LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY
16 SEP 1996

INFLUENCE OF STREPTOZOTOCIN DIABETES ON PHASE I AND PHASE II HEPATIC DRUG METABOLISM IN RATS

WIMON SUETRONG

อภินันทนาการ
จาก
บัณฑิตวิทยาลัย มหิดล

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (PHARMACOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1996

TH
W757I
1996

36354

Copyright© by Mahidol University

ชื่อวิทยานิพนธ์ อิทธิพลของโรคเบาหวานซึ่งเกิดจากสเตร็บโตโซโตซิน ต่อการทำลายยาในขั้นที่หนึ่งและขั้นที่สองในตับหนู

ผู้วิจัย วิมล ซื่อตรง

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

อำนวย ถิฐาพันธ์, Ph.D.

กรองทอง ยุวถาวร, ปร.ด.

กิตติมา ศรีวัฒนกุล, Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 29 เมษายน พ.ศ. 2539

บทคัดย่อ

ได้ศึกษาอิทธิพลของการเหนี่ยวนำให้มีอาการของโรคเบาหวานโดยใช้สาร streptozotocin (STZ) ต่อการทำลายยาในขั้นที่หนึ่งและขั้นที่สองในตับหนู โดยให้สาร STZ ขนาด 65 มก./กก. ของน้ำหนักตัว ฉีดเข้าช่องท้อง โดยใช้หนูเพศผู้พันธุ์ Wistar วิธีการที่เหมาะสมในการทำให้เกิดโรคเบาหวานในสัตว์ทดลองได้แก่การให้หนูอดอาหารเป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง ก่อนให้ STZ และอดอาหารอีก 6 ชั่วโมงหลังให้ยา ด้วยวิธีการดังกล่าวสัตว์ทดลองจะแสดงอาการของโรคเบาหวาน ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงประมาณ 4-5 เท่าของหนูปกติ (27.51±0.85 mmole/L) และสูงคงที่ตลอด 2 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังมีอาการปัสสาวะมากดื่มน้ำมาก และน้ำหนักตัวลดลงกว่าหนูปกติ

การทำงานของเอ็นไซม์ในการทำลายยาขั้นที่หนึ่ง aniline hydroxylase (P-450IIE1) ในตับหนูที่เป็นเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 2 และเพิ่มขึ้นสูงสุดในวันที่ 4 จากนั้นเริ่มลดลงและกลับคืนสู่ระดับปกติในวันที่ 14 ในขณะที่การทำงานของเอ็นไซม์ aminopyrine N-demethylase (P-450IIB and IIIA) ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดระยะเวลา 2 สัปดาห์ ซึ่งลดลงต่ำสุดในวันที่ 2 การ

ทำงานของเอ็นไซม์ในการทำลายยาขั้นที่สอง 4-methylumbelliferone UDPGT เพิ่มขึ้นทีละน้อยในวันที่ 2 และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 8 จากนั้นเริ่มลดลงและกลับคืนสู่ระดับปกติในวันที่ 10 ในขณะที่การทำงานของเอ็นไซม์ 1-naphthol UDPGT ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 4 และมีแนวโน้มที่จะกลับเพิ่มขึ้นแต่ยังคงต่ำกว่าในกลุ่มควบคุม

ผลการทดลองศึกษาจลนศาสตร์ของเอ็นไซม์ 1-naphthol และ 4-methylumbelliferone UDPGT จากหนูปกติและหนูที่เป็นเบาหวานโดยใช้ Eadie-Hofstee plots ได้ค่า Km ที่ใกล้เคียงกัน แต่ค่า Vmax ต่างกันมาก จึงอาจสรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงการทำลายในตับน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเอ็นไซม์ในเชิงปริมาณมากกว่าในเชิงคุณภาพ

การให้ insulin ทดแทนแก่สัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวาน (NPH insulin 20 ยูนิต/กก. ของน้ำหนักตัว ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง เป็นเวลา 3-7 วัน) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัว และอาการผิดปกติอื่นๆกลับสู่ภาวะปกติได้ แต่ตับของหนูเบาหวานที่ได้รับ insulin ทดแทนจะมีขนาดใหญ่และน้ำหนักมากกว่าของหนูปกติ นอกจากนี้การให้ insulin ทดแทนยังสามารถทำให้การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอ็นไซม์ในการทำลายยาขั้นที่สอง ในตับของหนูเบาหวานกลับคืนสู่สภาวะปกติได้

ในทางตรงกันข้าม การให้ยา glibenclamide ทางปาก (15, 30 และ 60 มก./กก. ของน้ำหนักตัว วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3-7 วัน) ไม่สามารถทำให้การเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัว และโดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอ็นไซม์ในการทำลายยาขั้นที่สอง ในตับหนูที่เป็นเบาหวานให้กลับสู่สภาวะปกติได้ นอกจากนี้ ยา glibenclamide ขนาด 30 และ 60 มก./กก. ของน้ำหนักตัว สามารถเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอ็นไซม์ 1-naphthol UDPGT

ดังนั้น การค้นพบนี้สรุปให้เห็นว่า สภาวะเบาหวานในสัตว์ทดลองสามารถเปลี่ยนแปลงการทำลายยาในตับทั้งสองขั้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Copyright by Mahidol University

Thesis Title Influence of Streptozotocin Diabetes on Phase I and Phase II Hepatic Drug Metabolism in Rat

Name Wimon Suetrong

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee
Amnuay Thithapandha, Ph.D.
Krongtong Yoovathaworn, Ph.D.
Kittima Sriwatanakul, Ph.D.

Date of Graduation 29 April B.E. 2539 (1996)

ABSTRACT

The influence of streptozotocin (STZ) diabetes on phase I and phase II hepatic drug metabolism was studied in adult male Wistar rats. Fasting the animals for 24 hr before and 6 hr after administration of STZ (65 mg/Kg, IP) was the optimum condition for induction of chemical diabetic state, and under this condition the rats displayed about 4-5 folds increase in serum glucose level (27.51±0.85 mmole/L) throughout a period of 2 weeks. Polydipsia, polyuria, and loss in body weight gain as compared to those of control were also observed.

The activity of phase I hepatic enzyme, aniline hydroxylase (P-450IIE1), in STZ-induced diabetic rats was significantly increased within 2 days and reached the maximum induction on day 4; then it began to decline and returned to normal at day 14. In contrast, the activity of aminopyrine N-demethylase (P-450IIB and IIIA) was significantly depressed over a period of 2 weeks with a maximum reduction at day 2. The activity of phase II hepatic enzyme, 4-methylumbelliferone UDPGT,

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยมหิดล
Copyright © by Mahidol University

was gradually increased within 2 days, but the increase attained significance on day 8. Then, it began to decline and returned to normal at day 10. However, 1-naphthol UDPGT activity was maximally reduced at day 4 and tended to be increased thereafter though significantly lower than that of control.

Kinetic studies using the Eadie-Hofstee plots of hepatic 1-naphthol and 4-methylumbelliferone UDPGT activities from control and STZ-diabetic rats gave the similar Km values but different Vmax values, thus supporting the concept that the change in the activity of either enzyme was quantitative rather than qualitative.

Insulin treatment (NPH insulin 20 U/Kg, SC, once daily for 3-7 days) of STZ-diabetic rats could correct the abnormalities of serum glucose level, body weight change, and other physical characteristics in the diabetic animals as well as the changes in phase II hepatic drug-metabolizing enzyme activities, though the hormone caused a significant increase in liver weight.

In contrast, oral administration of glibenclamide (15, 30 and 60 mg/Kg, twice daily for 3-7 days) was ineffective in lowering serum glucose level and had no effect on body weight of STZ-diabetic rats. Moreover, glibenclamide had no effect upon the alteration of phase II hepatic drug-metabolizing enzyme activities in STZ-diabetic rats. On the other hand, 1-naphthol UDPGT activity was significantly induced when glibenclamide was given at the doses of 30 and 60 mg/Kg.

Thus, these findings have conclusively shown that chemical diabetes in rats could significantly alter both phases of hepatic drug metabolism.

Copyright by Mahidol University