

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปฏิกิริยาร่วมระหว่างยา tolbutamide และ clofibrate ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่*

ชูจิตร์ เปล่งวิทยา**

สมพงษ์ จินายน***

วราศรี คังคายะ**

สุนณา ภูพานิช**

ประโชติ เปล่งวิทยา****

Plengvidhya C, Chinayon S, Bhuvapanish S, Kangkaya V, Plengvidhya P.
Effect of tolbutamide and clofibrate on blood glucose level in
maturity onset diabetics. Chula Med J 1983 Jan; 27 (1) : 9-26

This report is an evaluation of the effects of administering tolbutamide and clofibrate in 28 maturity-onset diabetic subjects for 1 month period. The study indicated that tolbutamide exhibited plasma glucose lowering action in majority of the patients. Clofibrate has no potentiating effect in lowering the fasting plasma glucose level. There were also no changes of other biological substances in the blood, insulin, total proteins, albumin, cholesterol, triglycerides and glycerol, examined during the drug trials. The abnormal electrophoretic patterns of serum lipoproteins in some patients became normal at the end of the study.

* ได้รับทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช-ไชน่า เมดิคัล บอร์ด คณะแพทยศาสตร์ พ.ศ. 2522

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูตกร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในโรคเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่ พบภาวะ hyperlipidaemia ได้บ่อย^(1,2) การลดระดับกลูโคสในเลือด โดยให้รับประทานยา sulfonylureas เป็นวิธีการสำหรับการรักษาโรคเบาหวาน^(3,4) ส่วนการให้ผู้ป่วยรับประทานยา clofibrate เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้สำหรับลดระดับสารไขมันในเลือด และยานชนิดหลังนี้มีประสิทธิภาพสูงสำหรับลดระดับไขมัน triglycerides⁽⁵⁾ แต่ได้มีรายงานว่า ยา clofibrate ทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ยา sulfonylureas เมื่อให้ยาทั้งสองชนิดนี้พร้อมกัน ในคนปกติ^(6,7) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertriglyceridaemia^(8,9,10) หรือผู้ป่วยเบาหวานระยะเริ่มต้นก่อนการรักษา⁽¹⁰⁾ หรือผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา sulfonylureas อยู่แล้ว^(6,10,11) โดยทำให้ระดับกลูโคสในเลือดที่ตรวจภายหลังคอดอาหารลดลง และร่างกายมีความสามารถในการใช้คาร์โบไฮเดรตเพิ่มขึ้นกว่าปกติ (improved carbohydrate tolerance test) ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยด้วยยาทั้งสองชนิดร่วมกันอาจทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลงมากกว่าที่คาดคะเนไว้ จนเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้

รายงานนี้ได้ประเมินผลปฏิกิริยาร่วมระหว่างยา tolbutamide และยา clofibrate ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่ โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับสารชีวเคมีในเลือด

คือ glucose, insulin, triglycerides และ cholesterol และศึกษาถึงกลไกของปฏิกิริยา โดยสังเกตการเปลี่ยนแปลงระดับซีรัม albumin ซึ่งเป็นโปรตีนที่รวมตัวได้ทั้ง tolbutamide และ clofibrate⁽¹²⁾ และโดยวัดอัตราการย่อยสลายไขมันที่เกิดในเซลล์เนื้อเยื่อไขมันด้วยวิธีทางอ้อม คือวัดระดับซีรัม glycerol⁽¹³⁾ ทั้งนี้โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะกลูโคสในเลือดต่ำในผู้ป่วยเบาหวานระหว่างการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด การแก้ไขภาวะดังกล่าวทำได้โดยลดขนาดยา sulfonylureas ให้ต่ำกว่าขนาดที่ผู้ป่วยควรจะได้ สำหรับการลดระดับกลูโคส

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่เกิดในผู้ใหญ่จำนวน 28 คน ซึ่งมารับการตรวจรักษาที่คลินิกโรคเบาหวานภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยทั้งหมดไม่เคยได้รับการรักษาโรคเบาหวานมาก่อน มีอายุระหว่าง 31-66 ปี เป็นชาย 8 คน และหญิง 20 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มเพื่อดำเนินการทดลอง ดังมี clinical data แสดงในตารางที่ 1 และ 2 การเลือกผู้ป่วยเพื่อการศึกษาไม่ได้พิจารณาการเพิ่มระดับกลูโคส และสารไขมันในเลือดหรือกำหนดน้ำหนักตัว เพียงแต่อธิบาย

ตารางที่ 1 Clinical data คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 1

No.	Sex	Age (yr)	% IBW*	Basal concentration (mg/dl)				Basal serum insulin (μ units/ml)
				plasma glucose	serum cholesterol	serum triglycerides	plasma creatinine	
1	F	45	127	136	187	290	1.2	80
2	F	48	141	297	204	182	0.8	61
3	F	31	105	146	272	236	0.9	55
4	F	49	129	188	235	246	0.9	39
5	F	49	109	168	272	134	0.7	29
6	F	62	108	246	261	350	0.8	20
7	F	47	98	152	317	382	0.9	21
8	F	40	133	140	408	584	1.0	31
9	F	41	91	300	370	192	0.9	33
10	F	42	104	297	169	106	1.0	25
11	F	28	142	250	258	106	1.0	33
12	F	66	133	144	232	290	0.9	55
13	M	53	107	242	244	160	0.9	25
14	M	59	78	150	241	218	1.0	14
Mena \pm ISD				204.0 \pm 64.9**	262.1 \pm 65.8	248.3 \pm 128.4	0.9 \pm 0.1	37.2 \pm 18.8

*% IBW = Ideal body weight⁽¹⁷⁾

** ค่า glucose ในเลือดต่ำกว่าของคนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 2 ($p < 0.02$)

ตารางที่ 2 Clinical data คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 2

No.	Sex	Age (yr.)	% IBW*	Basal concentration (mg/dl)			Basal serum insulin (μ units/ml)	
				plasma glucose	serum cholesterol	serum triglycerides		plasma creatinine
1	F	49	96.6	262	774	792	0.8	23
2	F	42	97.2	300	246	195	1.0	64
3	F	51	102.8	300	242	140	0.8	29
4	F	58	126.7	174	247	155	0.9	46
5	F	46	109.2	300	261	150	0.9	17
6	M	36	92.7	214	266	178	0.6	45
7	F	48	93.2	266	329	198	0.6	7
8	M	47	98.4	220	184	115	0.8	35
9	F	57	122.3	300	322	190	0.6	19
10	F	50	118.4	256	349	145	0.6	20
11	M	52	124.6	230	270	972	1.2	25
12	M	55	112.6	274	235	177	1.0	33
13	M	59	122.0	200	304	250	1.2	47
14	M	44	105.4	280	330	150	0.8	41
Mean \pm 1 SD		49.6 \pm 6.5	108.7 \pm 12.3	255.4 \pm 41.5**	311.4 \pm 140.8	271.9 \pm 262.9	0.8 \pm 0.2	32.2 \pm 15.2

* % IBW = Ideal body weight⁽¹⁷⁾

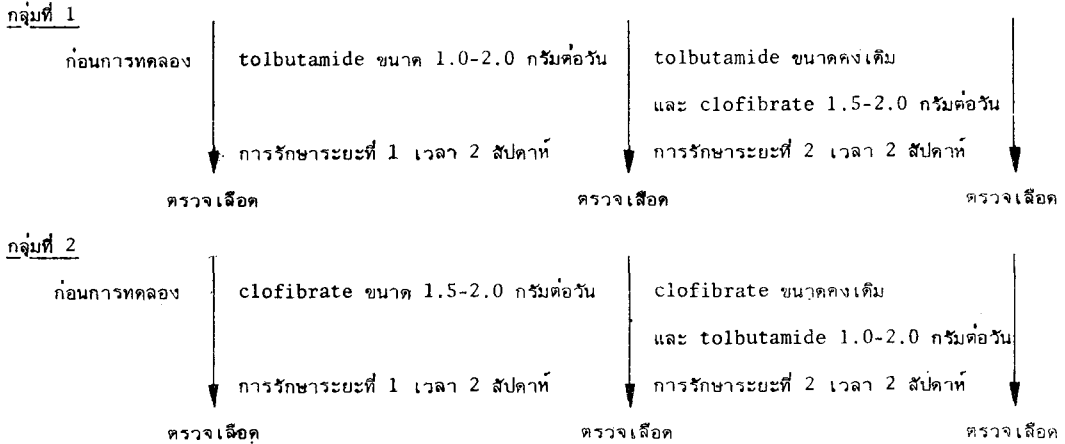
** ค่า glucose ในเลือดสูงกว่าของคนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 1 ($p < 0.02$)

ให้กลุ่มตัวอย่างทราบถึงขั้นตอนการใช้ยา และผู้ป่วยยินยอมรับการรักษาโดยมาตรวจตามระยะเวลาที่กำหนด ผู้ป่วยไม่มีโรคระบบอวัยวะอื่นในร่างกาย ไม่มีอาการและการแสดงของโรคแทรกซ้อนที่เนื่องมาจากโรคเบาหวาน มีหน้าที่ไตเป็นปกติ (ดูจากระดับ creatinine ในพลาสมา) และไม่รับประทานยาชนิดอื่นอีกในระยะเวลา 1 เดือนของการศึกษาทดลอง

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำหลังคอกอาหาร 8-10 ชั่วโมง เพื่อหาระดับสารชีวเคมีในเลือด ทั้งนี้คือ glucose, insulin, total proteins, albumin total cholesterol, triglycerides และ glycerol รวมทั้งหารูปแบบ lipoproteins ด้วย ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นค่าควบคุม (control) ขึ้นต่อไปได้รับการรักษาด้วย tolbutamide โดยรับประทานขนาดตั้งแต่ 1.0-2.0 กรัมต่อวัน โดยใช้ระดับกลูโคสในเลือดของแต่ละคนเป็นเกณฑ์ให้ยา แบ่งให้ยารวันละ 2 ครั้งก่อนอาหารเช้า-เย็นเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับสารชีวเคมีเช่นเดียวกับระยะควบคุมในระยะ 2 สัปดาห์หลัง ผู้ป่วยแต่ละคนยังคง

ได้รับยา tolbutamide ด้วยขนาดเท่าเดิม ร่วมกับการรับประทานยา clofibrate ขนาด 30 มก./กก. น้ำหนักตัว จึงใช้ขนาดตั้งแต่ 1.5-2.0 กรัมต่อวัน แบ่งเป็น 3 ครั้งหลังมื้ออาหาร เมื่อครบระยะเวลาที่ศึกษาคือปลายสัปดาห์ที่ 4 เจาะเลือดเช่นเดียวกับปลายสัปดาห์ที่ 2

สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำหลังคอกอาหาร 8-10 ชั่วโมง เพื่อตรวจหาระดับสารชีวเคมีเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 1 และเริ่มการทดลองโดยรับประทานยา clofibrate ขนาดวันละ 1.5-2.0 กรัมตามน้ำหนักตัวคือ 30 มก./กก. เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เจาะเลือดสำหรับตรวจหาระดับสารชีวเคมี ระยะต่อไปผู้ป่วยแต่ละคนได้รับ clofibrate ขนาดคงเดิม ร่วมกับการรับประทานยา tolbutamide ด้วยขนาดตั้งแต่ 1.0-2.0 กรัมต่อวัน ซึ่งกำหนดขนาดตามการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดที่ตรวจในระยะควบคุม เมื่อครบ 2 สัปดาห์ เจาะเลือดอีกครั้ง สรุปการทดลองปฏิกริยาของยาทั้ง 2 ชนิดและตรวจระดับสารชีวเคมีในเลือด ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มดังนี้



สารชีวเคมีในเลือด คือ glucose, total proteins, albumin และ creatinine นั้นตรวจโดยวิธีมาตรฐานที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ ส่วนซีรัม cholesterol โดยวิธีของ Abell และคณะ⁽¹⁴⁾ ระบุซีรัม triglycerides โดยวิธีของ Fletcher⁽¹⁵⁾ ส่วนการวัดซีรัม insulin ใช้ Insulin RIA Kit ของ Radiochemical Centre Amersham, Buckinghamshire, England. ซีรัม glycerol ใช้น้ำยาสำเร็จรูปของ Boehringer Mannheim GmbH, Germany ซึ่งได้เคยรายงานแล้ว⁽¹⁶⁾ ศึกษาแบบซีรัม lipoproteins ด้วยวิธี cellulose polyacetate electrophoresis โดยเครื่องมือ Beckman microzone ของ Beckman Instrument Inc. Fullerton, California, U.S.A.

การวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้ Student t-test และ analysis of variance.

ผลการศึกษา

1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยก่อนการรักษา

การแบ่งกลุ่มคนไข้ ไม่ได้พิจารณาถึงความแตกต่างกัน ในด้านข้อมูลทางสรีรวิทยา หรือทางชีวเคมี เพราะการศึกษากำหนดให้ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยเองก่อนการรักษาเป็นค่าควบคุมสำหรับเปรียบเทียบผลของการให้ยา แต่อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยข้อมูลก่อนการรักษาของคนไข้ทั้งสองกลุ่ม ซึ่งได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นค่า fasting blood glucose คือ อายุ 47.1 ±

10.8 versus 49.6 ± 6.5 ปี น้ำหนักตัว 114.6 ± 19.6 versus 108.7 ± 12.3 % ideal body weight⁽¹⁷⁾ และค่าสารชีวเคมีในซีรัมที่ระดับพื้นฐานของร่างกาย (fasting level) คือ ปริมาณ cholesterol 262.1 ± 65.8 versus 311.4 ± 140.8 มก./ดล. ปริมาณ triglycerides 248.3 ± 128.4 versus 271.9 ± 262.9 มก./ดล. ค่า insulin 37.2 ± 18.8 versus 32.2 ± 15.2 micro units /มล. แต่ค่าเฉลี่ย plasma glucose ตรวจหลังอาหารของคนไข้กลุ่มที่ 1 ต่ำกว่าของกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 204.0 ± 64.9 versus $255.4 \pm$ มก./ดล. 41.5 ($p < 0.02$)

2. การศึกษาปฏิกริยาร่วม ระหว่าง tolbutamide และ clofibrate ในคนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 1 ซึ่งได้รับประทานยา tolbutamide ก่อนในการศึกษาระยะที่ 1 และใน ระยะที่ 2 รับประทานยา tolbutamide ร่วมกับยา clofibrate (ดูหัวข้อวัสดุและวิธีการ)

การศึกษาปฏิกริยาร่วม ทำโดยสังเกต parameters ซึ่งแสดงในตารางที่ 3 ผลการศึกษาแสดงว่าตลอดระยะเวลา 1 เดือน ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวคงที่ เมื่อได้รับยา tolbutamide 2 สัปดาห์แรก ผู้ป่วยมีระดับ fasting glucose ในเลือดลดลงต่ำกว่าก่อนการรักษา (ค่าควบคุม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในช่วง

2 สัปดาห์หลังผู้ป่วยยังคงมีระดับน้ำตาลลดลงต่ำกว่าค่าควบคุมก่อนการรักษาอย่างมีความสำคัญ ($p < 0.01$) ถึงแม้ว่าค่ากลูโคสในเลือดระยะที่ 2 ต่ำกว่าระยะที่ 1 (140.6 ± 52.6 versus 157.9 ± 50.9 มก./ดล. = NS) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ายา clofibrate เสริมฤทธิ์ยา tolbutamide ในการช่วยลดระดับกลูโคสในเลือดที่ตรวจหลังอาหาร 8-10 ชั่วโมง ส่วนระดับสารชีวเคมีอื่นในเลือด ได้แก่ insulin, total proteins, albumin, cholesterol, triglycerides และ glycerol ไม่เปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลาที่ศึกษา

3. การยืนยันผลการศึกษา โดยทดลองยาในคนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 2 ระหว่าง 2 สัปดาห์แรกได้รับประทานยา clofibrate ก่อน และใน 2 สัปดาห์หลังรับประทานยา clofibrate ร่วมกับ tolbutamide (ดูรายละเอียดในหัวข้อวัสดุและวิธีการ) และสังเกตการเปลี่ยนแปลงของ parameters ดังแสดงในตารางที่ 4 ผลการศึกษาสนับสนุนข้อมูลที่ได้จากคนไข้กลุ่มที่ 1 คือยา clofibrate ไม่ทำให้ระดับ fasting glucose ในเลือดลดต่ำกว่าค่าควบคุม ส่วน tolbutamide นั้นออกฤทธิ์ในการลดระดับกลูโคสในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าควบคุมก่อนการรักษา ($p <$

ตารางที่ 3 คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 1 ประเมินผลการรักษาด้วยยา tolbutamide อย่างเดียว และด้วยยา tolbutamide ร่วมกับ clofibrate

การทดสอบ *	ก่อนการรักษา (ก)	การรักษาครั้งที่ 1 ** (ข)	การรักษาครั้งที่ 2 *** (ค)	สรุปผลการเปลี่ยนแปลง (p value)
1. น้ำหนักตัว (Kgs)	60.1 ± 10.3	60.1 ± 9.9	60.0 ± 9.8	NS
2. glucose (mg/dl)	204.0 ± 64.9	157.9 ± 50.9	140.6 ± 52.6	มากกว่า ข p < 0.05 และ ก มากกว่า ค p < 0.01, ข เท่ากับ ค = NS
3. Insulin (μ units/ml)	37.2 ± 18.8	33.9 ± 13.4	34.9 ± 16.5	NS
4. Total protein (g/dl)	7.8 ± 0.7	7.5 ± 0.5	7.8 ± 0.6	NS
5. Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.3	3.7 ± 0.2	3.7 ± 0.3	NS
6. Cholesterol (mg/dl)	262.1 ± 65.8	236.4 ± 42.8	227.7 ± 54.5	NS
7. Triglycerides (mg/dl)	248.3 ± 128.4	204.7 ± 89.8	180.4 ± 50.5	NS
8. Glycerol (μmole/l)	182.4 ± 44.6	184.2 ± 71.0	166.7 ± 40.8	NS

* แสดงค่า mean ± 1 SD และระดับสารชีวเคมีในซีรัมตรวจหลังคอดอาหาร 8-10 ชั่วโมง

** รักษาด้วยยา tolbutamide ขนาดคงที่ 1.0-2.0 กรัมต่อวัน ระยะเวลา 2 สัปดาห์

*** รักษาด้วยยา tolbutamide ขนาดคงที่ 1.0-2.0 กรัม และยา clofibrate 1.5-2.0 กรัมต่อวัน ระยะเวลา 2 สัปดาห์

**** NS = non significant ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในระยะเวลาที่ศึกษา

ตารางที่ 4 คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 2 ประเมินผลการรักษาด้วยยา clofibrate อย่างเดียว และด้วยยา clofibrate ร่วมกับ tolbutamide

การทดสอบ *	ก่อนการรักษา (ก)	การรักษาระยะที่ 1 **	การรักษาระยะที่ 2 ***	สรุปผลการเปลี่ยนแปลง (p value) ****
1. Body weight (kgs)	59.1 ± 10.9	59.3 ± 10.9	59.7 ± 10.7	NS
2. Glucose (mg/dl)	255.4 ± 41.5	241.1 ± 61.6	179.6 ± 64.2	ก เท่ากับ ข = NS, ก มากกว่า ค p < 0.01, ข มากกว่า ค p < 0.05
3. Insulin (μ units/ml)	32.2 ± 15.2	33.7 ± 14.6	37.8 ± 17.8	NS
4. Total protein(g/dl)	7.6 ± 0.4	7.6 ± 0.3	7.4 ± 0.3	NS
5. Albumin (g/dl)	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.2	NS
6. Cholesterol (mg/dl)	311.4 ± 140.8	286.1 ± 143.6	269.4 ± 101.4	NS
7. Triglycerides (mg/dl)	271.9 ± 262.9	155.2 ± 70.2	180.4 ± 54.4	NS
8. Glycerol (μ mole/l)	155.0 ± 107.1	151.9 ± 26.8	125.7 ± 41.9	NS

* แสดงค่า mean ± 1 SD และระดับสารชีวเคมีในซีรัมตรวจหลังงดอาหาร 8-10 ชั่วโมง

** รักษาด้วยยา clofibrate 1.5-2.0 กรัมต่อวัน ระยะเวลา 2 สัปดาห์

*** รักษาด้วยยา clofibrate 1.5-2.0 กรัม และ tolbutamide ขนาด 1.0-2.0 กรัมต่อวัน ระยะเวลา 2 สัปดาห์

**** NS = non significant ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในระยะเวลาที่ศึกษา

0.01) และค่าระหว่างให้ยา clofibrate อย่างเดียว ($p < 0.05$) ส่วน parameters อื่น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลา 1 เดือนของการศึกษาเช่นเดียวกับคนไข้กลุ่มที่ 1

4. ผลการตรวจรูปแบบ lipoproteins ในผู้ป่วยเบาหวาน ทั้ง 2 กลุ่ม ในระยะควบคุมและระยะการให้ยา แสดงไว้ในตารางที่ 5

เมื่อศึกษารูปแบบ lipoproteins⁽¹⁸⁾ ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยวิธี cellulose acetate electrophoresis ซึ่งเป็นการทดสอบ qualitative pattern ของซีรัม lipoproteins พบว่า :

ตารางที่ 5 แสดงรูปแบบ lipoproteins ทดสอบด้วยวิธี electrophoresis *

ลำดับ	คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 1			คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 2		
	ก่อนการรักษา	tolbutamide	tolbutamide + clofibrate	ก่อนการรักษา	clofibrate	clofibrate + tolbutamide
1	IV	IV	N	II B	II B	II B
2	N	N	N	IV	N	N
3	IV	IV	N	N	N	N
4	IV	IV	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N
6	IV	IV	IV	IV	IV	IV
7	II B	II B	II B	II B	II B	II B
8	II B	II B	II B	N	N	N
9	II A	II A	N	II B	II B	II B
10	N	N	N	II A	N	N
11	N	N	N	II B	II B	II B
12	IV	IV	N	N	N	N
13	N	N	N	II B	II B	II B
14	N	N	N	II A	II A	N

* แบ่งชนิด hyperlipoproteinaemia โดยใช้หลักเกณฑ์ของ Beaumont และคณะ⁽¹⁸⁾

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ก่อนการรักษา มีรูปแบบ lipoproteins ดังนี้ ปกติ 6 ราย นอกนั้นพบมีรูปแบบที่ผิดปกติ คือ Type IV 5 ราย Type II A 1 ราย และ Type II B 2 ราย

ภายหลังการรักษาในระยะที่ 1 ซึ่งได้รับยา tolbutamide อย่างเดียวสองสัปดาห์ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากระยะควบคุม สำหรับการรักษาระยะที่ 2 คือผู้ป่วยได้รับทั้งยา tolbutamide ร่วมกับ clofibrate มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบ lipoproteins จากระยะควบคุมดังนี้ คือ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะควบคุมมีรูปแบบ lipoproteins ชนิด Type IV 4 ราย เปลี่ยนเป็นปกติมีผู้ป่วย 1 รายที่รูปแบบ lipoprotein เปลี่ยนจาก Type II A มาเป็นรูปแบบปกติ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ก่อนการรักษามีรูปแบบ lipoproteins ดังนี้ ปกติ 5 ราย Type IV 2 ราย Type II A 2 ราย Type II B 5 ราย

ภายหลังการรักษาในระยะที่ 1 ซึ่งได้รับยา clofibrate อย่างเดียว 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีรูปแบบ lipoproteins ผิดปกติกินยาได้เปลี่ยนมาเป็นแบบปกติ 2 ราย คือ จากชนิด Type IV 1 ราย และ Type II A 1 ราย เมื่อเสร็จสิ้นการรักษา ระยะที่ 2 คือผู้ป่วยได้รับยาทั้ง clofibrate และ sulfonylurea มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบ lipoproteins มาเป็นรูปแบบปกติเพิ่มขึ้นจากระยะที่ 1 อีก 1 ราย คือ เปลี่ยนจาก type II A

วิจารณ์

Sulfonylureas เป็นยาเม็ดที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่เพราะมีฤทธิ์ลดระดับกลูโคสในเลือดโดยกลวิธีหลายอย่าง ได้แก่ เพิ่มปริมาณ insulin ที่หลังจากเซลล์เบตาของตับอ่อน⁽¹⁹⁾ ซึ่งเป็นผลจากยาออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์ดังกล่าว⁽²⁰⁾ หรือเพิ่มความไวของเบตาเซลล์ในการตอบสนองต่อระดับน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มขึ้น⁽²¹⁾ นอกจากนั้น sulfonylureas ยังทำให้มีการเพิ่มเมตาบอลิซึมของกลูโคสในร่างกายด้วย^(22,23,24) สำหรับการศึกษาค้นคว้านี้เมื่อให้ยา tolbutamide ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่เป็นเวลา 2 และ 1 สัปดาห์ ระดับกลูโคสลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดูตารางที่ 3 และ 4)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบภาวะ hyperlipoproteinaemia ได้เสมอ^(1,2) เนื่องจากสาเหตุหลายประการด้วยกัน อาจเนื่องจากฤทธิ์ insulin ในร่างกายน้อยลง เช่น การขาด insulin หรือเกิดภาวะต้านทานต่อฤทธิ์ของ insulin ในสภาพเช่นนี้การทำหน้าที่ของเอ็นไซม์ lipo protein lipase จะลดลง⁽²⁵⁾ ทำให้ลดการเคลื่อนย้าย triglycerides ออกจากกระแสโลหิต ทำให้เกิด hypertriglyceridaemia นอกจากนี้ภาวะต้านต่อฤทธิ์ insulin บริเวณเนื้อเยื่อ ทำ

ให้ antilipolytic action ที่เนื้อเยื่อไขมันลดลง^(13,26) จึงเพิ่มการย่อยสลาย triglycerides ที่เก็บสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน มีสาร free fatty acids เข้าสู่กระแสโลหิตมากขึ้น และบางส่วนไปยังตับ ซึ่งเป็นอวัยวะที่สังเคราะห์ triglycerides จากสารเริ่มต้นคือ free fatty acids และกลูโคส เมื่อ triglycerides ออกจากตับเข้าสู่กระแสโลหิตในรูปของ very low density lipoproteins⁽²⁷⁾

การรักษาโรคเบาหวานด้วยยาเม็ด sulfonylureas อย่างเดียวอาจทำให้ระดับสารไขมันในเลือดลดลงได้ แต่บางกรณีจำเป็นต้องให้ยาลดไขมัน (lipid lowering agents) ด้วย เช่น clofibrate (ethyl ester of p-chlorophenoxyisobutyrate, CPIX, Atromid-S) จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศพบว่ายาลดไขมันเสริมฤทธิ์ยา sulfonylureas ทำให้ระดับ glucose ในเลือดลดต่ำกว่าขณะให้ยา sulfonylurea เพียงอย่างเดียว^(6,7,8,9,10,11) ทั้งนี้พบได้ทั้งในคนปกติ^(6,7) คนที่มีภาวะ hypertriglyceridaemia^(8,9,10) และคนไข้เบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่^(6,10,11) ปฏิกริยาร่วมระหว่างยาทั้งสองในการลดระดับน้ำตาลในเลือดพบได้ในระยะงดอาหาร (fasting or basal level)^(7,10,11) หรือการทดสอบความสามารถของร่างกายในการใช้คาร์โบไฮเดรต (carbohydrate tolerance test)^(6,7,9,10)

ยา clofibrate เองนั้นอาจทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดต่ำลงได้ เพราะว่ามีฤทธิ์โดยตรง ต่อเมตาบอลิซึมของกลูโคสในร่างกาย⁽²⁸⁾ หรือฤทธิ์โดยทางอ้อมโดยการแทนที่ยา sulfonylurea ในการรวมตัวกับ binding site ของซีรัม albumin^(6,12) ผลทำให้ระดับ sulfonylurea ในรูปอิสระเพิ่มขึ้น ระดับกลูโคสในเลือดจึงต่ำกว่าเมื่อให้ยา sulfonylurea อย่างเดียว⁽⁶⁾ ส่วนฤทธิ์โดยตรงของ clofibrate ต่อคาร์โบไฮเดรตเมตาบอลิซึมมีหลายประการ เช่น จากการศึกษาชั้นเนื้อเยื่อไขมันในหลอดทดลอง⁽²⁸⁾ ก่อนและหลังให้ยา clofibrate พบการเปลี่ยนแปลงต่อ activity ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับคาร์โบไฮเดรตเมตาบอลิซึมคือ ลดทั้ง activity ของ glycolytic enzymes (pyruvate kinase, fructose diphosphate aldolase, phospho fructokinase) และของ gluconeogenic enzyme (fructose diphosphatase) ผลลัพธ์ที่เนื่องมาจากฤทธิ์ของยา clofibrate ต่อระบบเอนไซม์จึงยังไม่ทราบแน่นอนอีกประการหนึ่ง ยา clofibrate เพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่อ insulin จึงลดภาวะต้านทานต่อฤทธิ์ insulin เนื้อเยื่อของร่างกายมีความสามารถใช้กลูโคสมากขึ้น⁽¹⁰⁾

ในรายงานครั้งนี้ได้ประเมินผลการให้ยา sulfonylurea ร่วมกับ clofibrate ที่มีต่อ

พลาสมา กลูโคส และซีรัม insulin ที่ระดับพื้นฐาน ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ไม่ได้ทดสอบความสามารถในการใช้คาร์โบไฮเดรตของร่างกาย เพราะจากรายงานของ Ferrari และคณะ⁽¹⁰⁾ การลดระดับพลาสมา กลูโคสขณะงดอาหารมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มประสิทธิภาพการใช้กลูโคสของร่างกาย (improved glucose tolerance test) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดซ่อนเร้น (chemical diabetes) ที่รับประทานยา clofibrate อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบการเสริมฤทธิ์ของยา sulfonylurea โดยยา clofibrate คือ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณพลาสมา กลูโคสหรือซีรัม insulin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้จะมีแนวโน้มที่แสดงว่าขณะเมื่อให้ยา tolbutamide และ clofibrate แล้ว ค่าพลาสมา กลูโคสต่ำลงร้อยละ 11.0 เมื่อเปรียบเทียบกับค่าขณะเมื่อผู้ป่วยได้รับยา tolbutamide ชนิดเดียว (คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 1 ดูผลตารางที่ 3) และการให้ยา clofibrate รับประทานอย่างเดียว มีระดับกลูโคสในพลาสมา ลดลงเพียงร้อยละ 5.5 (คนไข้เบาหวานกลุ่มที่ 2 ดูผลตารางที่ 4) ผลที่ได้ข้างต้นสนับสนุนโดยรายงานที่ได้มีผู้ศึกษาไว้ในต่างประเทศเช่นยา clofibrate ไม่ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลงในคนปกติ^(6,7,9) ในผู้ที่มีการ hypertriglyceridaemia⁽²⁹⁾ และ

ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน⁽⁶⁾ เช่นเดียวกับระดับซีรัม insulin ที่ได้ศึกษาครั้งนั้นก็เปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับที่ได้เคยมีรายงานไว้^(7,29) แต่อย่างไรก็ตามความสามารถของเซลล์เบต้าในตับอ่อนของคนไข้โรคเบาหวานในการหลั่ง insulin เมื่อมีการกระตุ้น (B-cell responsive system) เป็นสิ่งที่พยากรณ์การเสริมฤทธิ์ยา sulfonylurea โดยยา clofibrate⁽¹⁰⁾ ดังนั้นการศึกษานี้ ไม่ได้พิจารณาถึงความรุนแรงของโรคเบาหวาน ความสามารถในการทำงานของเซลล์เบต้าของผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกันผลลัพธ์จึงไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับกลูโคสและ insulin ในเลือดที่ระดับพื้นฐาน เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยของสารชีวเคมีทั้งสองภายหลังการให้ยา clofibrate

ได้มีผู้ศึกษาและได้รายงานเสนอแนะว่าการลดระดับซีรัม albumin เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ยา sulfonylureas โดยยา clofibrate หรือ halofenate^(6,11) ในการทำให้ระดับกลูโคสลดต่ำกว่าเมื่อให้คนไข้รับประทานยา sulfonylureas ชนิดเดียว เพราะยา clofibrate หรือ halofenate มีความสามารถในการแทนที่เพื่อรวมตัวกับโปรตีนในซีรัมทำให้มี sulfonylureas รูปอิสระเพิ่มขึ้นจากการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับ fasting serum protein และ albumin ในคนไข้โรค

เบาหวานทั้งสองกลุ่ม ระหว่างการทดลองยา (ดูผลการทดสอบในตารางที่ 3 และ 4) ทั้งสองระยะ ถึงแม้ว่าระดับพื้นฐานของซีรัม albumin ในคนไข้กลุ่มที่ 1 จะต่ำกว่าค่าที่พบในกลุ่มที่ 2 อย่างมีความสำคัญ (3.8 ± 0.3 versus 4.5 ± 0.3 ก./ค.ล, $p < 0.001$) แต่ก็ไม่ได้เป็นสาเหตุที่มีผลกระทบต่อ การเปลี่ยนแปลงระดับกลูโคส ในเลือด

ยา clofibrate ทำให้ระดับสารไขมันในเลือดลดต่ำลง (lipid lowering agent) ได้แก่ triglycerides และ cholesterol แต่จะได้ผลดีกว่าสำหรับลดระดับ triglycerides จึงเหมาะสำหรับใช้รักษาภาวะ hyperlipoproteinaemia type IV, III หรือ II B⁽³⁰⁾ ยา clofibrate มีกลวิธีในการออกฤทธิ์ในร่างกายหลายประการด้วยกัน^(28,30) เช่น เพิ่มการขนย้าย triglycerides ออกจากกระแสโลหิตเข้าสู่เนื้อเยื่อไขมัน ที่ตับ มีการลดการสังเคราะห์สาร triglycerides และ อัตราการปล่อยออกสู่กระแสโลหิต รวมทั้งลดการสังเคราะห์ fatty acids และ cholesterol นอกจากนั้น clofibrate ยังทำให้ activity ของ เอ็นซัยม์ adenylate cyclase ในเซลล์ไขมันของคนลดต่ำลง⁽³¹⁾ การย่อยสลายสาร triglycerides ในเนื้อเยื่อไขมันน้อยลง

ในการทดลองครั้งนี้ ไม่ได้กำหนดศึกษา การเปลี่ยนแปลงระดับสารไขมันในเลือด การ

คัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานจึงไม่พิจารณาถึง ค่าซีรัม triglycerides และ cholesterol ที่ระดับพื้นฐานก่อนการทดลองยา จึงทำให้ค่าเฉลี่ยการลดระดับสารไขมันทั้งสองไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ดูผลการทดลองตารางที่ 3 และ 4) อย่างไรก็ตามยา clofibrate ทำให้รูปแบบ lipoproteins ที่ผิดปกติในซีรัมคนไข้โรคเบาหวานบางคนกลับมาเป็นรูปแบบปกติ

ค่าซีรัม glycerol เป็นดัชนีสำหรับแสดงอัตราการย่อยสลาย triglycerides ในเนื้อเยื่อไขมัน⁽¹⁸⁾ ซอร์โมน insulin สามารถห้ามภาวะย่อยสลาย triglycerides ได้ (antilipolytic action)⁽²⁶⁾ และถ้าเกิดภาวะต้านฤทธิ์ insulin ขึ้นในร่างกายอัตราการย่อยสลายก็เพิ่มขึ้น ระดับซีรัม glycerol จึงค่อนข้างสูงในคนไข้โรคเบาหวานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าที่พบในคนสุขภาพปกติ⁽¹⁸⁾ clofibrate ลดการทำหน้าที่ของ เอ็นซัยม์ adenylate cyclase ในเนื้อเยื่อไขมัน ดังได้กล่าวข้างต้น⁽³¹⁾ จึงคาดคะเนว่าอัตราการย่อยสลายไขมันควรลดลงภายหลังการให้ยาอีกประการหนึ่ง ยา clofibrate ลดภาวะต้านฤทธิ์ insulin⁽¹⁰⁾ ในเนื้อเยื่อของร่างกาย ถ้ายานี้ ออกฤทธิ์โดยกลวิธีใดหรือทั้งสองอย่าง ผลน่าจะทำให้ระดับซีรัม glycerol ต่ำลง แต่จากการทดลองครั้งนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลาที่ศึกษาในคนไข้โรคเบาหวานทั้งสองกลุ่ม

สาเหตุอาจเป็นเพราะว่าการตรวจซีรัม glycerol ที่ระดับพื้นฐานอย่างเดียวไม่สามารถแสดงภาวะต้านฤทธิ์ insulin ได้ทุกระณ การวัดระดับ glycerol หลังรับประทานอาหารขนาดมาตรฐาน หรือหลังให้กลูโคสทางปาก จะตรวจสอบภาวะต้านฤทธิ์ insulin ที่เนื้อเยื่อของร่างกายได้ดีกว่า⁽¹³⁾

ในขณะที่คณะผู้รายงานเรื่องนี้กำลังศึกษาปฏิกริยาร่วมของยา sulfonylureas และ clofibrate อยู่ ได้มีคณะผู้วิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่⁽³²⁾ ได้รายงานผลการศึกษาปฏิกริยาร่วมของยา chlorpropamide และ clofibrate ในคนไข้โรคเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่มีค่าเฉลี่ยกลูโคสที่ระดับพื้นฐานในระยะควบคุมเท่ากับ 160 mg/ml การประเมินผลทำโดยวัดระดับพลาสมากลูโคสที่ระดับพื้นฐานและหลังการทดลองความทนต่อกลูโคส (oral glucose tolerance test) และเปรียบเทียบระหว่างค่าที่ระยะควบคุมและหลังการให้ยาทั้งสองชนิดเป็นเวลา 7 วัน ผลการทดสอบพบการเสริมฤทธิ์ยา sulfonylureas โดยยา clofibrate ในการลดระดับกลูโคส ซึ่งผลที่ได้แตกต่างกับรายงานครั้ง^{นี้} ความแตกต่างนี้อธิบายได้ดังที่กล่าวแล้วคือ ความสามารถของเซลล์เบตาในการหลั่ง insulin เป็นปัจจัยสำคัญที่จะสนับสนุนปฏิกริยาดังกล่าว⁽¹⁰⁾

ถึงแม้ว่าผลการศึกษากครั้ง^{นี้}ซึ่งทำในระยะสั้น ไม่ได้แสดงการเสริมฤทธิ์ยา sulfonylureas โดยยา clofibrate ในการลดระดับกลูโคสที่ระดับพื้นฐานในคนไข้กลุ่มที่ 1 ที่ทดลองยาและยา clofibrate เองก็ไม่ทำให้ระดับกลูโคสลดต่ำลงในคนไข้กลุ่มที่ 2 อย่างไรก็ตามการให้ยาทั้งสองชนิดแก่คนไข้เบาหวานควรได้รับการติดตามเป็นระยะ โดยเฉพาะคนไข้เบาหวานในระยะซ่อนเร้น (chemical diabetes) หรือมีระดับซีรัมโปรตีนและ albumin ต่ำ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการลดต่ำกว่าปกติของระดับกลูโคสในเลือด ในกรณีที่เกิดขึ้นการแก้ไขทำได้โดยลดขนาดยา sulfonylureas.

สรุป ได้ประเมินผลการให้ยา tolbutamide และยา clofibrate ในระยะสั้น คือ 1 เดือนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่เป็นในผู้ใหญ่จำนวน 28 ราย ผลการศึกษาพบว่ายา tolbutamide มีฤทธิ์ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลงในผู้ป่วยส่วนมาก ไม่พบการเสริมฤทธิ์ยา tolbutamide โดยยา clofibrate ในแง่ที่ทำให้ระดับกลูโคสต่ำลงไปอีกเมื่อตรวจที่ภาวะพื้นฐานของร่างกาย และไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับสารชีวเคมีอื่นในซีรัมระหว่างการทดลองยา ได้แก่ insulin, proteins, albumin, cholesterol, triglycerides และ glycerol ส่วนผู้ป่วยที่มีรูปแบบซีรัม lipoprotein ผิดปกตินั้น บางรายได้เปลี่ยนมาเป็นรูปแบบปกติเมื่อเสร็จสิ้นการทดลองยา

อ้างอิง

1. Bierman EL, Porte D, Jr., Bagdade JD. Hypertriglyceridemia and glucose intolerance in men. In : Jeanrenaud B, Hepp P ed. Adipose Tissue : Regulation and Metabolic Functions. New York : Academic Press, 1970. 209-212
2. Reckless JPD, Clifton-Bligh P, Galton DJ. The triglyceride content of adipocytes and plasma of patients with diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1975 Sep ; 7 (5) : 407-410
3. Taft p. Rational use of oral hypoglycemic drugs. *Drugs* 1979 Feb ; 17 (2) : 134-139.
4. Timoney FJ. Oral hypoglycemic drugs-our current practice. *Posgrad Med J* 1979; 55 Suppl 2 : 22-26
5. Levy RI. Drug therapy of hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1976 May 24 ; 235 (21): 2334-2336
6. Jain AK, Ryan JR McMahon FG. Potentiation of hypoglycemic effect of sulfonylureas by halofenate. *N Engl J Med* 1975 Dec 18 ; 293 (25), 1283-1286
7. Eaton RP, Schade DS. Effect of clofibrate on arginine-stimulated glucagon and insulin secretion in man. *Metabolism* 1974 May ; 23 (5), 445-454
8. Berkowitz D. Long-term treatment of hyperlipidemic patients with clofibrate. *JAMA* 1971 Nov 15 ; 218 (7): 1002-1005
9. Eaton RP, Nye WHR. The relationship between insulin secretion and triglyceride concentration in endogenous lipemia. *J Lab Clin Med* 1973 May ; 81 (5) 682-695
10. Ferraci C, Frezzati S, Romussi M, Bertazzoni A, Testori GP Antonini S, Paracchi A. Effects of short-term clofibrate administration on glucose tolerance and insulin secretion in patients with chemical diabetes or hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1977 Feb ; 26 (2) : 129-139
11. Daubresse J-C, Luyckx AS, Lefebvre PJ. Potentiation of hypoglycemic effect of sulfonylureas by clofibrate. *N Engl J Med* 1976 Mar 11 ; 294 (11); 613
12. Thorp JM. An experimental approach to the problem of disordered lipid metabolism. *J Atheroscl Res* 1963 ; 3 : 351-360
13. Chinayon S, Goldrick RB. Effects of overfeeding on carbohydrate tolerance, insulin secretion, esterification and lipolysis in healthy subjects. *Horm Metab Res* 1978 May ; 10 (3) : 182-186
14. Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952 ; 195 : 357-366
15. Fletcher MJ. A colorimetric method for estimating serum triglycerides. *Clin Chim Acta* 1968 Nov ; 22 : 393-397

16. สมพงษ์ จินายน, ชูจิตร เปล่งวิทยา. การวัดระดับซึ่มมกลีเซอรอล โดย enzyme kinetic method. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2524 กรกฎาคม ; 25 (4) : 917-924
17. Society of Actuaries, Build and blood pressure study. 1959 ; 1 : 16
18. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull WHO* 1970 ; 43 : 891-915
19. Creutzfeldt W. Current views on the mode of action of hypoglycemic sulfonamides *Acta Diabet Lat* 1966 Sep ; 6 Suppl 1 : 201-215
20. Loubatieres A. Physiological and pharmacological aspects of the central role of the pancreas in the mode of action of hypoglycemic sulfonamides. *Acta Diabet Lat* 1969 Sep ; 6 Supp 11 : 216-255
21. Shen SW, Bressler R. Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 1977 Apr 7 ; 296 (4) : 787-793
22. Feldman JM, Lebovitz HE. Appraisal of the extra-pancreatic actions of sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1969 Mar ; 123 (3) : 314-322
23. Blumenthal SA. Potentiation of the hepatic action of insulin by chlorpropamide. *Diabetes* 1977 May ; 26 (5) : 485-489
24. Olefsky JM, Reaven GM. Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients. *Am J Med* 1976 Jan ; 60 (1) : 89-95
25. Pykälisto OJ, Smith PH, Brunzell JD. Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal-and diet-induced activity. *J Clin Invest* 1975 Nov ; 56 (5) : 1108-1117
26. Östman J, Backman L, Hallberg D. Cell size and the antilipolytic effect of insulin in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 1975 Apr ; 11 (2) : 159-164
27. Robinson DS. Plasma triglyceride metabolism. *J Clin Pathol* 1973 ; 26 Suppl 5 : 5-10
28. Lufkin EG, Stifel FB, Greene HL, Herman RH, Taunton OD. Suppression of activities of carbohydrate-mobilizing enzymes in adipose tissue of obese humans by clofibrate. *J Lab Clin Med* 1974 Nov ; 84 (5) : 698-707
29. Tiengo A, Muggeo M, Assan R, Fedele D, Crepaldi G. Glucagon secretion in primary endogenous hypertriglyceridemia before and after clofibrate treatment. *Metabolism* 1975 Aug ; 24 (8) : 901-914
30. ชูจิตร เปล่งวิทยา, ประโชติ เปล่งวิทยา เกศษ์ปฏิทัศน์ กลอไฟเบรท. *ไทยเกษตรสาร* 2521 กรกฎาคม-สิงหาคม ; 1 (4) : 370-377

31. Kather H, Simon-Crisan G, Vogt B, Simon B. Effects of clofibrate on the human fat cell adenylate cyclase system. *Horm Metab Res* 1977 Jul ; 9 (4) : 300-304
32. Jiraratsatit J, Keoplung M. Combined clofibrate and chlorpropamide in the treatment of maturity-onset diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 1980 Dec ; 63 (12) : 662-668

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับเรื่องเมื่อวันที่ 4 กรกฎาคม 2525