

Human Insulin

ศรีสุดา สิตปรีชา*

ได้มีการนำอินซูลินมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานกว่า 60 ปี นับย้อนไปเมื่อวันที่ 11 มกราคม 2465 วันที่มีความหมายยิ่งสำหรับเด็กชายชาวแคนาดา เลียวนาร์ด ทอมป์สัน วัย 14 ปี เขาได้รับการฉีดอินซูลินเป็นครั้งแรกในการรักษาโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นระยะเวลาเพียง 6 เดือนหลังจาก Banting และ Best ได้ค้นพบว่า pancreatic extract สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของสุนัขที่เป็นเบาหวานได้ ทอมป์สันเป็นบุคคลแรกที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน เขามีชีวิตยืนยาวต่อมาอีก 11 ปี และเสียชีวิตด้วยโรคปอดอักเสบ ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเมื่อเขาประสบอุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์

การนำอินซูลินมาใช้ได้เปลี่ยนโฉมหน้าของโรคเบาหวานอย่างมาก ผู้ป่วยเบาหวานมีอายุยืนยาวขึ้นจนในขั้นแรกนั้นคิดว่าจะเป็นโรคที่รักษาให้หายได้ แต่ปรากฏว่าความหวังนั้นได้มลายไป เมื่อพบว่าโรคแทรกซ้อนซึ่งเปลี่ยนจาก diabetic coma เป็น arteriosclerosis ได้คร่าชีวิตและก่อให้เกิดความพิการแก่ผู้ป่วยเบาหวานจำนวนมาก ปัญหาใหม่ที่เกิดขึ้นนี้เป็นสิ่งท้าทายวงการแพทย์ให้ค้นคว้าและรักษากันไป

อินซูลินที่ใช้ในครั้งแรกได้จากตับอ่อนของวัวและหมู และเป็น crude drug 4 ปีต่อมาได้มีการ

สกัดและทำให้บริสุทธิ์ขึ้นโดยทำให้ตกผลึก ฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลนั้นค่อนข้างสั้น ต้องฉีดยากันวันละ 4-5 ครั้ง เมื่อได้มีการเติมโปรตีนและหรือแร่ธาตุสังกะสี ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ยาวขึ้น ฉีดยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง ก็สามารถควบคุมเบาหวานได้ ในช่วงระยะเวลา 15 ปี ที่ได้มีการผลิต “pure” monocomponent insulin ขึ้น เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากยิ่งขึ้นโดยลดปัญหาอันเกิดจากสารชีวเคมีอื่น ๆ ที่ปนมากับอินซูลินซึ่งสกัดมาจากตับอ่อนของหมู วิวัฒนาการหลังสุดคือการผลิตอินซูลินให้มีลักษณะเหมือนกับอินซูลินของคนได้มีการนำมาใช้ในคนปกติและผู้ป่วยเบาหวานเมื่อปี พ.ศ. 2523 และได้นำออกจำหน่ายในท้องตลาดในสหรัฐอเมริกาและบางประเทศในยุโรปเมื่อปลายปี พ.ศ. 2526

Human insulin นั้นได้มาจากวิธีการ 4 วิธี คือ วิธีแรกสกัดจากตับอ่อนของคน วิธีที่สองสังเคราะห์ทางเคมี วิธีที่สามผลิตจากอินซูลินของหมู โดยเปลี่ยน alanine ในตำแหน่งที่ 30 ของ B chain เป็น threonine โดย enzyme-mediated transpeptidation reaction ได้ชื่อว่า semisynthetic human insulin วิธีที่สี่ผลิตจาก recombinant DNA โดยการใส่ gene structure ในแบคทีเรีย

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E. coli แบคทีเรียตัวหนึ่งสร้าง polypeptide chain A แบคทีเรีย อีกตัวสร้าง Chain B และเชื่อม chain ทั้งสองด้วย disulfide bridge ซึ่งสังเคราะห์ทางเคมีได้ชื่อว่า biosynthetic human insulin ในสองวิธีแรกนั้นไม่สามารถที่จะผลิตออกจำหน่ายได้ เพราะมีอุปสรรคในปริมาณของตัวอ่อนของคนและความยุ่งยากในการสังเคราะห์ทางเคมี ส่วนสองวิธีหลังสามารถที่จะผลิตออกจำหน่ายได้ ปัญหาที่เคยคาดว่าจะมีการขาดแคลนอินซูลินในปี พ.ศ. 2533 จึงหมดไป เมื่อสามารถสร้างอินซูลินได้จากแบคทีเรียโดยไม่ต้องอาศัยอินซูลินจากหมูกับวัว

การศึกษาผลทางเภสัชวิทยาพบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ purified pork insulin (PPI) ในการลดระดับน้ำตาลและผลต่อ metabolic substrate ต่าง ๆ เช่น lactate, pyruvate, beta-hydroxybutyrate และผลต่อ insulin receptor และ target tissue การออกฤทธิ์จะเร็วกว่า และระยะเวลาในการออกฤทธิ์จะสั้นกว่าเล็กน้อยเพราะดูดซึมได้ดีกว่า การแพ้ human insulin จะน้อยกว่าการแพ้อินซูลินจากสัตว์ พบว่ามีการสร้าง antibodies ทั้ง IgG และ IgE แต่มีปริมาณที่น้อยกว่าในกรณีที่แพ้หรือต่อต้านอินซูลินจากสัตว์จะได้ผลดีเมื่อเปลี่ยนเป็น human insulin ข้อควรคำนึงคือ cross-reactivity กล่าวคือเมื่อเกิดการแพ้ animal insulin ก็อาจจะเกิดการแพ้ human insulin ได้ตั้งนั้นควร

ทำ skin test ก่อนที่จะเปลี่ยนชนิดของอินซูลิน ข้อบ่งชี้ในการใช้ human insulin เหมือนกับการใช้ PPI คือใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้อินซูลินในระยะสั้น ๆ เช่น การผ่าตัด มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคติดเชื้อ และการตั้งครรภ์ นอกจากนั้นจะใช้ในกรณีแพ้หรือต่อต้านอินซูลิน PPI ในปัจจุบัน นอกเหนือจากข้อบ่งชี้ประการหลังนี้แล้วก็จะไม่มีการเปลี่ยนมาใช้ human insulin เพราะราคาค่อนข้างสูงในระยะต่อไปเมื่อราคาถูกลงและต้องการผลในการลดการสร้าง antibody ซึ่งอาจจะมียาบำบัดต่อการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญของเบาหวาน ก็คงจะนำมาใช้และน่าสนใจที่จะติดตามผลต่อไป

มีรายงานการเกิด mutation ของ insulin gene ในคน ทำให้มีการหลั่งของ abnormal "antagonistic" insulin และเป็นสาเหตุของเบาหวาน น่าจะเป็นไปได้ว่าอาจเกิด mutation insulin gene ในแบคทีเรีย หรือ *E. coli* อาจจะผลิตอินซูลินหรือสารที่เหมือนอินซูลินขึ้นเองซึ่งยากในการที่จะสกัดออก

เทคโนโลยีทาง genetic engineering นี้ไม่ได้เป็นประโยชน์เฉพาะในการผลิตอินซูลินเท่านั้น แต่จะมีความสำคัญในการที่จะนำไปศึกษา kinetic และกลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลินได้อย่างดียิ่งขึ้น

อ้างอิง

1. Tager H, Given B, Balwin D, Markese J, Mako M, Rubenstein A. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 1979 Sep 13; 281 (5727) : 122-125
2. LeRoith D, Shiloach J, Roth J. Evolutionary origin of vertebrate hormones : substances similar to mammalian insulins are native to unicellular eukaryotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 : 6184-6188
3. DeMeyts P, Halban P, Hepp KD. In vitro studies on biosynthetic human insulin : an overview. *Diabetes Care* 1981 Mar-Apr; 4(2) : 144-146
4. Galloway JA, Spradlin CT, Root MA,

- Fineberg SE. The plasma glucose response of normal fasting subjects to neutral regular and NPH biosynthetic human and purified pork insulins. *Diabetes Care* 1981 Mar-Apr; 4(2) : 183-188
5. Karam JH, Etwiler DD. International symposium on human insulin. *Diabetes Care* 1983 Mar-Apr; 6 suppl 1 : 1-2
 6. Zimmet PZ. Human insulin. *Aust NZ J Med* 1984 Apr; 14(2) : 189-190
 7. Falholt K, Hoskam JA, Karamnos BG, Sisstrunk H, Viswanathan M, Heding LG. Insulin-specific IgE in serum of 67 diabetic patients against human insulin (Novo), porcine insulin, and bovine insulin, four case reports. *Diabetes Care* 1983 Mar-Apr : 6 (suppl 1 : 61-65)
 8. Human insulin. *Med Lett Drugs Ther* 1983; 25 : 63-64
 9. Small P, Lerman S. Human insulin allergy. *Ann Allergy* 1984 Jul; 53(1) : 39-41
 10. Virella G, Wohltmann H, Sagel J, Lopes-Virella MFL, Kilpatrick M. Soluble immune complexes in patients with diabetes mellitus : detection and pathological significance. *Diabetologia* 1981 Feb; 21 (2) : 184-191

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 1 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2528