



# دانستنی‌هایی درباره انسولین و آنالوگ‌های آن (درمان بولوس و پایه)

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

است یعنی انسولینی است برای کنترل گلوکز خون پس از خوردن غذا آزاد می‌شود. ۴۰ درصد بقیه انسولین پایه (basal insulin) است که به نام Fasting insulin نیز نامیده می‌شود.

**۳ - گلوکز و اینکرتین‌ها:** به دنبال غذا خوردن گلوکز خون افزایش یافته و پس از ورود به داخل سلول‌های بتای پانکراس تولید ATP کرده و باعث بسته شدن کانال‌های پتاسیم از نوع KATP می‌شود. بسته شدن کانال‌های پتاسیم باعث افزایش ورود کلسیم به داخل سلول‌های بتا شده و آزاد شدن انسولین را افزایش می‌دهد. اینکرتین‌ها مثل GLP-1 به دنبال خوردن غذا از روده آزاد شده و از طریق

**۱ - انسولین پروتئین** مرکب از ۵۱ اسیدامینه است که در سلول‌های بتای پانکراس ابتدا به صورت یک پروتئین پیش‌ساز تک زنجیره مرکب از ۸۶ اسیدامینه ساخته شده و به دستگاه گلژی سلول‌های بتا انتقال یافته و پس از پردازش‌های لازم به صورت گرانول‌های ویژه ذخیره‌سازی می‌شود. این پروتئین پس از تحریک سلول‌های بتا توسط گلوکز یا توسط اینکرتین‌ها تولید یک مولکول انسولین و یک مولکول C-peptide (۳۵ اسیدامینه‌ای) می‌کند.

**۲ - از کل انسولین آزاد شده در ۲۴ ساعت، ۶۰ درصد از نوع انسولین بولوس یا postprandial**



مصرف غذا برای مقابله با بالا رفتن گلوکز خون، *postprandial* تزریق می‌شود. این نوع انسولین، پس از تزریق زیرجلدی به تدریج از فرم هگزامریک به فرم دیمر و مونمر تفکیک و جذب می‌شود و به این دلیل ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق اثرش شروع می‌شود و بنابراین، باید تقریباً ۳۰ دقیقه قبل از غذا تزریق شود تا بتواند از بالا رفتن مقدار گلوکز خون به دنبال غذا خوردن جلوگیری کند. مدت اثر آن حدود ۶ ساعت است و به این جهت معمولاً همراه یک انسولین طولانی اثر مصرف می‌شود.

**۱۲ - آنالوگ‌های انسولین انسانی با ایجاد تغییر در ساختار آمینواسیدی انسولین انسانی به منظور ایجاد تغییرات فارماکوکینتیکی مطلوب تولید می‌شوند.** با توجه به این که منطقه ۲۶ تا ۳۰ در زنجیر B مولکول انسولین نقش مهمی در شناسایی آن توسط گیرنده انسولین ندارد معمولاً برای تولید آنالوگ‌های جدید انسولین، تغییر در آمینواسیدهای این منطقه صورت می‌گیرد. سه نمونه از آنالوگ‌های سریع اثرکننده انسولین، *insulin lispro*، *insulin aspart* و *insulin glulisine* هستند در انسولین اسپارات، اسیدامینه شماره ۲۸ در زنجیر B (پرولین) با اسیدآسپارتیک جایگزین شده است. در انسولین لیزپرو، جای اسیدهای امینه شماره ۲۸ و ۲۹ (پرولین و لیزین) عوض شده است (لیزین - پرولین). در انسولین گولیزین، اسیدامینه شماره ۲۹ زنجیر B (لیزین) با اسیدگلوتامیک و اسیدامینه شماره ۳ در زنجیر B (آسپاراژین) توسط لیزین جایگزین شده‌اند (شکل ۲).

**۱۳ - تفاوت آنالوگ‌های سریع اثرکننده با**

حیوانی (گاو و خوک) استفاده می‌شود. در سال ۱۹۸۰ با استفاده از بیوتکنولوژی (*recombinant DNA technique*) انسولین انسانی تولید شد و امروزه این نوع انسولین و آنالوگ‌های آن جای انسولین‌های حیوانی را گرفته است. در این روش، با وارد کردن ژن پروانسولین انسانی در پلاسمیدها (کروموزوم‌های خارج هسته‌ای) و سپس وارد کردن پلاسمیدها به سلول‌های باکتری‌ها و مخمرها این ژن‌ها در DNA آن‌ها قرار گرفته و میکرواورگانیسیم‌ها براساس کد انسانی، تولید انسولین انسانی کرده و وارد محیط کشت می‌کنند. برای این منظور از مخمر نانواپی (ساکرومیسس سره ویزیا) یا اشریشیا کلی آزمایشگاهی غیربیماری‌زا به‌عنوان اورگانیسیم‌های مولد انسولین (*insulin production organisms*) استفاده می‌شود. این روش، روش تولید با فن‌آوری بالا (*high tech*) نامیده می‌شود.

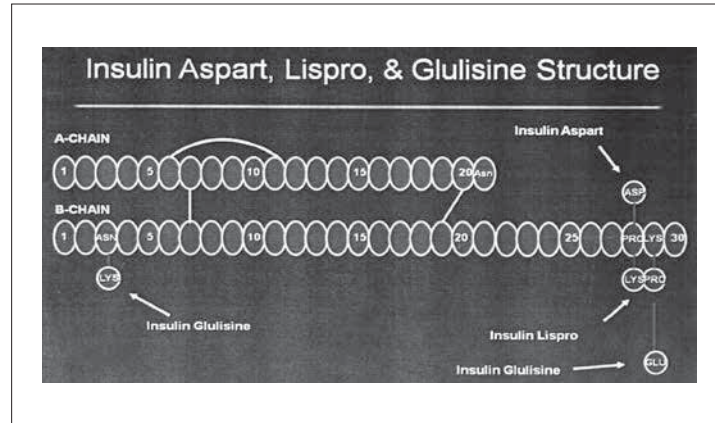
**۱۰ - فرآورده‌های مختلف انسولین انسانی:**

**الف - انسولین‌های سریع اثرکننده کوتاه اثر (*rapid and short acting*)** مثل انسولین رگولار، انسولین لیزپرو، اسپارات انسولین و انسولین گولیزین

**ب - انسولین‌های متوسط اثر مثل انسولین NPH یا ایزوفان انسولین**

**ج - آنالوگ‌های طولانی اثر انسولین مثل انسولین گلارجین و انسولین دته‌میر**

**۱۱ - انسولین رگولار (*regular insulin*)** یک انسولین زینک کریستالی است که قابل تزریق وریدی و زیرجلدی است. این نوع انسولین قبل از



شکل ۲ - ساختار مولکولی انسولین‌های آسپارات، لیزپرو و گلولیزین

رگولار، اگر تصمیم به تعویض درمان با آنالوگ‌های سریع اثرکننده گرفته شود ممکن است نیاز به کاهش دوز انسولین باشد.

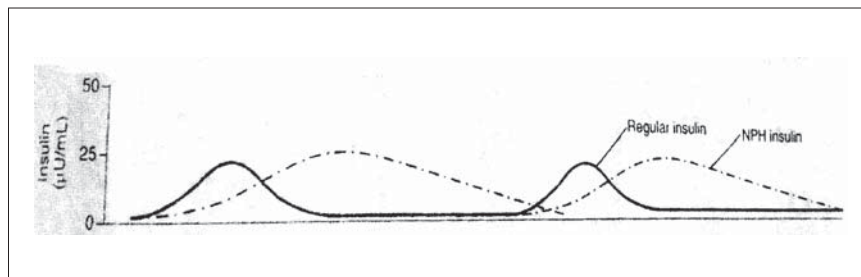
**۱۵ - انسولین با طول اثر متوسط**  
(intermediate - acting insulin) انسولین (neutral protamine Hagedorm) NPH سوسپانسیونی از انسولین رگولار است که برای آهسته کردن جذب و طولانی کردن اثر آن با پروتامین کمپلکس شده است. این انسولین در سال ۱۹۳۶، پس از مشخص شدن این واقعیت که با اضافه شدن پروتامین، اثرات انسولین زیرجلدی طولانی می‌شود ساخته شد. اثر انسولین NPH، دو ساعت پس از تزریق ظاهر و ۱۲ تا ۱۸ ساعت دوام دارد. سوسپانسیون‌های انسولین از جمله NPH نباید از راه داخل وریدی تزریق شوند.

**۱۶ - انسولین NPH در فرآورده‌های Premixed**  
مختلف همراه با انسولین رگولار یا انسولین‌های سریع اثرکننده در دسترس هستند. تزریق توأم

**انسولین رگولار:** تغییرات ساختاری یاد شده باعث کاهش تشکیل هگزامر، پایداری منومرها و افزایش سرعت جذب و تسریع در آغاز اثر در مقایسه با انسولین رگولار می‌شود. این انسولین‌ها ۱۵ تا ۲۰ دقیقه قبل از غذا تزریق شده و مدت اثر آن‌ها حداکثر ۵ تا ۶ ساعت می‌باشد. این انسولین‌ها می‌توانند در شکم (abdomen)، عضله بازو (deltoid)، عضله ران (thigh) به‌طور زیرجلدی تزریق شوند. پوست شکم به علت این که کمتر تحت تأثیر عوامل مؤثر در جذب قرار می‌گیرد محل ارجح برای تزریق است به‌طوری که سرعت جذب از پوست بازو و ران پس از انجام کار بدنی افزایش می‌یابد ولی از پوست شکم چندان تغییر نمی‌کند.

**۱۴ - انسولین‌های آسپارات، لیزپرو و گلولیزین،**  
انسولین‌های زینک کریستال محلول هستند که در صورت تزریق وریدی اثر معادل انسولین رگولار دارند ولی عمدتاً برای تزریق زیرجلدی در نظر گرفته می‌شوند. در بیمار تحت درمان با انسولین

دانستنی‌هایی درباره انسولین و آنالوگ‌های آن (درمان بولوس و پایه)



شکل ۳ - اثر ۲ تزریق انسولین رگولار + انسولین NPH در بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس

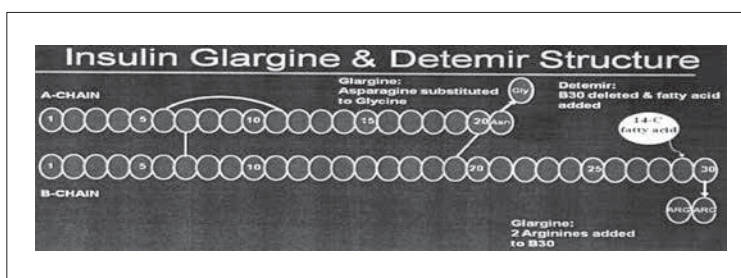
به اسیدامینه شماره ۳۰ زنجیر B است که باعث می‌شود نقطه ایزوالکتریک انسولین از ۵/۴ به ۶/۷ برسد. نقطه ایزوالکتریک پی‌اچی است که در آن مولکول پروتئین از لحاظ الکتریکی خنثی است. این تغییر باعث می‌شود که انسولین در pH اسیدی به خوبی حل شود و به این جهت انسولین گلارجین در pH = ۴ فرموله می‌شود (بقیه انسولین‌ها در pH خنثی فرموله می‌شوند). تغییر دوم در مولکول گلارجین، تعویض آسپاراژین با گلیاسین در موقعیت ۲۱ زنجیر A است که از دامینه شدن و دی‌مریزاسیون جلوگیری می‌کند (شکل ۴).

۱۸ - انسولین گلارجین در pH = ۴ محلول صاف است. پس از تزریق زیرجلدی در pH

انسولین‌های سریع و کوتاه اثر با انسولین NPH یا انسولین‌های طولانی اثر، الگویی شبیه به ترشح نرمال انسولین را دارد. انسولین سریع و کوتاه اثر نقش انسولین Bolus و انسولین متوسط اثر و طولانی اثر نقش انسولین پایه (Basal) را داشته و اثر مداوم با پیک اثر تأخیری ایجاد می‌کند (شکل ۳).

۱۷ - آنالوگ‌های طولانی اثر انسولین: دو

نمونه از این نوع آنالوگ‌های انسولین، انسولین گلارجین (glargin insulin) و انسولین دتمیر (detemir insulin) هستند. گلارجین انسولین با ایجاد دو تغییر در ساختار مولکولی انسولین تولید می‌شود. تغییر اول، اضافه شدن دو آرژینین



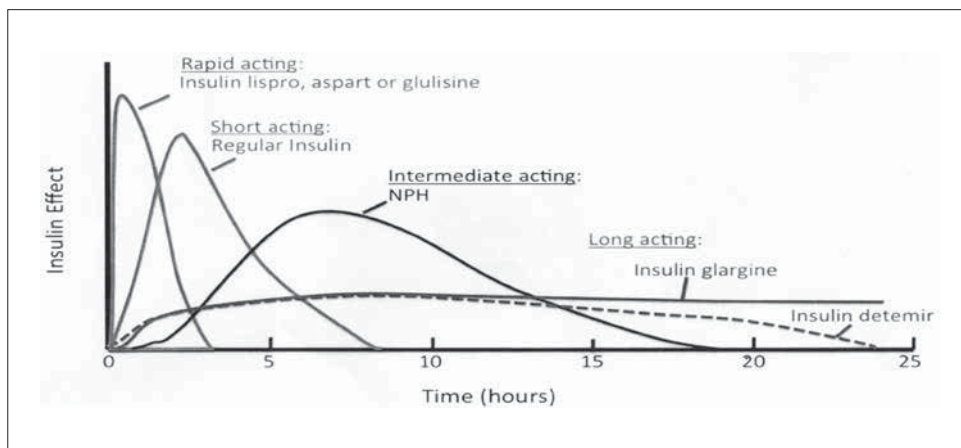
شکل ۴ - ساختار مولکولی انسولین‌های گلارجین و دتمیر

زنجیر B حذف و یک اسید چرب ۱۴ کربنه به نام Myristic acid به اسیدامینه شماره ۲۹ زنجیر B متصل شده است. این انسولین در زیرپوست به آلبومین متصل شد و جذب خود را آهسته و مدت اثر را طولانی می‌کند. انسولین دته‌میر فقط از راه زیرجلدی تزریق می‌شود و نباید با انسولین‌های دیگر مخلوط شود. اثر این انسولین ۲ ساعت پس از تزریق شروع و تا ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد (شکل ۵). انسولین دته‌میر روزی یک بار تزریق می‌شود ولی در بیمارانی که در زمان قبل از تکرار دوز، غلظت گلوکز در خون بالا می‌رود باید دو بار در روز تزریق شود.

**۲۰ - انسولین دگلودک (insulin degludec)**  
انسولین خیلی طولانی اثر (ultra - long acting) است. در ساختار مولکولی آن اسیدامینه شماره ۳۰ انسولین انسانی (تره‌ئونین) حذف و یک اسیدچرب ۱۶ کربنه توسط یک لینکر (اسیدگلوتامیک) به

فیزیولوژیک زیرپوست، اسیدیته آن خنثی شده و به‌صورت ذرات ریز انسولین گلارجین رسوب کرده و در طول یک دوره زمانی ۲۴ ساعته، انسولین آزاد و در طول روز یک غلظت خونی پایدار ایجاد می‌کند. گلارجین انسولین نباید با هر نوع انسولین دیگر مخلوط شود زیرا pH آن تغییر کرده و جذب آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اثر انسولین گلارجین ۲ ساعت پس از تزریق آغاز و حدود ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد. این انسولین معمولاً یک بار در روز در هر ساعت دلخواه تزریق می‌شود. در مواردی که بیمار روزانه به بیش از ۵۰ واحد انسولین نیاز داشته باشد دوز آن در دو نوبت تزریق می‌شود. انسولین گلارجین در مقایسه با انسولین NPH، در صورت تزریق در موقع خواب، کمتر ایجاد هیپوگلیسمی می‌کند.

**۱۹ - انسولین دته‌میر** نیز یک آنالوگ طولانی اثر انسولین است که در آن اسیدامینه شماره ۳۰



شکل ۵ - مدت اثر آنالوگ‌های مختلف انسولین

نوع فرآورده مناسب هستند به طوری که با کشیدن محلول انسولین به سرنگ هر یک از تقسیمات صدگانه سرنگ‌ها حاوی یک واحد انسولین خواهد بود. کارخانه Lilly نوعی انسولین رگولار انسانی هم تولید می‌کند که هر میلی‌لیتر آن ۵۰۰ واحد انسولین دارد. این نوع فرآورده در مواردی استفاده می‌شود که مقاومت به انسولین وجود داشته و بیمار به دوزهای زیاد انسولین مثلاً ۲۰۰U/day نیاز داشته باشد. برای این نوع انسولین، سرنگ خاصی وجود ندارد و باید توجه شود که موقع استفاده از این فرآورده با سرنگ‌های معمول انسولین، هر یک از تقسیمات صدگانه سرنگ حاوی ۵ واحد انسولین خواهد بود. فرآورده‌ای از انسولین گلازین نیز وجود دارد که ۳۰۰units/ml می‌باشد.

#### ۲۴ - موقع استفاده از اشکال دارویی انسولین

باید از دوز و تکنیک صحیح استفاده شود زیرا در صورت مصرف دوز نامناسب، گلوکز خون یا به حد نرمال نرسیده و یا از حد نرمال نیز پایین‌تر آمده و ایجاد هیپوگلیسمی میکند. در بیماران تحت درمان با انسولین، هیپوگلیسمی می‌تواند در شرایط دیگر نیز مثل نامتناسب بودن دوز انسولین با مقدار کاربوهیدرات در رژیم غذایی بیمار یا انجام کار بدنی شدید و یا مصرف الکل ایجاد شود. مصرف دوز بالا از الکل بدون غذا، باعث مهار آزاد شدن گلوکز از ذخیره گلیکوژن به جریان خون شده و ایجاد هیپوگلیسمی می‌شود.

#### ۲۵ - انسولین و دیابت نوع ۱: تخریب اتوایمون

سلول‌های بتا، باعث کاهش پیشروند تولید انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ شده و نهایتاً این بیماران برای ادامه حیات وابسته به انسولین

لیزین شماره ۲۹ متصل شده است. این انسولین پس از تزریق زیرجلدی ایجاد مولتی هگزامرها را کرده و به آهستگی منومرها را آزاد و اثر طولانی ایجاد می‌کند. در سال ۲۰۱۳، FDA آمریکا از کارخانه تولیدکننده انسولین دگلودک بررسی Cardiovascular safety دارو را درخواست کرده است.

#### ۲۱ - انسولین‌های توأم با مقادیر ثابت: امروزه

فرآورده‌های Fixed - combination pre - mixed insulin حاوی انسولین سریع و کوتاه اثر با انسولین متوسط اثر یا طولانی اثر تولید می‌شوند. تزریق این فرآورده‌ها پس از غذا نقش انسولین بولوس و سپس نقش انسولین پایه را ایفا می‌کند. این نوع انسولین‌ها دو بار در روز (قبل از صبحانه و شام) تزریق می‌شوند.

#### ۲۲ - هدف درمان با انسولین زیرجلدی تقلید

ترشح نرمال انسولین موقع غذا خوردن برای مقابله با هیپرگلیسمی پس از صرف غذا و ایجاد غلظت پایه بین وعده‌های غذایی می‌باشد. برای رسیدن به این اهداف به ترتیب از انسولین‌های سریع کوتاه اثر (مثل انسولین رگولار، اسپارت انسولین و لیزپروانسولین) و انسولین‌های متوسط اثر یا طولانی اثر استفاده می‌شود.

#### ۲۳ - اشکال دارویی انسولین و مقدار

انسولین موجود در آن‌ها: فرآورده‌های انسولین به صورت‌های مختلف مثل ویال، کارتریج و پن و inhaled insulin (تکنوسفر) در دسترس هستند. ویال‌های انسولین حاوی ۱۰۰ واحد انسولین در میلی‌لیتر هستند که به صورت ۱۰۰ - U مشخص می‌شود. سرنگ‌های انسولین برای استفاده از این

میکرومتر به قسمت‌های انتهایی دستگاه تنفس می‌رسد. انسولین تکنوسفر (Technosphere) در سال ۲۰۱۴ توسط FDA تأیید شده است. با توجه به مشکل جذب پروتئین از دستگاه گوارش، استفاده از انسولین استنشاقی، راه مناسبی برای انسولین به نظر می‌رسد زیرا در کیسه‌های هوایی، سطح جذب وسیعی وجود دارد و دارو بدون عبور اولیه از کبد، مستقیماً وارد جریان خون عمومی شده و در دیابتی‌ها نیاز بدن به انسولین را موقع خوردن غذا تأمین می‌کند. جذب ریوی انسولین سریع‌تر از جذب زیرجلدی آن است و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، غلظت انسولین خون در عرض ۵ دقیقه پس از استنشاق بالا رفته و به طور مؤثری به مدت ۴ ساعت، گلوکز بعد از غذا را کاهش می‌دهد. انسولین تکنوسفر در بیماران دیابتی مقاوم به انسولین، می‌تواند مؤثر باشد. این نوع انسولین می‌تواند ایجاد سرفه خشک، کاهش نوع انسولین می‌تواند ایجاد سرفه خشک، کاهش (Forced expiratory Volumin in 1 second) یا FEV1 کند. به این جهت اگر در حین درمان با آن با انجام اسپیرومتري مشخص شود که کاهش FEV1 کمتر از ۲۰ درصد است درمان می‌تواند ادامه یابد. در افراد سیگاری و بیماران مبتلا به COPD، به علت تغییر در جذب دارو از ریه، استفاده از تکنوسفر ممنوع می‌باشد.

**۲۸ - حذف انسولین از بدن:** تقریباً ۶۰ درصد انسولین تزریقی در بدن توسط کلیه‌ها و ۴۰ درصد توسط کبد تخریب می‌شود. نارسا بودن کلیه، کلیرنس انسولین را کاهش و اثرش را طولانی می‌کند.

**۲۹ - اثرات جانبی انسولین:** جدی‌ترین اثر

خارجی می‌شوند. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ معمولاً روزانه به دوز نگهدارنده ۰/۵ تا ۱ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن نیاز دارند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، در مراحل اولیه درمان، چون سلول‌های بتای فعال مقداری انسولین تولید می‌کنند به دوزهای کمتر (مثلاً ۰/۱ تا ۰/۶ واحد برای هر کیلوگرم وزن بدن) نیاز دارند ولی با پیشرفت بیماری نیاز به دوزهای بیشتر یا استفاده از insulin pump پیدا می‌کنند.

**۲۶ - انسولین و دیابت نوع ۲:** آسیب آهسته سلول‌های بتا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، به این معنی است که این بیماران نیز در نهایت ممکن است به درمان با انسولین نیاز پیدا کنند. در این نوع دیابت، وقتی علی‌رغم مصرف چند داروی ضد دیابت خوراکی، گلوکز خون به غلظت هدف (۸۰ تا ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) نرسد و در بیمارانی که گلوکز خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و HbA1c بیشتر از ۱۰ تا ۱۲ درصد باشد باید basal insulin therapy شروع شود. وقتی علائم هیپرگلیسمی (تشنگی زیاد و افزایش حجم ادرار) و کاهش وزن ایجاد شود باید Basal and bolus insulin شروع شود. چون در دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین وجود دارد ممکن است نیاز به دوز بیشتر انسولین باشد. معمولاً در شروع درمان با انسولین در این بیماران از انسولین پایه (حدود ۱۰ واحد) همراه با ضد دیابت‌های خوراکی استفاده می‌شود.

**۲۷ - انسولین استنشاقی (inhaled insulin):** در این روش، با استفاده از یک delivery device، پودر انسولین به صورت ذرات با ابعاد ۲ تا ۲/۵



جانبی ناشی از درمان با انسولین، هیپوگلیسمی است. هیپوگلیسمی شدید می‌تواند باعث ایجاد سراسیمگی (Confusion)، وقوع تصادفات رانندگی، تشنج و کوما شود. از اثرات جانبی دیگر انسولین افزایش وزن بیمار است که می‌تواند مربوط به ایجاد هیپوگلیسمی مکرر و احساس گرسنگی و در پاسخ به آن پرخوری باشد. لیپودستروپی (Lipodystrophy) از اثرات جانبی دیگر انسولین است که می‌تواند از نوع لیپوآتروفیک (Lipoatrophic) یا لیپوهیپرتروفیک (Lipohypertrophic) باشد. عارضه لیپوآتروفیک از طریق سیستم ایمنی واسطه‌گری می‌شود و باعث از بین رفتن چربی زیر پوست در ناحیه تزریق انسولین است و مربوط به ناخالصی‌های فرآورده‌های انسولین می‌باشد. این عارضه با انسولین‌های انسانی خالص به‌ندرت اتفاق می‌افتد. لیپوهیپرتروفی یک اثر جانبی عادی و غیرایمونولوژیک انسولین است که از اثرات تروفیک انسولین به دنبال تزریقات مکرر به یک ناحیه از پوست ایجاد می‌شود. برای درمان لیپوآتروفی ناشی از انسولین حیوانی، به ناحیه آتروفیه شده، انسولین انسانی تزریق می‌شود.

**۳۱ - هیپرسنسیتیویته به انسولین می‌تواند از نوع فوری (IgE mediated) یا از نوع تأخیری (IgG mediated) باشد. واکنش آلرژیک فوری به‌ندرت و در بیمارانی ایجاد می‌شود که سابقه مصرف انسولین داشته‌اند و در موقع شروع مجدد درمان با انسولین، واکنش آلرژیک نشان می‌دهند. واکنش آلرژیک تأخیری با انسولین‌های حیوانی دیده می‌شود. در این موارد مصرف انسولین، باعث تولید IgG می‌شود که انسولین را غیرفعال کرده و ایجاد مقاومت به انسولین می‌کند.**

**۳۲ - اثرات میتوژنیک انسولین:** انسولین با دوزهای زیاد می‌تواند اثرات میتوژنیک (تحریک میتوز) و کارسینوژنیک (با تحریک گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین 1 یا 1LG1) ایجاد کند. انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین می‌توانند سرعت تقسیم و تمایز سلولی را تحت تأثیر قرار دهند و بنابراین، امکان دارد هیپرانسولینمی ایجاد سرطان کند. قدرت اتصال بعضی از آنالوگ‌های انسولین مثل انسولین لیزپرو و انسولین گلارجین به گیرنده 1LG1 بیشتر از انسولین انسانی است ولی افزایش خطر malignancy با آن‌ها ثابت نشده است. قدرت اتصال انسولین دتیمیر به گیرنده 1LG1 کمتر از انسولین انسانی است. هورمون رشد پس از ترشح شدن به خون در حین عبور از کبد به 1LG1 تبدیل می‌شود.

**۳۰ - ایمونونویسیته انسولین:** انسولین گاو و خوک به علت تفاوت در ساختار مولکولی خود نسبت به انسولین انسان بیشتر ایمونوژنیک (ایجادکننده پاسخ ایمنی یا تولید آنتی‌بادی) هستند. از عوامل دیگر دخیل در ایمونونویسیته، ناخالصی‌های موجود در فرآورده‌های سابق مثل پروانسولین و C- پپتاید و وجود بعضی مواد مثل زینک و پروتامین در فرآورده‌های انسولین است. امروزه

انسولین‌های انسانی خالص به‌ندرت اتفاق می‌افتد. لیپوهیپرتروفی یک اثر جانبی عادی و غیرایمونولوژیک انسولین است که از اثرات تروفیک انسولین به دنبال تزریقات مکرر به یک ناحیه از پوست ایجاد می‌شود. برای درمان لیپوآتروفی ناشی از انسولین حیوانی، به ناحیه آتروفیه شده، انسولین انسانی تزریق می‌شود.

## منابع

1. Angelo R. Technosphere insulin: Defining the role of technosphere particles at the cellular level. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(3): 545 - 554.
2. Barnett AH. Insulin Glargine in the treatment of type 1 type 2 diabetes. *Vasc Health Risk manag* 2006; 2(1): 59 - 67.
3. Donner T. Insulin - pharmacology, therapeutic regimens and principles of intensive insulin therapy. *Endotext* 2015; 1 - 31.
4. Neumiller JJ. A review of inhaled the technosphere insulin. *Ann Pharmacotherapy* 2010; 44: 1231 - 1239.
5. Vaidyanathan B. Insulin analoges and managements of diabetes mellitus. *Indian J Pediatrics* 2000; 67(6): 435 - 436.

## ۳۳- روش نگهداری فرآورده‌های انسولین:

انسولین باید از گرما و نور محافظت شود. این دارو در خارج یخچال باید در دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. فرآورده‌های مختلف انسولین به صورت unopened باید در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شوند. ویال، کارتریج یا پن انسولین که برای مصرف باز می‌شود حداکثر تا ۲۸ روز در دمای اطاق قابل مصرف است. انسولین نباید یخ بزند. در صورت یخ زدن، حتی پس از آب شدن نیز نباید مصرف شود. همه انسولین‌های در بسته که expiration آنها تمام شده باشد باید دور ریخته شوند. انسولین رگولار، اسپارت و لیزپرو و گلولایزین، گلارجین و دتیمیر صاف و روشن هستند و در صورت کدر شدن نباید مصرف شوند. انسولین NPH حالت کدر (ابری) دارد.

