تمایل زیاد میریستیک اسید به سایت های اتصال آلبومین پروتئین باندینگ بالائی دارد (۹۸ - ۹۹٪)، انسولین دتمیر باند شده قادر به ورود به جریان خون نبوده و از لحاظ متابولیسی غیرفعال است. مولکولهای آزاد دتمیر با سرعت ثابتی وارد جریان خون شده در نتیجه نمودار کنیتیک آن شبیه پلاتو است بعد از تجویز اولین دوز انسولین دتمیر پس از ۶ تا ۸ ساعت دارو به پیک اثر خود می رسد. با تجویز مداوم، سطح ثابتی از انسولین وارد جریان خون می شود. در نتیجه تا تقریباً تا ۲۴ ساعت یک پلاتو بدون هیچ گونه اوج اثر ناگهانی بدست می آید.

برخلاف NPH و انسولین گلازژین، انسولین دتمیر در PH خنثی پایدار است که آن را قادر می سازد به شکل محلول باقی بماند و موقع تزریق قابل حل باشد. بنابراین جذب انسولین دتمیر به سوسپانسیون نمودن کریستالها قبل از تزریق، حل شدن کریستالها در زمان تزریق و یا مقدار چربی زیر پوست محل تزریق بستگی ندارد. خصوصیت انحلال پذیری انسولین دتمیر باعث سرعت جذب ثابت و تفاوت کمتر بین بیماران می شود. مطالعات تفاوت پذیری کمتری را در بین بیماران با دتمیر نسبت به NPH و گلازژین نشان داده اند انسولین دتمیر بر خلاف NPH سرعت جذب و حذف ثابتی را نشان می دهد که به سن بیمار بستگی ندارد. همانند انسولین گلازژین، مقایسه زیادی از اثربخشی بالینی و تحمل پذیری انسولین دتمیر با NPH صورت گرفته است. انسولین دتمیر هیپوگلیسمی شبانه و افزایش وزن کمتر و FBS و A<sub>1</sub>C مشابه NPH در هر دو نوع دیابت تیپ I,II ایجاد می کند. افزایش وزنی که به انسولین تراپی وابسته است در دتمیر به طور میانگین ۰/۵ تا ۲ کیلوگرم کمتر از NPH است.

الگوی اثربخشی بالینی قوی و تحمل پذیری بهتر آن ممکن است مربوط به خطی بودن الگوی فعالیت زمان آن باشد.

عدم وجود پیک در فعالیت انسولین یک سرعت ثابتی را در فعالیت پایین آورندگی قندخون انسولین دتمیر و در نتیجه عدم نیاز به تجویز انسولین همزمان با وعده غذا را فراهم کرده است.

اگر انسولین دتمیر با سایر فرآورده های انسولین مخلوط شود ممکن است در فعالیت و خصوصیات یکی یا هر دو آنها تغییر ایجاد شود با وجود اینکه در PH خنثی پایدار است ولی مخلوط نمودن دتمیر با سایر فرآورده های انسولین توصیه نمی شود. بنابراین بیمارانی که انسولین basal bolus پایه دریافت می کنند ممکن است در صورت مصرف دتمیر نسبت به NPH نیاز به خود تزریقی بیشتری داشته باشند. طول اثر انسولین دتمیر بیش از ۲۴ ساعت است که وابسته به دوز است بنابراین هم به صورت یکبار در روز و هم دو بار در روز مطالعه شده است و FDA نیز هر دو رژیم را مجاز نموده است.

آنالوگهای انسولین Premixed

مطالعات نشان دادند که در انسولین درمانی با دوزاژ منقسم روزانه (MDI) رژیم بیزال بلوس (basal - bolus) باعث یک کنترل قوی قندخون شده و از مشکلات عروق کوچک ناشی از دیابت جلوگیری می کند.

اگرچه یک رژیم بیزال بلوس دقیقاً از فعالیت انسولین درونزای طبیعی پیروی میکند اما نیازمند پایش مکرر قندخون و چند بار تزریق در طول روز (۳-۵ بار) است.

بطور شایعی بیمارانی که تحت رژیم انسولین بیزال بلوس هستند در مخلوط کردن فرآورده های انسولین مشکل دارند و ممکن است توانایی و یا تمایلی به تزریق چند بار در روز دوزاژ انسولین نداشته باشند. فرآورده های انسولین مخلوط آماده (Premixed) برای رسیدن به کنترل گلوکز پس از صرف غذا و نیز گلوکز پایه با حداقل تزریق و دستکاری کردن طراحی شده است.

مزایای استفاده از این فرآورده ها شامل کاهش دفعات تزریق روزانه، کاهش اشتباهات دوزاژ توسط بیمار و پذیرش بیشتر بیمار است. اما تیتراسیون دوز مشکل تر است زیرا ترکیبات بیزال و پراندیان نمی توانند بطور مجزا تنظیم شوند. بنابراین اگر بیماران نیازمند کنترل دقیق قندخون (بطور مثال در حاملگی)، بیش از ۲ وعده غذایی در طول روز داشته باشند و وعده های غذایی و الگوی زندگی نامناسب داشته باشند و یا حساس به تغییرات کوچک در دوز انسولین باشند این فرآورده ها ممکن است ایده آل نباشند. این بیماران ممکن است تمایل به استفاده از رژیم بیزال بلوس داشته باشند تا انعطاف بیشتری با دفعات استفاده از دارو و تنظیم دوزاژ وجود داشته باشد.

همگام با فرمولاسیون های پیش مخلوط انسولین انسانی، فرمولاسیون های پیش مخلوط (premixed) آنالوگ های انسولین در درمان دیابت به طور وسیع مصرف می شوند. در حال حاضر هر دو انسولین لیسپرو و انسولین آسپارت به صورت فرمولاسیون مخلوط وجود دارند. هر دو فرمولاسیون مخلوط شامل ترکیبی از یک آنالوگ سریع اثر (انسولین لیسپرو یا آسپارت) و یک آنالوگ انسولین سریع اثر پروتامینه شده هستند. پروتامین که به عنوان ماده سوسپانسیون کننده به محلول آنالوگ سریع اثر افزوده می شود باعث طولانی شدن پروفایل زمان فعالیت می گردد. آمیختن دو فرم از انسولین باعث ایجاد یک محصول شده که هر دو

سطح گلوکز پایه و گلوکز بعد از تغذیه را هدف قرار می دهد سویه مخلوط لیسپرو به صورت Novolog mix 70/30 و نوع مخلوط انسولین آسپارت به صورت Humalog mix 75/25 در دسترس است نسبت های ارائه شده درصد وجود انسولین پروتامینه نسبت به انسولین سریع اثر است ( برای مثال 75/25) شامل 75٪ انسولین پروتامین لیسپرو و 25٪ لیسپرو است). فرآورده در PH معمولی به صورت سوسپانسیون ابری شکل در دسترس است. مزایای آسپارت سریع اثر و لیسپرو در فرآورده مخلوط، حفظ شده است. بنابراین آنالوگ های انسولین از پیش مخلوط شده می توانند بلافاصله قبل از وعده غذا تجویز شوند. اگر چه نسبت انسولین متوسط الاثر و انسولین سریع اثر در فرآورده Novolog mix و Humalog mix 75/25 با هم متفاوت است ولی هر دو فرآورده سطح گلوکز ناشتا و بعد از غذای مشابهی را نشان داده اند (جدول ۱). در مطالعات نشان داده شده زمانی که Humalog mix و Novolog mix بلافاصله قبل از غذا تجویز شوند پروفایل فعالیت - زمان مشابهی نشان می دهند اثربخشی بالینی این دو فرآورده که با  $A_{1C}$  اندازه گیری شده است مشابه مخلوط NPH و R به نسبت ۷۰/۳۰ می باشد معذالک با وجود این میزان هیپوگلیسمی شبانهگهی و سطح قندخون بعد از غذا نسبت به فرآورده های مخلوط آنالوگ پایین تر است. اطلاعات جدید در گردهمایی سالانه علمی ADA نشان داده است که بسیاری از بیماران تیپ ۲ دیابت که با داروهای ضد قند خوراکی چه به صورت تکی و یا همراه با مصرف یکبار در روز NPH و یا انسولین گلارژین به سطح قندخون هدف نمی رسند همین بیماران با مصرف ۲،۱ یا ۳ بار در روز Novolog mix 70/30 به همراه داروهای ضد قند خوراکی به سطح قند مورد هدف رسیده اند.

#### خلاصه:

انسولین یکی از مؤثرترین درمانها در دیابت تیپ II,I و دیابت حاملگی است. علاوه بر این فرآورده های انسولین برون زا نقش قابل ملاحظه ای در تعدیل فعالیت فیزیولوژیکی از خود نشان داده اند. تکنولوژی DNA نو ترکیب با حذف ناخالصی ها و محدود نمودن واکنش های حساسیتی که با فرآورده های انسولین دیده می شد باعث پیشرفت و توسعه فرآورده های انسولین انسانی شد.

فرآورده های انسولین انسانی در درمان دیابت کاملاً مؤثر هستند ولی نمی توانند پروفایل زمان - فعالیت انسولین درون زا را کاملاً تقلید کنند. و بنابراین به منظور جلوگیری از وقوع پدیده

هیپوگلیسمی نیاز به تنظیم زمان تجویز به همراه وعده غذا می باشد. سرعت جذب نیز در بیماران بسیار متفاوت بوده که این موضوع باعث می شود پیش بینی تأثیر هیپوگلیسمی دوز بندی و تنظیم زمانی آن با وعده غذایی مشکل باشد.

آنالوگهای انسولین که اصلاح شده ساختار انسولین باشند منجر به الگوهای فعالیتی منطبق با زمان می شوند که هرچه دقیق تر از آزاد سازی انسولین درون را تبعیت می کنند. آنالوگهای انسولین سریع اثر، کاهش (excursion) انسولین پس از غذای کمتری نسبت به انسولین رگولار انسانی می دهند و با واکنشهای هیپوگلیسمی کمتر، انعطاف بیشتری با زمان وعده غذایی و رضایت بیشتر بیمار همراه هستند.

فرآورده های آنالوگ انسولین طولانی الاثر یک الگوی زمان - فعالیت صاف دارند و از آزاد سازی انسولین پایه درونزا تبعیت می کنند اگرچه مکانیسم های امتداد اثر دارو متفاوت است اما هر دو انسولین گلازین و دتیمیر توانایی ایجاد سطوح مشابهی از کنترل قندخون و محدود بودن هیپوگلیسمی در مقایسه با NPH از هر دو نوع دیابت تیپ I و II دارند یک مطالعه در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I نشان داد که بطور چشمگیری تفاوت افراد در پاسخ به انسولین دتیمیر کمتر از انسولین گلازین یا NPH است آنالوگهای انسولین basal نباید با دیگر فرآورده های انسولین مخلوط شوند.

ساختار آنالوگ های انسولین از پیش آماده (premixed) یک گزینه عالی برای کنترل قندخون بیمارانی است که تمایل و یا توانایی مخلوط کردن انسولین یا تزریق بیش از دو بار انسولین را ندارد. مشخص شده است که هر دو نوع همولوگ میکس ۷۵/۲۵ و نوولوگ میکس A<sub>1</sub>C، ۷۰/۳۰ را همانند فرمولاسیون انسولین انسانی از پیش مخلوط با الگوی عوارض جانبی و کنترل قند پس از صرف غذا بهتر کاهش می دهند. وقتیکه این نوع فرمولاسیون ها استفاده میشود امکان تعیین روزانه انسولین basal یا بلوس بطور مجزا وجود ندارد و کنترل گلوکز پس از صرف غذا تنها با هر تزریق حاصل می شود. بنابراین بیمارانی که از یک رژیم دوبرار در روز استفاده می کنند ممکن است نیازمند به دوزهای اضافه تری با وعده های غذایی دیگر باشند. رویهم رفته فرآورده های آنالوگ انسولین ابزارهای پیشرفته ای برای مقابله با دیابت های تیپ I و II با اثربخشی مشابه و تحمل پذیری بهبود یافته در مقایسه با فرآورده های انسولین انسانی هستند.

## سؤالات برگزیده:

- ۱- کدام انسولین کاملاً فاز ۲ آزاد شدن انسولین را تقلید می کند؟  
 الف) انسولین رگولار (ب) انسولین آسپارت (ج) NPH (د) انسولین گلازژین
- ۲- کدام انسولین آزاد شدن انسولین پایه درون زا را تقلید می کند؟  
 الف) انسولین R (ب) انسولین انسانی ۷۰/۳۰ (ج) انسولین NPH (د) انسولین گلازژین
- ۳- کدام انسولین را می توان با انسولین R در یک سرنگ مخلوط کرد؟  
 الف) انسولین NPH (ب) انسولین گلازژین (ج) انسولین دتمیر (د) انسولین گلولیزین
- ۴- در کدام آنالوگ انسولین، میریستیک اسید به ساختمان انسولین متصل است؟  
 الف) انسولین گلازژین (ب) انسولین گلولیزین  
 ج) انسولین دتمیر (د) نولوگ میکس ۷۰/۳۰
- ۵- بیماری نسخه جدید انسولین لیسپرو را از داروخانه می گیرد بهترین زمان تزریق آن کدام است؟  
 الف) زمان خواب (ب) تقریباً ۱۵ دقیقه قبل از غذا  
 ج) تقریباً یک ساعت قبل از غذا (د) هر روز در یک ساعت معین از روز
- ۶- کدام انسولین در  $PH=4$  پایدار است؟  
 الف) انسولین لیسپرو (ب) انسولین R  
 ج) انسولین گلازژین (د) همولوگ میکس ۷۵/۲۵
- ۷- کدام انسولین به صورت محلول بی رنگ و شفاف وجود دارد؟  
 الف) انسولین گلازژین (ب) انسولین دتمیر  
 ج) انسولین لیسپرو (د) هر سه مورد
- ۸- کدام انسولین در ویال به شکل کریستال پایدار است؟  
 الف) انسولین لیسپرو (ب) انسولین NPH  
 ج) انسولین گلازژین (د) انسولین گلولیزین



۹- کدام انسولین دارای پروتامین به عنوان ماده سوسپانسیون کننده است؟

الف) همولوگ میکس ۷۵/۲۵ (ب) نوولوگ میکس ۷۰/۳۰

ج) انسولین NPH (د) هر سه مورد

۱۰- در بیماری که صبح ۲۰ واحد و شب ۱۰ واحد NPH زیر جلدی دریافت می کند برای شروع انسولین گلازژین کدام دوز مناسب است؟

الف) ۳۰ واحد انسولین گلازژین SC موقع خواب

ب) ۲۰ واحد انسولین گلازژین SC در صبح و ۱۰ واحد در زمان خواب

ج) انسولین گلازژین ۳۶ واحد در زمان خواب

د) انسولین گلازژین ۲۴ واحد در زمان خواب

۱۱- کدام گزینه در مورد انسولین دتمیر صحیح است؟

الف) طول اثر آن بیشتر از ۳۶ ساعت است

ب) اوج اثر آن در ۲۴ ساعت است

ج) می توان به صورت یکبار یا دوبار در روز مصرف کرد

د) از طریق میریستیک اسید به چربی زیر پوست متصل می شود

۱۲- کدام گزینه در مورد فرآورده های همولوگ میکس ۷۵/۲۵ صحیح است؟

الف) به صورت محلول شفاف بی رنگ وجود دارد

ب) نسبت به نوولوگ میکس ۷۰/۳۰ قدرت اثر بیشتری دارد

ج) شامل ۷۵٪ انسولین R و ۲۵٪ NPH است

د) نسبت به فرآورده ۷۰/۳۰ NPH/R با هیپوگلیسمی شبانه کمتری همراه است

۱۳- کدام گزینه در مورد انسولین NPH غلط است؟

الف) به منظور تقلید انسولین درون زا به کار می رود

ب) باید قبل از مصرف به ملایمت مخلوط شود

ج) پیک اثر ایجاد نمی کند

د) می تواند با همه فرآورده های آنالوگ سریع اثر مخلوط شود

۱۴- در بیمارستان کدام انسولین را می توان به صورت ۱۰ واحد IV (بلوس داخل رگ) و یا انفوریون وریدی بکار برد.

الف) انسولین R (ب) انسولین L (ج) انسولین NPH (د) انسولین گلازژین

۱۵- از کدام ناحیه بدن جذب انسولین سریعتر است؟

الف) شکم (ب) ران (ج) بالای بازو (د) باسن

۱۶- کدامیک سرعت جذب انسولین را افزایش می دهد؟

الف) ورزش (ب) سیگار کشیدن (ج) بافت چربی (د) الف و ب

۱۷- در موقع تزریق SC تبدیل شدن کدام انسولین به فرم منومر سریعتر است؟

الف) انسولین R (ب) انسولین گلولیزین

(ج) انسولین NPH (د) انسولین دتمیر

۱۸- درمان بیماری اخیراً از NPH به گلازژین تبدیل شده است قبلاً انسولین R را با NPH در یک سرنگ مخلوط می کرده است کدام انسولین را می توان با گلازژین در یک سرنگ مخلوط کرد؟

الف) انسولین گلولیزین (ب) انسولین آسپارت (ج) انسولین R (د) هیچکدام

۱۹- کدام گزینه در مورد انسولین آسپارت صحیح است؟

الف) می تواند در پمپ انسولین استفاده شود

ب) تبدیل شدن آن به هگزامر سریعتر از انسولین R است

ج) مصرف آن در حاملگی در گروه B است

د) باید ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف شود

۲۰- ترتیب اسید های آمینه در کدام انسولین مانند انسولین انسانی درونزا است؟

الف) انسولین آسپارت (ب) انسولین لیسپرو

(ج) انسولین R (د) انسولین دتمیر

بسمه تعالی  
 جمهوری اسلامی ایران  
 وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی  
 معاونت آموزشی - دفتر بازآموزی جامعه پزشکی  
 درخواست ثبت نام

- ۱- عنوان خودآموزی: نشریه DRUG INFORMATION (شماره ..... عنوان: .....)  
 ۲- محل برگزاری: مرکز اطلاع رسانی دارو و سموم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۳- نام خانوادگی:	۴- نام:	۱۱- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی: ل ل ل ل ل
۵- شماره شناسنامه:	۶- صادره از:	۱۲- شهرستان محل فعالیت:
۷- جنس: ۱- مرد ل ۲- زن ل	۸- تاریخ تولد: ل ل ل ل ل	۱۳- آدرس پستی (فقط در صورت تغییر آدرس نسبت به شماره قبلی، این قسمت را تکمیل فرماید):
۹- شماره نظام پزشکی: ل ل ل ل ل ل ل ل ل ل ل	۱۰- مدرک و رشته تحصیلی:	کد پستی: ل ل ل ل ل
۱- فوق لیسانس در رشته:	۱- فوق لیسانس در رشته:	۱۴- تلفن: ۱۵- شماره اشتراک:
۲- دکترا در رشته:	۲- دکترا در رشته:	۱۶- مهر و امضاء متقاضی:
۳- تخصص در رشته:	۳- تخصص در رشته:	۱۷- تاریخ:
۴- فوق تخصص در رشته:	۴- فوق تخصص در رشته:	۱۸- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:
۵- دکترا (Ph.D) در رشته:	۵- دکترا (Ph.D) در رشته:	
۶- سایر مدارک:	۶- سایر مدارک:	

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

۱۹- کد برنامه: ۵ ۱ ۰ ۰ ۰ ۱۳۰	۲۰- کد محل برگزاری: ۳ ۳ ۱ ۱ ۱
۲۱- امتیاز: ل ل ل ل ل	۲۲- تاریخ شروع:
۲۳- تاریخ خاتمه (لغایت):	۲۴- شماره گواهینامه:
۲۵- تاریخ صدور:	

مشترکین محترم می‌توانند جهت کسب امتیاز بازآموزی نشریه تا پایان سال ۸۶، فرم‌های بازآموزی از شماره ۴۲ را بطور یکجا حداکثر تا تاریخ ۱۳۸۷/۱/۳۱ ارسال نمایند.

پاسخنامه

۲۰	۱۹	۱۸	۱۷	۱۶	۱۵	۱۴	۱۳	۱۲	۱۱	۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	

نمره به درصد .....