

## Clinical Drug Insulin Affects the Activity of Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs)

Jun-Jing WANG # & Yang LIU # \*

The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College,  
Xingtai 054000, Hebei Province, China.

**SUMMARY.** Insulin is a peptide hormone secreted by beta cells of the pancreatic islets, and has been reported to be an anabolic hormone from the human body. In clinic, insulin has been clinically utilized to treat diabetes. This study aims to determine the inhibition of insulin on the activity of representative drug-metabolizing enzymes (DMEs), cytochrome P450 (CYP) 3A4 and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Human liver microsomes (HLMs)-catalyzed testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation activity was used to phenotype the activity of CYP3A4, and recombinant UGT1A1-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to phenotype the activity of UGT1A1. One mg/mL insulin was demonstrated to show significant inhibition towards the activity of CYP3A4 ( $p < 0.01$ ). One mg/mL of insulin also exerted significant inhibition towards the activity of UGT1A1 ( $p < 0.05$ ). In conclusion, this study demonstrated the inhibition of insulin on the activity of CYP3A4 and UGT1A1, which is beneficial for understanding insulin-related drug-drug interaction.

**RESUMEN.** La insulina es una hormona peptídica secretada por las células beta de los islotes pancreáticos, y es una hormona anabólica del cuerpo humano. La insulina se ha utilizado clínicamente para tratar la diabetes. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de la insulina sobre la actividad de las enzimas representativas de metabolización de fármacos (DME), citocromo P450 (CYP) 3A4 y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. La actividad de testosterona 6 $\beta$ -hidroxilación catalizada por los microsomas hepáticos humanos (HLM) se usó para fenotipificar de la actividad de CYP3A4, y la glucuronidación catalizada por UGT1A1 recombinante de 4-metilumbeliferona (4-MU) se usó para fenotipificar la actividad de UGT1A1. Se demostró que una insulina de 1 mg/mL muestra una inhibición significativa hacia la actividad de CYP3A4 ( $p < 0,01$ ). Un mg/mL de insulina también ejerció inhibición significativa hacia la actividad de UGT1A1 ( $p < 0,05$ ). En conclusión, este estudio demostró la inhibición de la insulina sobre la actividad de CYP3A4 y UGT1A1, que es beneficiosa para comprender la interacción fármaco-fármaco relacionada con esta hormona.

**KEY WORDS:** Insulin, drug-drug interaction (DDI), cytochrome P450 (CYP) 3A4, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

# These two authors equally contributed to this work.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* dddopqr123@yeah.net