

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของยาซัลโฟนิลยูเรียต่อการตอบสนองของอินซูลิน  
ใน intravenous glucose tolerance test  
ของผู้ป่วยเบาหวาน

ศรีสุดา สิตปรีชา\*

วราศรี กังคายะ\*

สุนนา ภูวพานิช\*

สมพงษ์ จินายน\* \*

**Sitprijia S, Kungkaya V, Bhuvapanich S, Chinayon S. Effect of sulphonylurea on insulin response during intravenous glucose tolerance test in noninsulin-dependent diabetics. Chula Med J 1985 Sep; 29 (9) : 989-994**

*The effect of administering sulphonylurea for 1 month to 10 non-insulin dependent diabetic subjects was assessed by determining the glucose and insulin response patterns during an intravenous glucose tolerance test. The study indicated that sulphonylurea can lower the fasting blood glucose but had no effect on glucose utilization after intravenous glucose load. There were no changes in the insulin secretory response during fasting, and both the early and late phases in the drug trial.*

---

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* \* ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนด้วยกลูโคสในคนปกตินี้มี 2 ระยะ<sup>(1,2)</sup> คือระยะแรกอินซูลินจาก pool ที่สะสมไว้จะหลัง 1-2 นาที ภายหลังจากให้กลูโคสเข้าหลอดเลือด และจะสิ้นสุดภายใน 10 นาที ถึงแม้จะยังให้กลูโคสอยู่ ระยะที่สองอินซูลินจาก pool และที่สร้างขึ้นใหม่จะหลังต่อจากระยะแรก และตลอดระยะที่น้ำตาลในเลือดสูงเริ่มตั้งแต่ 10 นาที ภายหลังจากให้กลูโคสเข้าหลอดเลือดและสิ้นสุดภายใน 60-120 นาที การหลั่งของอินซูลินระยะแรกนั้นจะวัดได้จากการทำ intravenous glucose tolerance test<sup>(3)</sup>

ในคนปกติอินซูลินจะหลั่งทันทีภายหลังให้กลูโคส แต่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิด noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) พบว่าไม่มีการหลั่งของอินซูลินในระยะแรก<sup>(4,5)</sup> และการหลั่งของอินซูลินในระยะที่สองจะล่าช้าถึงแม้ระดับอินซูลินจะไม่แตกต่างจากในคนปกติ

เป็นที่ทราบชัดว่าซัลโฟนิลยูเรียกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินจากตับอ่อน<sup>(6)</sup> แต่ความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำตาลและอินซูลินยังไม่แน่นอน<sup>(7)</sup> การให้ซัลโฟนิลยูเรียในระยะยาวพบว่า glucose tolerance ดีขึ้นโดยไม่มีการเพิ่มของระดับอินซูลิน<sup>(7,8)</sup> และจากการศึกษาที่พบว่าการหลั่งของอินซูลินในระยะแรกมีผลต่อ glucose tolerance<sup>(5,9)</sup> ดังนั้นผลของซัลโฟนิลยูเรียในการลดระดับน้ำตาลในเลือดอาจจะเนื่องจากยานี้กระตุ้นให้มีการหลั่งของอินซูลินในระยะแรกซึ่งมีบทบาทต่อการใช้น้ำตาล (glucose utilization)

รายงานนี้ได้ศึกษาผลของซัลโฟนิลยูเรีย คือ chlorpropamide ในผู้ป่วยเบาหวาน NIDDM

โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในการตอบสนองของอินซูลินทั้งในระยะแรกและระยะหลังต่อการให้กลูโคสทางหลอดเลือดก่อนและหลังให้ยา

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

ได้ศึกษาผู้ป่วยเบาหวาน NIDDM จากคลินิกเบาหวาน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 10 ราย หญิง 7 ราย ชาย 3 ราย อายุ 42-60 ปี (ค่าเฉลี่ย 52.5) ตรีชนีความอ้วน (body mass index) 20-28 กก./เมตร (ค่าเฉลี่ย 24.05) เป็นผู้ป่วยซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ไม่มีโรคแทรกซ้อนทางตับและไต

หลังจากผู้ป่วยได้ควบคุมอาหารในระยะ 1 เดือน ได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำหลังอดอาหาร 8-10 ชั่วโมง เพื่อตรวจหาระดับน้ำตาลและอินซูลิน จากนั้นให้กลูโคส 0.33 กรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. เข้าหลอดเลือดดำทางแขนซ้ายในระยะเวลา 2 นาที และเจาะเลือดทางแขนขวาจาก catheter ที่ใส่คาไว้ในหลอดเลือดที่เวลา 2, 5, 15, 30 และ 45 นาที เพื่อตรวจหาสารชีวเคมีเช่นเดียวกับในระยะ fasting ค่าที่ได้นี้ใช้เป็นค่าควบคุม (control)

ให้การรักษาด้วย chlorpropamide โดยรับประทานขนาด 125 มก. ต่อวัน ให้ยาวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าเป็นเวลา 1 เดือน และเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับสารชีวเคมีเช่นเดียวกับระยะควบคุม สารชีวเคมีในเลือดคือกลูโคสนั้นตรวจโดยวิธีของ Nelson-Somogyi ส่วนซีรัมอินซูลินใช้ Insulin RIA Kit ของ Pharmacia Diagnostica, Uppsala, Sweden

การเพิ่มขึ้นของอินซูลินและกลูโคสคำนวณจากค่าที่มากขึ้นจากค่า basal คิดเป็นเปอร์เซ็นต์<sup>(10)</sup>

$$\frac{\text{incremental insulin (or glucose) area above basal}}{\text{basal insulin (or glucose)}} \times 100$$

การตอบสนองของอินซูลินในระยะแรกคำนวณจากค่าที่เวลา 2 และ 5 นาที การตอบสนองในระยะหลังคำนวณจากค่าที่ 15, 30 และ 45 นาที

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้ pair "t" test และ correlation analysis  
**ผลการศึกษา**

1. ลักษณะของผู้ป่วยก่อนการรักษา

การคัดเลือกผู้ป่วยไม่ได้พิจารณาถึงความแตกต่างในด้านข้อมูลทางสรีรวิทยาหรือชีวเคมีเพราะการศึกษากำหนดให้ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยเองก่อนการรักษาเป็นค่าควบคุมสำหรับเปรียบเทียบผลของการให้ยา ระดับของกลูโคสและอินซูลินแสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 1 ไม่มีการตอบสนองของอินซูลินระยะแรกต่อการให้กลูโคสทางหลอดเลือด

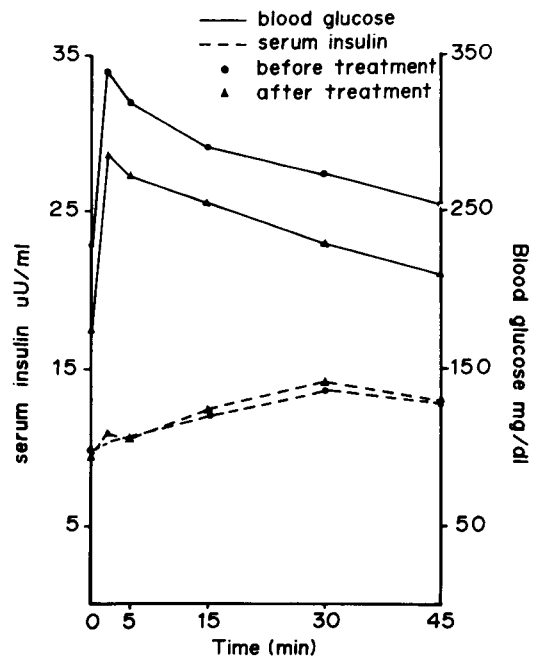
**Table 1** Blood glucose and serum insulin in intravenous glucose tolerance test before and after sulphonylurea treatment

Time (min)	Blood glucose* mg/dl		Serum insulin* uU/ml	
	before P <sub>x</sub>	after P <sub>x</sub>	before P <sub>x</sub>	after P <sub>x</sub>
0	206.59 ± 72.99	159.4 ± 29.90**	9.94 ± 5.43	9.43 ± 3.41
2	378.70 ± 68.52	287.1 ± 25.48	10.41 ± 4.87	11.15 ± 3.92
5	319.70 ± 65.29	274.5 ± 26.97	10.85 ± 4.85	10.87 ± 4.45
15	293.59 ± 59.64	258.6 ± 28.14	12.45 ± 5.57	12.34 ± 4.61
30	274.23 ± 64.44	231.1 ± 30.27	14.30 ± 8.51	13.72 ± 4.25
45	256.0 ± 56.33	212.9 ± 29.77	13.22 ± 6.67	13.23 ± 4.75

\* mean ± SD

\*\* P < 0.005

**Figure 1** Blood glucose and serum insulin in diabetic patients during intravenous glucose tolerance before and after treatment with sulphonylurea.



## 2. ผลการศึกษาหลังได้ยา Chlorpropamide

ระดับของกลูโคสและอินซูลินภายหลังได้ chlorpropamide 1 เดือนแสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 1 ผู้ป่วยมีระดับ fasting glucose ในเลือดลดลงกว่าก่อนการรักษา (ค่าควบคุม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.005$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบ total increment ของกลูโคสก่อนและหลังให้ยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน การตอบสนองของอินซูลิน

ต่อกลูโคส เมื่อเปรียบเทียบกับค่าควบคุมก่อนการรักษาในระยะ fasting ในระยะแรก ระยะหลังรวมทั้ง total increment ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การตอบสนองของอินซูลินไม่มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดระยะ fasting แสดงในตารางที่ 2

**Table 2** Correlation coefficient of insulin response to fasting blood glucose and insulin level

increment	fasting glucose		fasting insulin	
	before $P_x$	after $P_x$	before $P_x$	after $P_x$
1 <sup>st</sup> phase	0.527	0.412	0.068	0.034
2 <sup>nd</sup> phase	0.572	0.416	0.078	0.043

## วิจารณ์

การเพิ่มการหลังของอินซูลินจากเบต้าเซลล์เมื่อให้ chlorpropamide ในการรักษาโรคเบาหวาน NIDDM นั้น เป็นเพียงชั่วคราวและพบได้ในระยะแรก แต่ในระยะยาวจะไม่พบว่ามีการหลังของอินซูลินเพิ่มขึ้น<sup>(11)</sup> ทั้งที่ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ดังนั้นการที่ glucose intolerance ดีขึ้นไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับของอินซูลิน<sup>(12)</sup> เพียงอย่างเดียว แต่จะขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมในร่างกายด้วย<sup>(13)</sup> และอาจจะเป็นผลของซัลโฟนิลยูเรียต่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนอกตับอ่อน (extrapancreatic effect)<sup>(14)</sup> โดยเพิ่มจำนวนของ insulin receptor เพิ่มการ binding ของอินซูลินกับเนื้อเยื่อ<sup>(15,16)</sup> ยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ<sup>(14,17)</sup> และอาจจะลดการสร้างอินซูลินด้วย<sup>(18,19)</sup>

การศึกษาการหลังของอินซูลินใน NIDDM พบว่าการหลังของอินซูลินในระยะแรกนั้นมีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดระยะ fasting<sup>(20,21)</sup>

เมื่อระดับน้ำตาลในพลาสมามากกว่า 115 มก./100 มล. จะไม่มีการตอบสนองของอินซูลินต่อกลูโคส นอกจากนั้นการตอบสนองของอินซูลินทั้งหมด (total insulin response) ต่อ intravenous glucose tolerance test ก็จะลดลงเมื่อระดับน้ำตาลในพลาสมา ระยะ fasting มากกว่า 150 มก./100 มล. การที่อินซูลินไม่ตอบสนองต่อกลูโคสนั้นอาจจะเนื่องจากระดับน้ำตาลในระยะ fasting มีผลโดยตรงต่อการหลังของอินซูลินในระยะแรก หรืออาจจะเนื่องจากเบต้าเซลล์มี threshold ต่อการกระตุ้นด้วยกลูโคส Cerasi<sup>(22)</sup> ได้ศึกษาพบว่า glucose threshold สำหรับการหลังของอินซูลินอยู่ระหว่าง 100-125 มก./100 มล. และสนับสนุนรายงานอื่น ๆ<sup>(23,24)</sup> ผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่าซัลโฟนิลยูเรียไม่มีผลต่อการตอบสนองของอินซูลินต่อ intravenous glucose tolerance การหลังของอินซูลินที่ไม่เพิ่มขึ้นนั้น อาจจะเป็นผลจากระดับน้ำตาลในระยะ fasting ยังสูงเกิน threshold ของเบต้าเซลล์ หรือเกิดจาก

การเสื่อมของเบต้าเซลล์ที่จะหลังอินซูลินตอบสนองต่อกลูโคสหรือเป็นผลจากได้ยาซัลโฟนิลยูเรียในระยะเวลายาว<sup>(11)</sup> นอกจากนี้พบว่า การหลังของอินซูลินไม่มีความสัมพันธ์กับค่าน้ำตาลในเลือดระยะ fasting ทั้งก่อนและหลังให้ยา ซึ่งสนับสนุนผลงานของ Hecht<sup>(20)</sup> การลดลงของระดับน้ำตาลในระยะ fasting ภายหลังจากได้ chlorpropamide โดยที่ระดับของอินซูลินไม่เพิ่มขึ้นนั้น คงจะเป็นผลจาก extrapancreatic effect ของยา อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ total increment ของน้ำตาลในระยะก่อนและหลังให้ chlorpropamide แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันซึ่งอาจจะอธิบายได้ว่า disappearance rate ของกลูโคสนั้นมีความสัมพันธ์กับการหลังของอินซูลินระยะแรก<sup>(5, 9)</sup> เมื่อการหลังของอินซูลินในระยะแรกทั้งก่อนและหลังให้ยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง glucose utilization จึงไม่

แตกต่างกัน

การศึกษานี้เป็นเพียงขั้นแรก คงจะต้องศึกษาเพิ่มเติมในภาวะที่ควบคุมเบาหวานได้ดี และอาจจะศึกษาถึงความสัมพันธ์กับระยะเวลาการได้ยาและความผิดปกติของเมตาบอลิซึมร่วมด้วย

## สรุป

ในการศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองของอินซูลินต่อกลูโคสโดยการทำ intravenous glucose tolerance test ในผู้ป่วยเบาหวาน NIDDM จำนวน 10 ราย ก่อนและหลังให้ยาซัลโฟนิลยูเรีย พบว่าหลังให้ยาระดับน้ำตาลในระยะ fasting ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < .005$ ) แต่ total increment ของกลูโคสไม่เปลี่ยนแปลง และการตอบสนองของอินซูลินต่อกลูโคสในระยะ fasting, ระยะแรก ระยะหลัง และ total increment ก็ไม่แตกต่างกัน

## อ้างอิง

1. Burr IM, Balant L, Stauffacher W, Renold AE. Perfusion of rat pancreatic tissue in vitro : substrate modification of theophylline-induced biphasic insulin release. *J Clin Invest* 1970 Nov; 49 (11) : 2097-2105
2. Turner RC, Schnuloch B, Nabarro JDN. Biphasic insulin secretory response to intravenous xylofitol and glucose in normal, diabetic, and obese subjects. *J Clin Endocrinol* 1971 Aug; 33 (2) : 301-307
3. Lerner RL, Porte D, Jr. Relationships between intravenous glucose loads, insulin responses and glucose disappearance rate. *J Clin Endocrinol* 1971 Sep; 33 (3) : 409-417
4. Colwell JA, Lein A. Diminished insulin response to hyperglycemia in pre-diabetes and diabetes. *Diabetes* 1967 Aug; 16 (7) : 560-565
5. Simpson RG, Benedetti A, Grodsky GA. Early phase of insulin release. *Diabetes* 1968 Nov; 17 (11) : 684-692
6. Grodsky GM, Epstein GH, Fanska R. Pancreatic action of the sulphonylurea. *Fed Proc* 1977 Dec; 36 (13) : 2714-2719
7. Reaven G, Dray J. Effect of chlorpropamide on serum glucose and immunoreactive insulin concentration in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *Diabetes* 1967 Jul; 16 (7) : 487-492
8. Chu P, Conway MJ, Kroase HA, Goodner CJ. The pattern of response of plasma insulin and glucose to meals and fasting during chlorpropamide therapy. *Ann Intern Med* 1968 Apr; 68 (4) : 757-769

9. Kahn CB, Gleason RE, Rasio EA, Soldner JS. Glucose disappearance rates, serum immuno-reactive insulin and dose interrelationship during rapid intravenous glucose tolerance tests in man. *J Clin Invest* 1967 Jun; 46 (6) : 1075
10. Bagdade JD, Bierman EL, Porte D, Jr. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest* 1967 Oct; 46 (10) : 1549-1557
11. Barnes AJ, Garbien KJT, Crowley MF, Bloom A. Effects short and long term Chlorpropamide treatment on insulin release and blood glucose. *Lancet* 1974 Jul; 2 (7872) : 69-72
12. Shenfield GM, Logan A, Shirling D. Plasma insulin and glucose levels in maturity-onset diabetics treated with chlorpropamide. *Diabetologia* 1977 May; 13 (5) : 367-371
13. Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of mode of treatment. *Diabetologia* 1980 Jan; 18 (1) : 23-28
14. Feldman JM, Lebowitz HE. Appraisal of the extrapancreatic actions of sulfonylurea. *Arch Intern Med* 1969 Mar; 123 (3) : 314-321
15. Olefsky JM, Reaven GM. Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic subjects. *J Clin Invest* 1974 Dec; 54 (12) : 1323-1328
16. Greenstein BD. Improved insulin receptor assay : effects of an antidiabetic sulphonylurea on liver membrane insulin receptors from obese hyperglycaemic mice. *Br J Pharmacol* 1979 Jan; 66 (2) : 317-322
17. Blumenthal SA, Whitmer KR. Hepatic effects of chlorpropamide : inhibition of glucagon-stimulated gluconeogenesis in perfused livers of fasted rats. *Diabetes* 1979 Jul; 28 (7) : 646-649
18. Tanese T, Lazarus NR, Devrim S, Recant L. Synthesis and release of proinsulin and insulin by isolated rat islets of Langerhans. *J Clin Invest* 1970 Jul; 49 (7) : 1394-1404
19. Dunbar JC, Foa PR. An inhibitory effect of tolbutamide and glibenclamide (glyburide) on the pancreatic islets of normal animals. *Diabetologia* 1974 Jan; 10 (1) : 27-33
20. Hecht A, Gershberg H, Hulse M. Effect of chlorpropamide treatment on insulin secretion in diabetics : its relationship to the hypoglycemic effect. *Metabolism* 1973 May; 22 (5) : 723-733
21. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner PL, Hazzard WR, Ensick JW, Bierman EL, Porte D, Jr. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 Feb; 42 (2) : 222-229
22. Cerasi E, Luft R, Efendie S. Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects. a glucose dose-response study. *Diabetes* 1972 Apr; 21 (4) : 224-233
23. Ashcroft SHJ, Bassett JM, Randle PJ. Insulin secretion mechanism and glucose metabolism in isolated islets. *Diabetes* 1972; 21 (Suppl 2) : 538-545
24. Matschinsky FM, Landgraf R, Ellerman J, Kotler-Byajtburg J. Glucoreceptor mechanisms in islets of Langerhans. *Diabetes* 1972; 21 (Suppl 2) : 555-569