

9-1-1985

Human insulin

S. Sitprija

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Sitprija, S. (1985) "Human insulin," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 29: Iss. 9, Article 1.
Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol29/iss9/1>

This Editorial is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

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