

อินสุลินชนิดรับประทาน

สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร*

Suwanwalaikorn S. Oral insulin. Chula Med J 1991 Aug; 35(8): 519-524

Subcutaneous injection is the conventional route for administering insulin. However, there are many disadvantages such as skin reactions, non-physiologic insulin level, hyperinsulinemia and inconveniency. Since insulin is a peptide hormone, when taken orally it is digested before absorption, thus it is not possible to be administered by this route. Therefore, many substances have been tried to prevent enzymatic degradation and promote the absorption of the hormone in the gastrointestinal tract. Recently new drug delivery systems using liposomes and emulsions have been shown to be effective, making insulin more bio-available. This study demonstrated that these forms of oral insulin administration were able to lower blood glucose levels effectively both in animals and humans. It concludes that a long-term study is required confirming the efficacy and safety of these substances.

Key words : Insulin therapy.

Reprint request : Suwanwalaikorn S, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 24, 1991.

1. ประวัติอินซูลิน

อินซูลินถูกค้นพบและเริ่มนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1922⁽¹⁾ โดย F.G. Banting ศัลยแพทย์ชาวอังกฤษและ C.H. Best นักศึกษาแพทย์ชาวแคนาดา ในสมัยแรกใช้ในรูปของสารสกัดจากตับอ่อน⁽²⁾ (Pancreatic extract) ฉีดเข้าไปในผู้ป่วย ในระยะกว่า 60 ปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาการใช้อินซูลินในการรักษาโรคเบาหวานอย่างมาก ตั้งแต่การแยกสกัดและขบวนการทำให้บริสุทธิ์ (purification and crystalization) การสังเคราะห์อินซูลินชนิดที่เหมือนของมนุษย์ (Human insulin) โดยวิธี semisynthetic หรือ recombinant DNA technique⁽³⁾ จนกระทั่งเมื่อเร็ว ๆ นี้มีการคิดค้นและพัฒนา insulin analogue⁽⁴⁾ ซึ่งคาดว่าจะเป็นที่แพร่หลายในอนาคตข้างหน้า นอกจากนี้ยังมีการคิดค้นประดิษฐ์เครื่องมือที่จะช่วยในการบริหารอินซูลินสะดวกขึ้นเช่น insulin pen⁽⁵⁾ เป็นต้น

2. สรีรวิทยาของการสร้าง และการหลั่งอินซูลิน⁽⁶⁾

อินซูลินถูกสร้างและหลั่งจากเบต้าเซลล์ใน islets of Langerhan ของตับอ่อน โดยจะสร้างเริ่มแรกเป็น preproinsulin ต่อมาจึงถูกเปลี่ยนเป็น proinsulin ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นอินซูลิน และ C-peptide อินซูลินเป็นสารประกอบโปรตีน ประกอบด้วยกรดอะมิโน 2 สายคือ สาย A มีกรดอะมิโน 20 โมเลกุล ส่วนสาย B จะมีกรดอะมิโน 31 โมเลกุล ทั้งสองสายเชื่อมติดกันด้วย disulfide bridge ประกอบกับเป็นโครงสร้าง 3 มิติ ที่มีรูปร่างจำเพาะ

โดยปกติเบต้าเซลล์ของตับอ่อนเมื่อถูกกระตุ้นจะหลั่งฮอริโมนซึ่งประกอบด้วยอินซูลิน และ C-peptide ในสัดส่วนเท่ากันประมาณ 90-97%⁽⁷⁾ ส่วนอีก 3-10% ที่เหลือนั้นจะเป็น prohormone หรือ intermediate ชนิดต่าง ๆ ซึ่งมีฤทธิ์น้อยกว่าอินซูลินมาก ประมาณครึ่งหนึ่งของอินซูลินที่หลังจากตับอ่อนเข้าสู่ระบบเลือดปอร์ทัลนั้นจะถูกขจัดโดยตับเป็นด่านแรก⁽⁸⁾ (first passage) อินซูลินมีค่า half-life สั้นมากคือประมาณ 2-4 นาทีเท่านั้นในกระแสเลือด C-peptide นั้นไม่มี ฤทธิ์ทางชีวภาพใด ๆ ไม่ถูกขจัดโดยตับ แต่จะถูกขับถ่ายออกทางไต ในคนปกติที่ไม่เป็นเบาหวานจะมี basal insulin secretion ประมาณเท่ากับ 1 unit ต่อชั่วโมง ภายหลังการรับประทานอาหาร อัตราการหลั่งนี้จะเพิ่มขึ้นประมาณ 5-10 เท่า

3. วิธีการบริหารอินซูลิน

เราสามารถบริหารอินซูลินเข้าสู่ร่างกายได้หลายทาง ได้แก่

- 3.1 ทางเส้นเลือดดำ (intravenous route)
- 3.2 ทางช่องท้อง (intraperitoneal route)
- 3.3 ทางจมูก (intranasal route)
- 3.4 ทางใต้ผิวหนัง หรือกล้ามเนื้อ (subcutaneous or intramuscular route)
- 3.5 ทางทวารหนัก (rectal route)
- 3.6 ทางปาก (oral route)

4. การบริหารอินซูลินโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

เป็นวิธีที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน ข้อดีคือผู้ป่วยสามารถฉีดยาได้ด้วยตนเอง สามารถบริหารยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง แต่วิธีการนี้มีข้อเสียอยู่หลายประการ ได้แก่

4.1 การดูดซึมของยาไม่แน่นอน ซึ่งเป็นผลให้ระดับยาไม่แน่นอนแปรเปลี่ยนไปได้มากในแต่ละวัน เป็นเหตุให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดีเท่าที่ควร จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ยาในขนาดคงที่ฉีดให้กับผู้ป่วยคนเดียวกันที่ตำแหน่งเดียวกัน โดยวิธีแบบเดียวกันทุกวัน การดูดซึมของยาและระดับยาจะแปรเปลี่ยนไปได้มากในแต่ละวันถึง 10-50%⁽⁹⁾ ปัจจัยที่เชื่อว่ามีผลต่อการดูดซึมของยาจากบริเวณที่ฉีด ได้แก่ ขนาดของยาที่ฉีด ตำแหน่งที่ฉีด ความลึกของการฉีด การเคลื่อนไหวบริเวณที่ฉีดหรือการออกกำลังกาย อุณหภูมิของร่างกายหรืออุณหภูมิภายนอกที่จะมีผลต่อการไหลเวียนโลหิตบริเวณที่ฉีด⁽¹⁰⁾ เป็นต้น

4.2 ต้องฉีดวันละหลาย ๆ ครั้ง ถ้าจะควบคุมเบาหวานให้ได้ดี โดยจะต้องฉีดอินซูลินชนิดออกฤทธิ์นานเพื่อออกฤทธิ์เป็น basal insulin ตลอดเวลา และต้องฉีดอินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้นก่อนอาหารแต่ละมื้อ เพื่อที่จะควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุด หรือใช้การฉีดอินซูลินเข้าใต้ผิวหนังเป็นพื้นฐานตลอดเวลา และฉีดจำนวนเพิ่มก่อนอาหารแต่ละมื้อโดยใช้ continuous subcutaneous insulin infusion pump⁽¹⁰⁾

4.3 วิธีการบริหารยาแบบนี้ไม่เป็นไปตามธรรมชาติ โดยอินซูลินจะเข้าสู่ระบบเลือดดำ systemic ก่อนจึงค่อยเข้าสู่ระบบเลือดดำปอร์ทัล ซึ่งในธรรมชาติอินซูลินจะหลั่งเข้าสู่

ระบบเลือดดำปอร์ทัลก่อนแล้วจึงค่อยเข้าสู่ระบบเลือด systemic ดังนั้นผู้ป่วยจึงอยู่ในภาวะของ relative hyperinsulinemia เชื่อว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด atherosclerosis ในผู้ป่วยเบาหวาน⁽¹¹⁾

5. การบริหารอินสุลินเข้าทางเส้นเลือดดำ⁽¹²⁾

เนื่องจากอินสุลินมี half-life สั้นมากในกระแสเลือด (2-4 นาที) ดังนั้นจึงจำเป็นต้องบริหารโดยวิธี continuous infusion ซึ่งต้องอาศัยเครื่องมือเฉพาะมีราคาแพง และมักมีปัญหาเรื่อง catheter และภาวะน้ำตาลต่ำบ่อยมาก

6. การบริหารอินสุลินทางช่องท้อง⁽¹³⁾

วิธีนี้จะใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยที่กำลังได้รับ continuous ambulatory peritoneal dialysis เท่านั้น โดยผสมอินสุลินเข้าไปใน dialysate โดยตรง วิธีนี้มีข้อดีตรงที่เป็นวิธีที่ใกล้เคียงธรรมชาติมากที่สุด เพราะอินสุลินส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ portal circulation ปัญหาที่มักพบก็คือ การติดเชื้อ สาย catheter ตัน และไม่สามารถใช้วิธีกับผู้ป่วยเบาหวานทั่วไปได้

7. การบริหารอินสุลินทางเยื่อจมูก^(14,15)

เนื่องจากเยื่อจมูกมีคุณสมบัติพิเศษที่ยอมให้สารโมเลกุลใหญ่บางชนิดซึมผ่านได้ โดยไม่มีเอ็นไซม์ออกมาย่อยสลาย การให้ยาด้วยวิธีนี้ต้องใช้สารบางอย่างผสมกับอินสุลินเพื่อช่วยให้สามารถดูดซึมผ่าน nasal mucosa ได้ สารที่ใช้กัน ได้แก่ bile salts, non ionic detergents ชนิดต่าง ๆ เช่น Laureth 9 เป็นต้น การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าวิธีนี้ระดับของอินสุลินในกระแสเลือดจะขึ้นได้รวดเร็วในระยะเวลาอันสั้น ข้อเสียของวิธีนี้คือมีการระคายเคืองของเยื่อจมูกมากเนื่องจาก adjuvant ที่ใช้ และยังต้องใช้ขนาดที่สูงมาก (ประมาณ 1 unit ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมพ่นจมูกก่อนรับประทานอาหารทุกมื้อ) นอกจากนี้ยังไม่สามารถใช้วิธีนี้เพียงอย่างเดียว ยังต้องควบคู่ไปกับการฉีด insulin ชนิดออกฤทธิ์นานเข้าใต้ผิวหนังเพื่อออกฤทธิ์เป็น basal insulin ด้วยอยู่ดี

8. การบริหารยาทางทวารหนัก⁽¹⁶⁾

ในทางทฤษฎียาหลายชนิดสามารถถูกดูดซึมทางลำไส้ใหญ่ได้เท่า ๆ กับการรับประทานแต่ในทางปฏิบัติจริง ๆ วิธีนี้ไม่สะดวกโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าต้องบริหารทุกวันหรือวันละหลาย ๆ ครั้ง อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Nishihata T. และคณะได้ทำการศึกษาในหนูทดลองโดยบริหารอินสุลินเพียงอย่างเดียวสวนกับทางลำไส้ใหญ่ พบว่าอินสุลินถูกดูดซึมได้น้อยมาก แต่ถ้าบริหารอินสุลินร่วมกับสารประกอบ salicylate สวนกับทางลำไส้ใหญ่พบว่าอินสุลินดูดซึมได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าระดับอินสุลินในเลือดเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

9. การบริหารอินสุลินทางปาก

เนื่องจากอินสุลินเป็นโปรตีนซึ่งมีโมเลกุลใหญ่ โดยปกติโปรตีนที่เรารับประทานเข้าไปนั้นจะถูกย่อยสลายโดยน้ำย่อยในทางเดินอาหารให้เป็นอนุของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบ แล้วจึงค่อยถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ดังนั้นในคนปกติโมเลกุลของโปรตีนจะถูกดูดซึมได้น้อยมาก ยกเว้นในเด็กทารกซึ่งระบบย่อยดูดซึมยังไม่สมบูรณ์เพียงพอ นอกจากนี้ขบวนการขนส่งสารโปรตีนผ่านเข้าไปในเซลล์ก็เป็นไปได้ยากเนื่องจากจะถูกทำลายโดย lysosome ที่อยู่ใน mucosal cells

การศึกษาของ Crane และคณะ⁽¹⁷⁾ พบว่าเมื่อให้ Insulin ในขนาดมากกว่า 6400 unit ทางปากแก่ผู้ป่วยหลังทำผ่าตัด total pancreatectomy โดยไม่ผสมสารอะไรเลย พบว่าอินสุลินจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้เพียงแค่ว่า 0.5% เท่านั้น Shichiri และคณะ⁽¹⁸⁾ ทำการศึกษาในกระต่ายโดยใช้ evert sac technique พบว่าอินสุลินถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กได้เพียงแค่ว่า 0.1% เท่านั้น

ความพยายามของมนุษย์ที่จะคิดหาวิธีการทำให้อินสุลินนำมาใช้รับประทานได้นั้นมีมานาน ได้มีการศึกษาทดลองตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 เป็นต้นมา โดยใช้สารเคมีต่าง ๆ ที่จะช่วยป้องกันไม่ให้อินสุลินถูกทำลายในระบบทางเดินอาหาร หรือช่วยทำให้อินสุลินถูกดูดซึมผ่านเยื่อผนังลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ สารต่าง ๆ เท่าที่มีการศึกษาทดลองดังตารางที่ 1

Table 1 Substances for promotion of oral insulin absorption.

Substance	Example	References
Acids	Hydrochloric acids	19
Astringents	Tanin, Ferric chloride, Zinc acetate	19
Alcohol	Propyl alcohol	19
Glycols	Propylene glycol	19
Alcohol-amines	Triethanolamine	19
Dyes	Malachite green, Trypan red	19
Irritant volatiles oil	Mustard oil, Peppermint oil	19
Nerve depressants	Cocaine, Atropine, Chloral hydrate	19
Quinines	Quinine sulfate	19
Surfactants	Saponin, Sodium lauryl sulfate	19
Salicylates	Sodium 5-methoxy-salicylate	20
Liposomes		22, 23, 24
Emulsions	Water-in-oil-in-water emulsion	25, 26
Enzyme inhibitors	Aprotinin	
Nanoparticles		27

การศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมา นั้น เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองเกือบทั้งสิ้น มีการศึกษาในคนน้อยมาก ส่วนใหญ่ก็มักจะเป็นการศึกษาในอาสาสมัครที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน การวัดผลในสมัยแรกนั้นอาศัย อาการน้ำตาลต่ำในสัตว์ทดลองเป็นเกณฑ์ เช่น อาการชัก หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง เป็นต้น ซึ่งไม่มีความจำเพาะเจาะจง การศึกษาในระยะหลังมีการวัดระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งวัดระดับของอินซูลินในกระแสเลือดร่วมด้วย ข้อมูลจึงเชื่อถือได้มากกว่า

ในบรรดาสารต่าง ๆ มากมายเหล่านี้ สารประกอบที่พบว่ามีส่วนช่วยให้อินซูลินดูดซึมได้ดีขึ้นในทางเดินอาหาร ซึ่งอาจจะมีความสำคัญทางคลินิกต่อไป ได้แก่

1. Salicylate

Tochiaki Nishihata และคณะ⁽²⁰⁾ ได้ศึกษาพบว่า ยาหลายชนิด เช่น theophylline, lidocaine, L-dopa เป็นต้น สามารถดูดซึมได้ดีเมื่อให้ทางทวารหนัก (rectal administration) โดยร่วมกับ sodium-5-methoxysalicylate ต่อมาคณะเดียวกันนี้ ได้ทำการศึกษาโดยบริหารอินซูลินอย่างเดียวเข้าทางทวารหนักในหนูทดลอง พบว่าดูดซึมได้น้อยมาก แต่เมื่อใช้อินซูลินร่วมกับ Sodium-5-methoxy-salicylate ใส่ทางสายเข้าทางลำไส้เล็กของหนูทดลองที่วางยาสลบ พบว่ามีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ระดับของอินซูลินในเลือดเพิ่มขึ้นสูงสุดภายหลังการให้ยา 15 นาที ค่าขนาดค่า bio-

availability ได้เท่ากับ 10% เมื่อเทียบกับการบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าเตรียมอินซูลินในรูปของ gel หรือผูกกล้าไส้เพื่อลด transit time จะทำให้การดูดซึมดีขึ้น

2. Surfactant

สารประกอบนี้ส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์เป็น local irritant สารที่มีการศึกษาทดลองไป ได้แก่ Saponin, bile salts, decholin, caprylic alcohol, aerosol, Laureth 9 เป็นต้น Murlin และคณะ⁽²¹⁾ ได้ทำการศึกษาในสุนัขโดยใช้ Hexcylresorcinol พบว่าเมื่อให้ร่วมกับอินซูลินมีผลลดระดับน้ำตาลลงได้ 58% จาก baseline

3. Liposomes

เป็นสารประกอบไขมันเชิงซ้อนอยู่ในรูปของ concentric lipid multilayers ประกอบด้วยองค์ประกอบ 2 ส่วน คือส่วนที่ละลายในน้ำ (aqueous phase) และส่วนที่ละลายได้ดีในไขมัน (lipid phase) มีคุณสมบัติพิเศษ คือละลายได้ดีในไขมัน สามารถดูดซึมผ่านทางระบบทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยไม่ถูกทำลาย เราสามารถใส่อาหารหรือสารประกอบที่ต้องการเข้าไว้ใน aqueous phase ของ liposomes เพื่อขนส่งนำไปสู่อวัยวะเป้าหมายที่ต้องการได้ในปัจจุบันนี้ได้มีการใช้ liposome เป็น drug carrier system

กันมากขึ้นเรื่อย ๆ เท่าที่มีการใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ amphotericin B, cytotoxic agents, และ radiocontrast agents ต่าง ๆ เป็นต้น

Gerry Dapergolas⁽²⁴⁾ และคณะได้ทำการศึกษาโดยใช้ liposome ซึ่งประกอบด้วย Dipalmitoyl-phosphatidylcholine/Cholesterol ห่อหุ้มอินซูลินไว้ภายใน โดย feed ทางสายเข้าไปในกระเพาะอาหารของหนูทดลอง พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้ถึง 77% ในระยะเวลา 4 ชม. และเมื่อให้ขนาดที่สูงขึ้นพบว่ามีฤทธิ์อยู่ได้นานถึง 24 ชม. การศึกษาในหนูทดลองที่เป็นเบาหวานพบว่าได้ผลลดระดับน้ำตาลได้ผลเช่นกัน ซึ่งผลที่ได้เทียบเท่ากับการบริหาร liposome นี้เข้าทางช่องท้องในการศึกษาเดียวกัน

4. Emulsions

เป็นอีกรูปแบบของการนำยาเข้าสู่กระแสเลือดที่คล้ายคลึงกับ liposome โดยใช้หลักการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลโปรตีนให้ทำหน้าที่เสมือนโมเลกุลของไขมัน โดยที่จะไม่ถูกทำลายโดยน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร และถูกดูดซึมผ่านลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดโดยอาศัยขบวนการดูดซึมของไขมัน

การศึกษาของ R H Engel และคณะ⁽²⁵⁾ ซึ่งเตรียมอินซูลินในรูปของ water-in-oil-in-water emulsions ทำการทดลองโดย feed ทางสายเข้าไปใน duodenum ของหนูทดลอง พบว่ามีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้ 21% และ 35% ที่เวลา 30 และ 60 นาที ตามลำดับ การศึกษาในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวานกลับพบว่ามีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลลงได้น้อยกว่า (14% และ 16% ที่เวลา 30 และ 60 นาที ตามลำดับ) เชื่อว่าหนูทดลองที่เป็นเบาหวานมีระบบการย่อยและดูดซึมผิดปกติแตกต่างจากหนูทดลองที่ไม่เป็นเบาหวาน

Y W Cho และคณะ⁽²⁶⁾ ได้พัฒนาการเทคนิคของ microemulsions นี้ โดยเปลี่ยนแปลงสัดส่วนและปริมาณของไขมันที่เป็นองค์ประกอบให้มีสัดส่วนใกล้เคียงกับ Chylomicron ในธรรมชาติร่วมกับการผสมสารที่มีฤทธิ์เป็น trypsin inhibitors (aprotinin) ซึ่งจะช่วยป้องกันการย่อยสลายของอินซูลินในลำไส้ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน 3 ราย บริหารยาโดยให้รับประทานในขณะท้องว่างในขนาด 1 ยูนิต ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่ามีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี โดยระดับน้ำตาลจะลดต่ำสุดที่เวลาหนึ่งถึงสองชั่วโมงภายหลังรับประทาน

ระดับของอินซูลินก็จะมีค่าสูงสุดในช่วงเวลาที่ใกล้เคียงกัน โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนแต่อย่างใด การศึกษาติดตามในระยะยาวยังพบว่าได้ผลดีสามารถลดขนาดของยาได้ และไม่พบมีภาวะแทรกซ้อนแต่ประการใด

10 สรุป

อินซูลินเป็นฮอร์โมนที่เป็นโปรตีน สร้างและหลั่งจากตับอ่อนเข้าสู่กระแสเลือด มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โดยมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด การรักษาผู้ป่วยเบาหวานด้วยอินซูลินนั้น เราสามารถบริหารยาได้หลายวิธี ซึ่งมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน การฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นวิธีการที่แพร่หลายมากที่สุดในปัจจุบัน โดยปกติแล้วอินซูลินไม่สามารถนำมาใช้รับประทานได้เนื่องจากจะถูกทำลายในระบบทางเดินอาหาร ได้มีการศึกษาคิดค้นสารประกอบหลาย ๆ อย่างที่จะช่วยให้อินซูลินดูดซึมได้ในระบบทางเดินอาหารโดยไม่ถูกทำลาย การศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองเป็นส่วนใหญ่ และวิธีการศึกษายังไม่รัดกุมเพียงพอ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระยะหลังพบว่า liposomes และ emulsions มีความเป็นไปได้มากที่สุดที่จะพัฒนาจนนำมาใช้รับประทานได้เป็นผลสำเร็จในที่สุด อย่างไรก็ตามคงต้องรอการศึกษาในมนุษย์ให้มากพอรวมทั้งการติดตามผลในระยะยาวเพื่อที่จะยืนยันความสำเร็จและความปลอดภัยของสารดังกล่าว

อ้างอิง

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WB, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922; 12: 141-6
2. Burrow GN, Hazlett BE, Phillips MJ. A case of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1982 Feb 11; 306(6): 340-3
3. Skyler JS. ed. Symposium on Human Insulin of Recombinant DNA Origin. *Diabetes Care* 1982; 5: suppl 2: 1-68
4. Brange J, Ribbel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, Melberg SG. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical complications. *Nature* 1988 Jun 16; 333(6174): 679-82
5. Mc Caughey ES, Betts ER, Rowe DJ. Improved diabetic control in adolescents using the Penject syringe for multiple insulin injections. *Diabetic Med* 1986 May; 3(3): 234-37

6. Robbins DC, Tager HS, Rubenstein AH. Biologic and clinical important of proinsulin. *N Engl J Med* 1984 May 3; 310(18): 1165-75
7. Steiner DF, Kemmler W, Clark AL, Oyer PE, Rubenstein AH. The bisoythesis of insulin. In: *Handbook of Physiology. Series. no. 7, Vol 1.* Washington DC: American Physiology Society, 1972. 175-98
8. Polonsky KS, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneider M, Schwartz T, Moossa AR. Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest* 1983 Sep; 72(3): 1114-23
9. Galloway JA, Spradlin CT, Howey DC, Dupre J. Intrasubject differences in Pharmacokinetic and pharamacodynamic responses: the immutable problem of present-day treatment. In: Serrano-Rios M, Letcbure PJ. eds. *Diabetes 1985: Proceedings of the 12th Congress of the International Diabetes Federation-Madrid 23-28 September 1985: International Congress series no 700.* Amsterdam Excerpta Medica, 1986. 877-86
10. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med* 1980 Jan; 92(1): 59-61
11. Stout RW. Diabetes and atherosclerosis, the role of insulin. *Diabetologia* 1979 Mar; 16(3): 141-50
12. Perlman K, Ehrlich RM, Filler RM, Albisser AM. Waveform requirements for metabolic normalization with continuous intravenous insulin delivery in man. *Diabetes* 1981 Sep; 30(9): 710-7
13. Pozza B, Spotti D, Micossi P, Cristallo M, Melandri M, Piatti PM, Monti LD, et al. Long-term continuous intraperitoneal insulin treatment in brittle diabetes. *Br Med J* 1983 Jan 22; 286(6361): 255-6
14. Pontiroli AE, Alberetto M, Secchi A, Dossi G, Bosi I, Pozza G. Insulin given intranasally induces hypoglycemia in normal and diabetic subjects. *Br Med J* 1982 Jan 30; 284(6312): 303-6
15. Salzman R, Manson JE, Griffing GT, Kimmerle R, Ruderman N, McCall A, Stolz EI, et al. Intranasal aerosolized insulin. Mixed-meal studies and long-term use in type I diabetes. *N Engl J Med* 1985 Apr 25; 321(17): 1078-84
16. Nishihata T, Rytting JH, Higuchi T, Caldwell L. Enhanced rectal absorption of insulin and heparin in rats in the presence of non-surfactant adjuvants. *J Pharm Pharmacol* 1981 May; 33(5): 334-35
17. Crane C.W, Path MC, Luntz GRWN. Absorption of insulin from the human small intestine. *Diabetes* 1968 Oct; 17(10): 625-7
18. Shichiri M, Karasaki K, Etanic N, In vitro study on the rate of intestinal absorption of insulin. *Endocrinol Jpn* 1972; 19: 309-13
19. Hanzlik PJ, Cutting WC. Agents promoting gastrointestinal absorption of insulin. *Endocrinology* 1941; 28: 368-74
20. Nishihata T, Rytting JH, Kamada A, Haguchi T. Enhanced intestinal absorption of insulin in rates in presence of sodium-5-methoxy salicylate. *Diabetes* 1981 Dec; 30(12): 1065-8
21. Sealoch RR, Murlin JR, Driver RL. Comparative study of effect of alkylresorcinols and related compounds upon absorption of insulin from isolated intestinal loops of anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1939 Dec; 128: 92-6
22. Tragl KH, Pohl A, Kinast H. Oral administration of insulin by mean of liposomes in animal experiments. (Eng. abstr.) *Wein Klen Wochenshr* 1979 Jun 22; 91: 448-51
23. Patel HM, Ryman SE. Orally administered liposomally entrapped insulin. (proceedings) *Biochem Soc Trans* 1977; 5: 1739-41
24. Depergolas G, Gregoriadis G. Hypoglycemic effect of liposome entrapped insulin administered intragastrically with rats. *Lancet* 1976 Oct 16; 2(7990): 824-7
25. Engel RH, Riggi SJ, Fahrenbach MJ. Insulin; intestinal absorption as water-in -oil-in-water emulsion. *Nature* 1968 Aug 24; 219(5156): 856-7
26. Cho YW, Flynn M. Oral delivery of insulin. *Lancet* 1989 Dec 23/30; 2(8678): 1518-9
27. Oppenheim RC, Stewart NF, Gordon L, Patel HM. The production and evaluation of orally administered insulin nanoparticle. *Drug Dev Ind Pharmacol* 1982; 8: 531-46