

## การใช้อินซูลินในผู้ป่วยเบาหวาน

Human insulin ถูกคิดค้นเพื่อนำมาใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 บางราย ต่อมามีการผลิตอนุพันธ์ของอินซูลิน (insulin analogue) โดยเปลี่ยนโครงสร้างของอินซูลินเพื่อออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ใกล้เคียงกับอินซูลินที่หลั่งออกมาจากตับอ่อนและลดปัญหาภาวะน้ำตาลต่ำ อนุพันธ์ของอินซูลินประกอบด้วยอินซูลินชนิดที่ออกฤทธิ์เร็ว (rapid acting) เหมาะที่จะใช้ลดน้ำตาลหลังอาหาร (prandial insulin) ได้แก่ Insulin Lispro (ค.ศ. 1996) และ Insulin Aspart (ค.ศ. 2000) อนุพันธ์ของอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาวคือออกฤทธิ์นาน 24 ชั่วโมง ใช้เป็น basal insulin ได้แก่ Insulin Glargine (ค.ศ. 2000) และ Insulin Detemir (ค.ศ. 2005) นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลง delivery system ของอินซูลิน เช่น insulin pump และ inhale insulin ทั้งนี้เพื่อให้มีการใช้อินซูลินได้ง่ายและสะดวกขึ้นนั่นเอง

### ชนิดของอินซูลิน

สามารถแบ่งอินซูลินตามระยะเวลาในการออกฤทธิ์ ได้เป็น 4 ประเภท คือ (ตารางที่ 1 และรูปที่ 2)

1. rapid-acting insulin เป็นอนุพันธ์ของอินซูลิน (insulin analogue) ที่ได้จากการเปลี่ยนแปลง amino acid บางตัวบนสายอินซูลิน ได้แก่ insulin lispro (สลับตำแหน่งระหว่าง proline และ lysine ที่ตำแหน่ง 28 และ 29 ของ carboxy terminal บน B-chain) insulin aspart (นำ aspartic acid มาแทนที่ proline ที่ตำแหน่ง 28 บน B-chain) และ insulin glulisine (ไม่มีใช้ในประเทศไทย)

ลักษณะเด่น - เป็นอินซูลินชนิดที่เริ่มออกฤทธิ์เร็วภายใน 15-30 นาที แนะนำให้ฉีดก่อนรับประทาน 15 นาที นอกจากนี้ยังสามารถฉีดหลังรับประทานอาหารได้ไม่เกิน 15 นาที ใช้เป็น prandial insulin  
- สามารถให้อินซูลินชนิดนี้ทาง IV, SC., IM, CSII (continuous subcutaneous insulin infusion or insulin pump therapy)

- มีหลักฐานเฉพาะใน insulin lispro และ insulin aspart ว่าสามารถใช้ในหญิงตั้งครรภ์และเด็กที่อายุ  $\geq 2$  ปี

- ลดภาวะ early postprandial hyperglycemia และ late postprandial hypoglycemia แต่ลดระดับ H<sub>1c</sub> ได้เทียบเท่ากับ regular insulin

2. Short-acting insulin ได้แก่ regular insulin

ลักษณะเด่นเป็นอินซูลินชนิดที่เริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30-60 นาที แนะนำให้ฉีดก่อนรับประทานอาหารประมาณครึ่งชั่วโมง อินซูลินชนิดนี้สามารถให้ทางหลอดเลือดดำได้

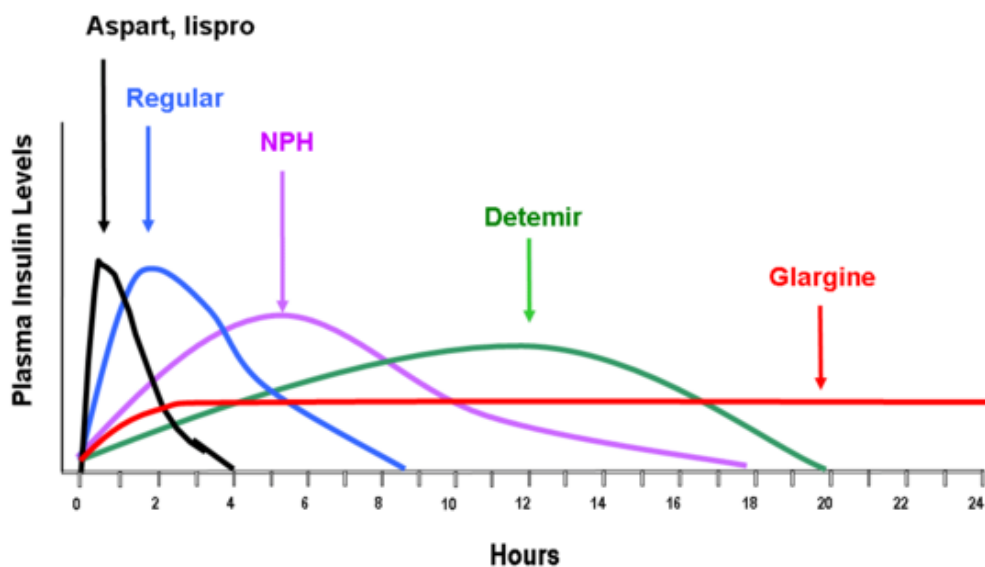
3. Intermediate-acting insulin เป็นอินซูลินที่มีลักษณะขุ่นและไม่สามารถฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ

3.1 NPH (Neutral Protamine Hagedorn หรือ Isophane insulin) ใช้ protamine เป็นสารที่ทำให้อินซูลินออกฤทธิ์นานขึ้น อินซูลินชนิดนี้ออกฤทธิ์ภายใน 2-4 ชั่วโมง

3.2 Lente insulin ใช้สังกะสี (Zinc) เป็นสารที่ทำให้อินซูลินออกฤทธิ์นานขึ้น ระยะเวลาของการออกฤทธิ์ช้ากว่า NPH insulin เล็กน้อย โดยเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 3-4 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 ชนิดของอินซูลินแบ่งตามระยะเวลาการออกฤทธิ์

Preparation	Trade name	Timing of Action		
		Onset	Peak	Duration
<b>Rapid-acting insulin</b> Lispro Aspart	Humalog Novorapid	15-30 นาที	30-90 นาที	3-5 ชั่วโมง
<b>Short acting insulin</b> Regular	Humulin R Actrapid HM	30-60 นาที	1-2 ชั่วโมง	5-8 ชั่วโมง
<b>Intermediate acting insulin</b> NPH (isophane)  Lente (insulin zinc suspension)	Humulin Insulatard  Monotard	2-4 ชั่วโมง  3-4 ชั่วโมง	6-10 ชั่วโมง  6-12 ชั่วโมง	10-16 ชั่วโมง  12-18 ชั่วโมง
<b>Long acting insulin</b> Glargine Detemir	Lantus Levemir	1-2 ชั่วโมง 1-2 ชั่วโมง	Less peak Less peak	24 ชั่วโมง 20-22 ชั่วโมง
<b>Pre-mixed insulin</b> 70%NPH / 30%Regular  75% protaminated Lispro / 25% Lispro 70% Protaminated aspart / 30% aspart	Humulin 70/30 Mixtard30 Humalog mix 25 Novomix 30	30-60 นาที  15-30 นาที 15-30 นาที	Dual  Dual Dual	10-16 ชั่วโมง  10-16 ชั่วโมง 10-16 ชั่วโมง



รูปที่ 2 แสดง time-action profiles หลังจากฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ของ insulin aspart, insulin lispro, regular insulin, NPH insulin, insulin detemir และ insulin glargine

4. Long-acting insulin ได้แก่ ultralente (ปัจจุบัน ไม่มีผลิตในประเทศไทยแล้ว) และอนุพันธ์ของอินซูลิน ซึ่งออกฤทธิ์ได้นานถึง 24 ชั่วโมงหรือเกือบถึง 24 ชั่วโมง ประกอบด้วย insulin glargine และ insulin detemir

ลักษณะเด่นของอนุพันธ์อินซูลิน

- มีการดัดแปลงโครงสร้างเพื่อให้สามารถออกฤทธิ์ได้นาน 24 ชั่วโมง โดย insulin glargine มีการเปลี่ยน asparagines ที่ตำแหน่ง 21 บน A chain เป็น glycine และเพิ่ม arginine 2 โมเลกุลที่ carboxyl terminal บน B chain ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง isoelectric point จาก pH 5.4 เป็น 6.7 (จึงทำให้มีอาการปวดแสบบริเวณที่ฉีดยา) ทำให้การแตกตัวของอินซูลินช้าลงที่ physiologic pH (pH 7.0) ส่วน insulin detemir ดัดแปลงโครงสร้างโดยกำจัดกรดอะมิโน threonine ที่ตำแหน่ง 30 ใน B chain ออกไป และเติม myristic fatty acid ซึ่งมี carbon 14 ตัวที่ amino group ของกรดอะมิโน Lysine 29 ใน B chain ลงไป การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้ insulin detemir สามารถจับกับ albumin ที่ตำแหน่ง long-chain fatty acid binding site บน albumin ได้ ซึ่งจะปล่อยออกได้ในภายหลัง อินซูลินชนิดนี้มี pH เป็น neutral

- ทั้งสองชนิดเป็นอินซูลินใส ไม่มีสี ไม่สามารถผสมกับอินซูลินชนิดอื่นได้ ใช้เป็น basal insulin ฉีดวันละหนึ่งถึงสองครั้ง ความแปรปรวนของระยะเวลาในการออกฤทธิ์น้อยกว่า NPH

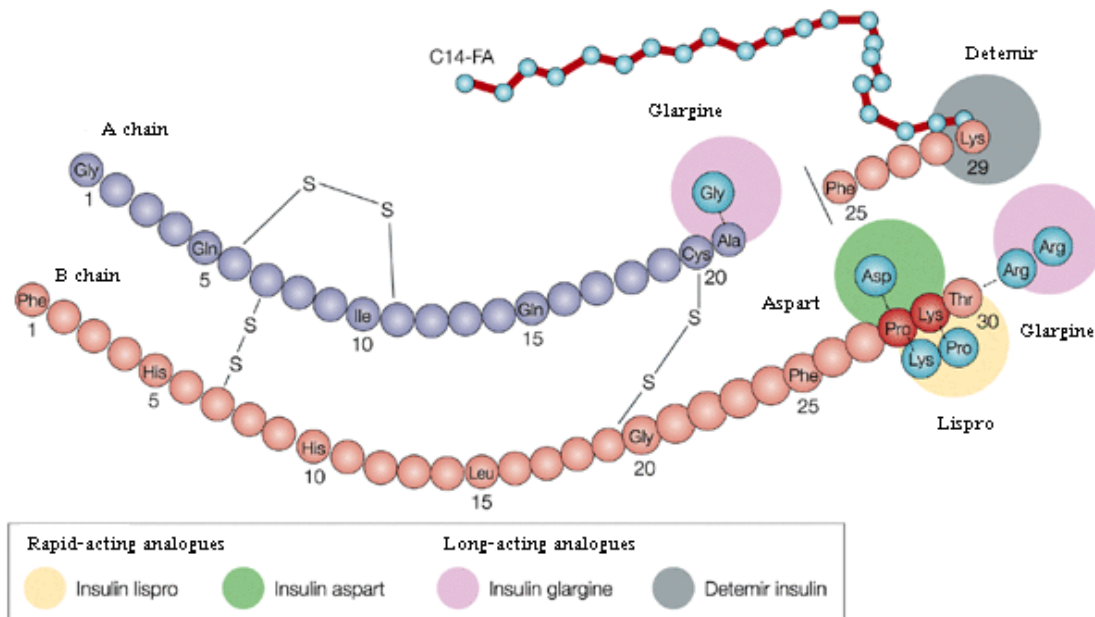
- เมื่อเปรียบเทียบกับ NPH ทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในช่วงกลางคืน (symptomatic nocturnal hypoglycemia) และภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดโดยรวม (symptomatic overall hypoglycemia) ลดลง โดยที่ไม่พบความแตกต่างของระดับ HbA1C และอุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดระดับรุนแรง (severe hypoglycemia)

- พิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ conventional basal insulin (NPH)

- ข้อเด่นของ insulin detemir คือ น้ำหนักไม่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มขึ้นน้อยเมื่อเทียบกับ basal insulin ตัวอื่น

- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ เนื่องจากไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ชัดเจน มีข้อมูลว่า insulin glargine สามารถจับกับ IGF1 receptor ได้มากกว่า human insulin 6-8 เท่า

5. premixed insulin คืออินซูลินที่ผสมมาก่อนแล้วจากผู้ผลิตในสัดส่วนต่าง ๆ กัน คือ regular insulin กับ NPH insulin, lispro กับ neutral protamine lispro(NPL) และ aspart กับ neutral protamine aspart ในสัดส่วน 70:30 ลักษณะเด่นของ premixed analogue คือเกิดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะ nocturnal hypoglycemia ต่ำกว่า โดยที่ลด HbA1C ได้ไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ premixed human insulin



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของอนุพันธ์ของอินซูลิน (Insulin analogue)

### รูปแบบของการบริหารอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (รูปที่ 4)

วัตถุประสงค์การใช้อินซูลินหรืออนุพันธ์ของอินซูลิน ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

1. basal insulin เป็นอินซูลินที่หลังจกดับอ่อนตลอดเวลา ซึ่งจะมีผลในการรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้คงที่ โดยจะคอยยับยั้งการปลดปล่อยกลูโคสออกจากตับไม่ให้มากเกินไปและยับยั้งกระบวนการสลายไขมัน โดยคงสมดุลกับการใช้กลูโคสจากเซลล์ต่าง ๆ เช่น ซึ่งอินซูลินที่ใช้เพื่อวัตถุประสงค์นี้ คือ

1.1 intermediate-acting insulin: NPH หรือ lente ในตอนเช้าและก่อนนอน

1.2 continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) โดยอาศัยเครื่องมือที่ทำหน้าที่ฉีดอินซูลินเข้าให้ผิวหนังตลอดเวลา

1.3 long-acting insulin analogue: insulin glargine และ detemir โดยให้วันละ 1-2 ครั้ง

2. prandial insulin เป็นอินซูลินที่หลังเมื่อมีการกระตุ้นจากการดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหารทำหน้าที่นำกลูโคสไปใช้ในเซลล์ที่ตอบสนองต่ออินซูลิน ในขณะที่เดียวกันก็ยับยั้งการปลดปล่อยกลูโคสจากตับด้วย วิธีที่ดีที่สุดในการให้ prandial insulin คือการให้ regular insulin, insulin lispro หรือ insulin aspart ก่อนอาหารทุกครั้ง

3. correction-dose insulin ควบคุมระดับน้ำตาลที่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากภาวะอื่น เช่น ได้รับยา steroid ไม่สบาย ได้รับสารอาหารทางเส้นเลือด

### วิธีการบริหารอินซูลินวิธีต่าง ๆ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

1. Once daily insulin regimen (สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังได้รับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทาน) การให้อินซูลินวิธีนี้ คือให้ intermediate-acting insulin (NPH) หรือ long acting insulin (insulin glargine หรือ detemir) ตอนก่อนนอน สำหรับผู้ป่วยที่รับประทานอาหารเช้าที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตมาก แนะนำให้เปลี่ยนเป็นชนิด pre-mixed insulin 70/30 ก่อนอาหารเช้า

2. Flexible multiple-insulin regimen หรือ multiple dose insulin injection (MDI)

การให้อินซูลินโดยวิธีนี้สามารถทำได้โดยฉีด regular insulin หรือ insulin analogue ก่อนอาหารทุกมื้อ และฉีด intermediate-acting insulin ตอนเช้าและก่อนนอน

3. Split-and-mixed insulin regimen

การฉีดอินซูลินโดยวิธีนี้ เป็นการฉีดอินซูลินวันละ 2 ครั้ง (conventional insulin treatment) โดยฉีด intermediate-acting insulin ร่วมกับ regular insulin หรือ insulin analogue ก่อนอาหารเช้าและเย็น

4. Split-and-mixed insulin program with bedtime intermediate insulin)

เป็นการฉีดอินซูลินชนิด intermediate-acting insulin ร่วมกับ regular insulin หรือ insulin analogue ก่อนอาหารเช้า ฉีด regular insulin หรือ insulin analogue ก่อนอาหารเย็น และฉีด intermediate-acting insulin ก่อนนอน การฉีดวิธีนี้ช่วยให้ควบคุมระดับน้ำตาลก่อนอาหารเช้าได้ดีขึ้น โดยลดโอกาสเกิดน้ำตาลต่ำช่วงกลางคืน

5. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) หรือ Insulin pump therapy

เป็นวิธีการบริหารอินซูลิน โดยอาศัยเครื่องมือที่นำอินซูลินเข้าสู่ร่างกายตลอดเวลา และมีการเพิ่มขนาดยาให้สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ซึ่งเป็นการเลียนแบบธรรมชาติที่มีทั้ง basal และ prandial insulin ในปัจจุบัน อินซูลินที่ใช้ส่วนใหญ่คือ rapid acting insulin analogue

6. Intravenous insulin infusion

เป็นการบริหารอินซูลิน โดยการให้ทางหลอดเลือดดำ อินซูลินที่ใช้เป็นอินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น หรือ insulin analogue เท่านั้น โดยมีข้อบ่งชี้คือ

1. คนไข้ระหว่างและหลังผ่าตัด ตลอดจน organ transplantation
2. คนไข้ที่มี Acute diabetic complication DKA, hyperosmolar hyperglycemic state
3. ผู้ป่วยภาวะวิกฤต ได้แก่ septic shock, acute myocardial infarction, stroke
4. ผู้ป่วยที่ระดับความดันต่ำ การให้ยาทางใต้ผิวหนังอาจจะไม่ได้ประสิทธิภาพเต็มที่
5. ผู้ป่วยตั้งครรถ์อยู่ในระหว่างจะคลอด
6. ภาวะที่ต้องการลดระดับน้ำตาลลงเร็ว ๆ เช่น ดิจิตีเซีย ซัก

ข้อเสียของการให้วิธีนี้คืออาจเกิดภาวะ hypoglycemia, hypokalemia ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจวัดระดับ potassium และ monitor น้ำตาลเป็นระยะ ๆ

7. Inhaled insulin

เป็นอินซูลินชนิดใหม่ ซึ่งปัจจุบันได้เลิกผลิตแล้ว เคยมีใช้แล้วในสหรัฐอเมริกา ซึ่งอยู่ในรูปแบบ dry powder ใช้ชื่อทางการค้าว่า Exubera ของบริษัท Pfizer เป็น prandial insulin ซึ่งออกฤทธิ์เร็วใกล้เคียงกับ insulin analogue หรือเร็วกว่าเล็กน้อย และระยะเวลาการออกฤทธิ์จะนานกว่า insulin analogue แต่สั้นกว่า regular insulin คือออกฤทธิ์ประมาณ 10 นาทีหลังจากพ่นยา และ peak ประมาณ 50 นาที ออกฤทธิ์ได้นาน 30-90 นาที inhaled insulin เหมาะกับผู้ป่วยที่กลัวเข็ม (needle phobia) และมี extensive lipodystrophy

FDA approved ให้ Exubera ใช้ได้ทั้งผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 โดยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ใช้ inhaled insulin เป็น short acting prandial insulin ร่วมกับ subcutaneous basal insulin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถใช้ inhaled insulin เป็นยาเดี่ยว ใช้ร่วมกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาล หรือใช้ร่วมกับ intermediate หรือ long acting insulin Inhaled insulin ไม่ถูก approved ให้ใช้ในคนท้อง เด็ก หรือวัยรุ่น

Exubera ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ หรือผู้ป่วยที่หยุดสูบบุหรี่มาไม่นานกว่า 6 เดือน เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวทำให้อัตราและปริมาณการดูดซึมยามากกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่เป็น passive smoker, asthma, bronchitis, emphysema ก็ไม่ควรใช้ inhaled insulin เช่นกัน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะมีการดูดซึมยาที่ไม่แน่นอน (unpredictable)

มีข้อแนะนำให้ติดตามผู้ป่วยที่ใช้ inhaled insulin โดยตรวจสอบสมรรถภาพของปอด (lung function test) หลังจากเริ่มใช้ inhaled insulin ภายใน 6 เดือน และทุกปีถัดจากนั้น

### **New drugs to treat diabetes**

#### **Amylin analog**

Pramlintide

Amylin เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากเบต้าเซลล์พร้อมกับอินซูลิน มีหน้าที่คือยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ทำให้ gastric emptying time ช้าลง มีผลต่อพฤติกรรมารรับประทานและมีผลกับการควบคุมน้ำหนักตัว

pramlintide เป็น analogue ของ amylin มีข้อมูลว่าช่วยลดระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหาร ลดความแปรปรวนของระดับน้ำตาล ลด HbA1C ลดน้ำหนักตัว และทำให้ลดขนาดอินซูลินที่ฉีดได้

ใช้โดยฉีด subcutaneous เป็นการรักษาเสริมในกรณีที่ยังมีน้ำตาลหลังมื้ออาหารสูงแม้ได้รับการรักษาแบบ conventional แล้ว หากใช้ร่วมกับอินซูลิน อาจต้องลดขนาด prandial insulin ที่ฉีดประมาณ 50% สามารถใช้ร่วมกับ basal และ prandial insulin ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 (ขนาด 15-60  $\mu\text{g}$  ก่อนอาหารทุกมื้อ) และชนิดที่ 2 (ขนาด 60-120  $\mu\text{g}$  ก่อนอาหารทุกมื้อ) ควรมีการ monitor ระดับน้ำตาลบ่อยขึ้น และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี hypoglycemia unawareness หรือ gastroparesis

#### **Incretin Mimetics**

Exenatide

Incretin คือฮอร์โมนที่หลั่งมาจากลำไส้เมื่อมีการรับประทานอาหาร มีฤทธิ์ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหารได้ ประกอบด้วย glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) และ glucagons-like peptide1 (GLP-1) นอกจากลดน้ำตาลหลังมื้ออาหารแล้ว (เป็น glucose dependent คือหลั่งออกมาเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูง เมื่อระดับน้ำตาลลดลงน้อยกว่าประมาณ 70 mg/dL จะหยุดหลั่ง จึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำบ่อยมาก) ยังยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ทำให้ gastric emptying time ช้าลง น้ำหนักตัวลดลง ทำให้อ้วน มีหลักฐานเฉพาะในสัตว์ทดลองว่าช่วยเพิ่ม proliferation ของ  $\beta$ -cell ได้

Exenatide เป็น incretin mimetics ออกฤทธิ์เหมือน GLP-1 FDA approve ให้ใช้ exenatide ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สองเท่านั้น ซึ่งสามารถใช้ร่วมกับ secretagogue (sulfonylurea), metformin, sulfonylurea และ metformin, thiazolidinedione และ thiazolidinedione และ metformin

ใช้โดยฉีด subcutaneous ขนาด 5-10  $\mu\text{g}$  วันละสองครั้ง ห้ามใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และห้ามใช้แทนอินซูลินในผู้ป่วยที่เป็น insulin dependent ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น end-stage renal disease หรือมี creatinine clearance  $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  มีรายงานการเกิด pancreatitis ในผู้ป่วยที่ใช้ exenatide ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน

### **Suggesting readings**

1. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005 352:2;174-83.
2. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wight E, Buse J B. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005; 2:23:78-86.
3. Skyler, JS. Insulin Treatment, In therapy for and related disorders, fourth edition. American Diabetes Association, 2004. pp 207-223
4. K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. A Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes (Review). The Cochrane Collaboration
5. Lisa K. Insulin-pharmacology, type of regimens and adjustments. *Endotext* Chapter 13
6. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Review). The Cochrane Collaboration
7. AACE Diabetes Mellitus Guideline, *Endocr Pract.* 2007;13(suppl 1) 16-34