

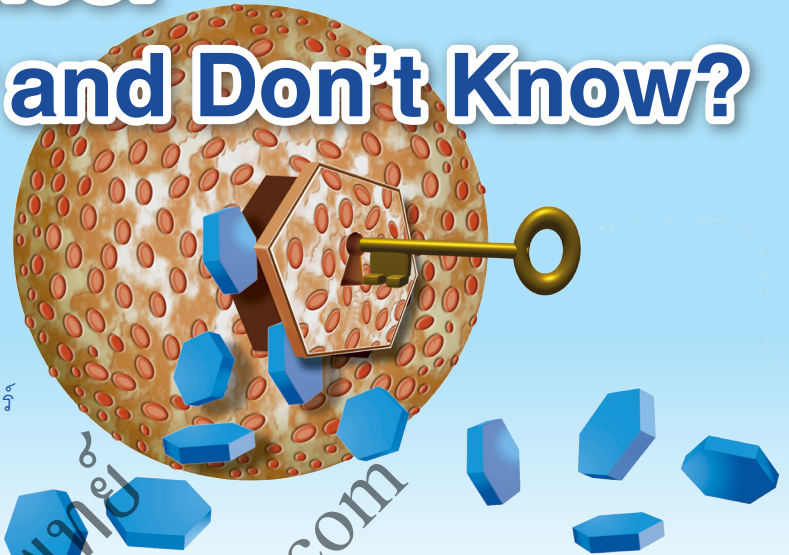
Insulin Resistance: What We Know and Don't Know?



บทความโดย :

ศ.พ.อุทัย ประภักถาวร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น



ภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นสาเหตุของโรคในกลุ่ม metabolic syndrome ซึ่งรวมไปถึงโรคเบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติ ความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดแดงตีบตัน การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลินจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการที่จะพัฒนาแนวทางการรักษาโรคในกลุ่ม metabolic syndrome โดยที่มีการคาดหมายว่า หากทราบกลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลิน และต้นเหตุของภาวะดื้อต่ออินซูลิน จะเป็นจุดเริ่มต้นสำหรับการพัฒนาแนวทางการรักษา หรือแม้กระทั่งแนวทางการรักษาที่จะทำให้โรคเหล่านี้หายขาดได้

กลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

กลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลิน อินซูลินกระตุ้นการทำงานของเซลล์ที่ตัวรับอินซูลิน (insulin receptor) ซึ่งอยู่ที่ผิวของเซลล์ หลังจากนั้นตัวรับของอินซูลินก็จะถูกกระตุ้นด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟตเข้าไปยังกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine phosphorylation) ตัวรับอินซูลินที่ถูกกระตุ้นก็จะส่งผ่านสัญญาณการกระตุ้นไปยังโปรตีนลำดับต่อ ๆ ไป โดยอาจจะแบ่งออกได้เป็น 2 กระบวนการ คือ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway ซึ่งเป็นกระบวนการการออกฤทธิ์ของอินซูลินเพื่อจะทำหน้าที่ในการควบคุมเมตาบอลิซึมของเซลล์ และ RAS/MAPK pathway โดยจะมีบทบาทในการควบคุมการแบ่งตัวและเจริญเติบโตของเซลล์ ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึม คือ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway เท่านั้น

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway

ภายหลังตัวรับอินซูลินถูกกระตุ้น สัญญาณจะถ่ายทอดต่อไปยังโปรตีนในลำดับถัดไป phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) และ Akt

โปรตีน Akt จะทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางกระจายสัญญาณการกระตุ้นออกไปยังกระบวนการย่อยต่าง ๆ ดังนี้

1. Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) เพื่อกระตุ้นการสร้างไกลโคเจน (glycogen synthesis)
2. FOXO เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ S6K/TOR เพื่อควบคุมการสร้างโปรตีน

3. aPKC ซึ่งเกี่ยวข้องกับการนำกลูโคสเข้าเซลล์

4. ควบคุมการทำงานของ SREBP1c และ ChREBP ซึ่งเป็นกลุ่มโปรตีนที่ควบคุมการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล คีโตน และสารอื่น ๆ ตามสถานะพลังงานภายในเซลล์

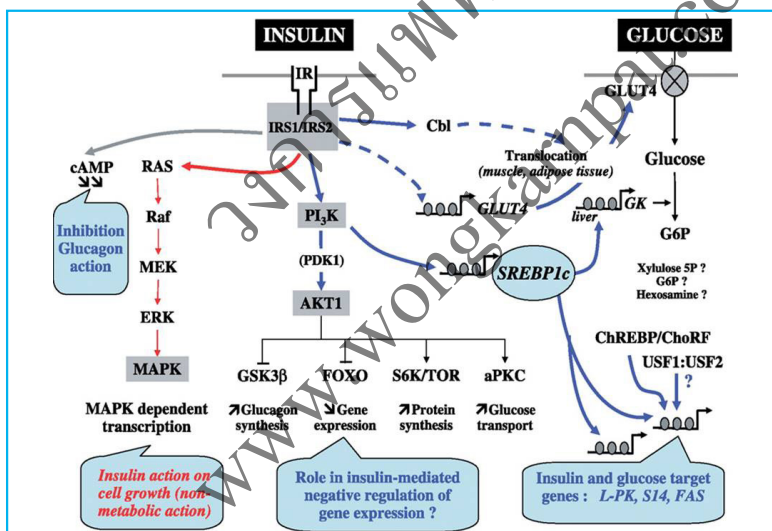
ภาวะดื้อต่ออินซูลิน

ภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดขึ้นจากความผิดปกติในกระบวนการกระตุ้น และถ่ายทอดสัญญาณไปสู่โปรตีนที่เป็นเป้าหมาย โดยที่ไม่มีการลดลงของจำนวนตัวรับอินซูลิน หรือปริมาณโปรตีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดสัญญาณ

ความผิดปกติในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณการกระตุ้นพบว่า มีความผิดปกติในกระบวนการ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway โดยไม่มีความผิดปกติในกระบวนการ RAS/MAPK pathway

ความผิดปกติเกิดขึ้นในเกือบทุกกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณ เริ่มผิดปกติตั้งแต่การกระตุ้นตัวรับอินซูลิน IRS1, PI-3 kinase และ Akt ทำให้เป็นการยากที่จะสรุปว่าความผิดปกติเกิดขึ้นเริ่มต้นที่กระบวนการใด หรือความผิดปกติที่กระบวนการใด สำคัญที่สุด จึงทำให้เชื่อว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณน่าจะเกิดขึ้นพร้อมกันหลาย ๆ ตำแหน่ง ปัจจัยที่เป็นสาเหตุของความผิดปกติในการทำงานของอินซูลิน น่าจะเป็นความผิดปกติร่วมกันระหว่าง

1. พันธุกรรม
2. ปัจจัยภายนอกหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ที่สำคัญได้แก่ glucose toxicity, obesity, lipotoxicity และ chronic inflammation

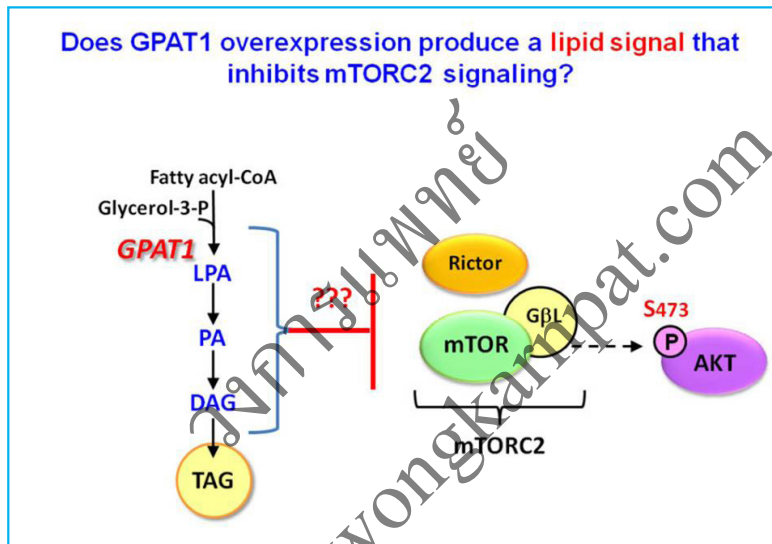
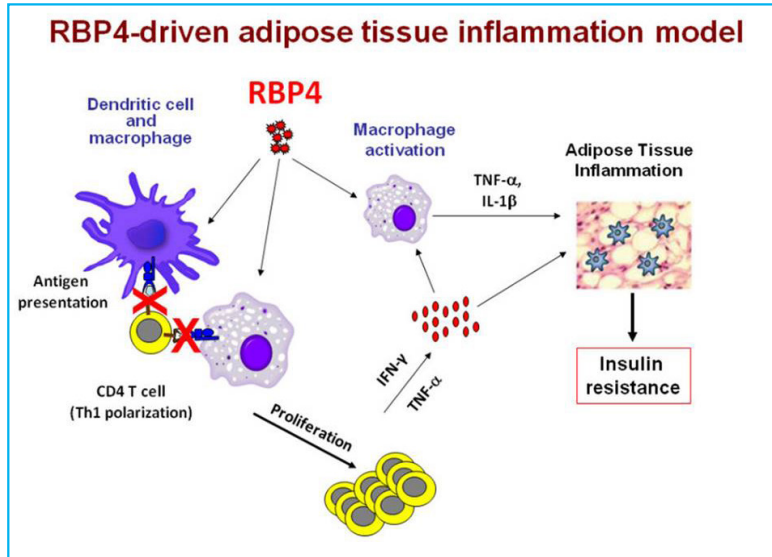
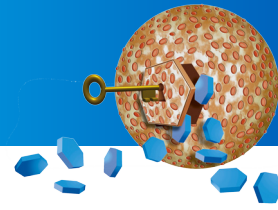


ในการประชุมของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา มีการนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินซึ่งอาจจะสามารถนำมาอธิบายถึงกลไกการเกิดโรคเบาหวาน ซึ่งความรู้เกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลินมีความก้าวหน้าไปมาก โดยอาจจะสรุปเป็นประเด็น ๆ ที่สำคัญได้ดังนี้

Role of retinol binding protein 4 in inflammation induced insulin resistance

Retinol binding protein 4 (RBP4) เริ่มเป็นที่รู้จักในบทบาทของการขนส่งวิตามินเอ จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2005 ได้มีการศึกษาพบการเพิ่มขึ้นของระดับ RBP4 ในสัตว์ทดลองและมนุษย์ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน โปรตีน RBP4 เป็นที่สนใจถึงกลไกของโปรตีน RBP4 ในการทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

การศึกษาด้วยวิธีการเพิ่มการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน RBP4 ทำให้หนูเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วยการเพิ่มปริมาณของ macrophage และเพิ่มปริมาณของ tumor necrotic factor และ IL-6 แสดงให้เห็นว่า กลไกที่โปรตีน RBP4 ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้นผ่านกระบวนการของการอักเสบภายในเนื้อเยื่อไขมัน



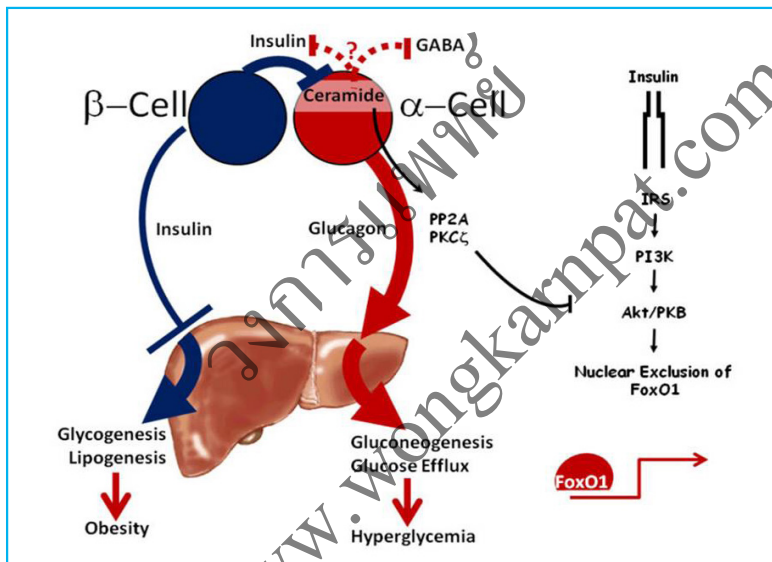
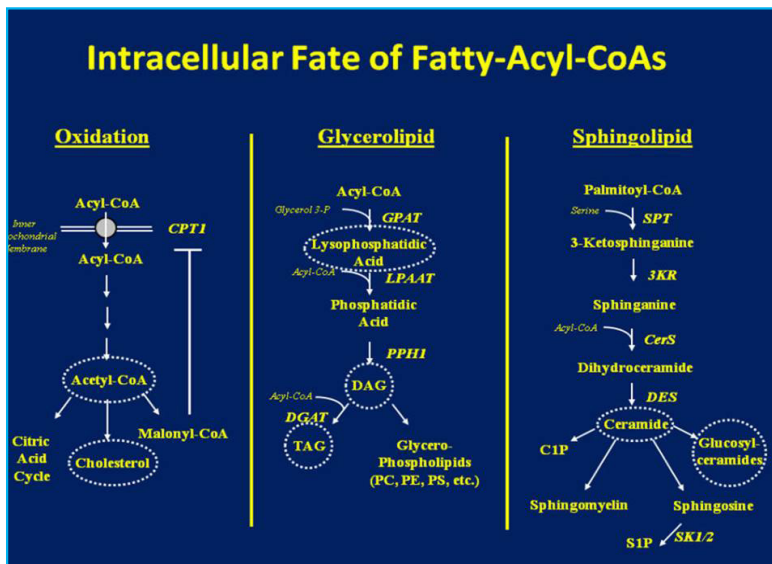
Glycerolipid and insulin resistance

Glycerolipid เป็นไขมันที่เรา รู้จักกันในชื่อของกรดไขมันและไตรกลีเซอไรด์ ซึ่งเป็นที่ทราบกันเป็นเวลานานแล้วว่า ผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินจะมีปริมาณไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ร่วมกับมีการสะสมของไตรกลีเซอไรด์ภายในเซลล์ตับและกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น เดิมเราเคยเชื่อว่ากลไกที่ไตรกลีเซอไรด์ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้นอาจเป็นผลจากเมตะบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์บางขั้นตอนใช้เอนไซม์ร่วมกับกระบวนการเมตะบอลิซึมของน้ำตาล ทำให้เกิดการรบกวนกระบวนการเมตะบอลิซึมของน้ำตาล

อย่างไรก็ตาม คำอธิบายดังกล่าวไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ได้ทั้งหมด จึงมีความเชื่อว่ากลไกที่ไตรกลีเซอไรด์ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้นน่าจะมีส่วนกลไกอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะการที่กรดไขมันหรือไตรกลีเซอไรด์อาจส่งผลกระทบโดยตรงต่อเส้นทางการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

การศึกษาด้วยวิธีการเพิ่มการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ GPAT1 ซึ่งจะเพิ่มปริมาณของ LPA, PA, DAG และ TAG ภายในเซลล์ตับ ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของโปรตีน Akt ด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟตเข้าไปในกรดอะมิโนซีรีนในตำแหน่งที่ 473 ส่งผลให้เพิ่มการสร้างน้ำตาลจากตับคล้ายกับปรากฏการณ์ที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผลการศึกษานี้ยืนยันว่าการเพิ่มขึ้นของไตรกลีเซอไรด์สามารถทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วยการยับยั้งเส้นทางการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่โปรตีน Akt โดยการเติมหมู่ฟอสเฟตเข้าไปในกรดอะมิโนซีรีนในตำแหน่งที่ 473

การศึกษาเพิ่มเติมทำให้ทราบว่า การยับยั้งการทำงานของโปรตีน Akt ของไตรกลีเซอไรด์ต้องอาศัยกลุ่มโปรตีน mTPR2



Ceramide and pancreatic alpha cell

Ceramide เป็นไขมันที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์ เป็นไขมันในกลุ่ม sphingolipid สังเคราะห์มาจาก palmitoyl-CoA และสลายตัวไปเป็น sphingosine ซึ่งมีผลกระทบต่อเมตาบอลิซึมน้อยกว่าเอนไซม์ acid ceramidase

Pancreatic alpha cell เป็นหนึ่งในหลาย ๆ เซลล์ที่ทำหน้าที่ผิดปกติ จึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสูงในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดย pancreatic alpha cell มีการหลั่งฮอร์โมนกลูคากอนมากเกินไป ไม่สมดุลกับระดับน้ำตาลในขณะนั้น

Pancreatic alpha และ beta cell มีการสื่อสารกันอยู่ตลอดเวลา เพื่อควบคุมการหลั่งอินซูลินและกลูคากอนให้เป็นไปอย่างเหมาะสม โดยอินซูลินจาก beta cell จะยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจาก alpha cell

การศึกษาด้วยการให้ ceramide เข้าไปในตับอ่อนโดยตรง ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และ pancreatic alpha cell สร้างฮอร์โมนกลูคากอนเพิ่มมากขึ้น ด้วยการยับยั้งเส้นทางการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่โปรตีน Akt

การศึกษาด้วยวิธีการเพิ่มการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ acid ceramidase ซึ่งจะลดปริมาณ ceramide ภายใน pancreatic alpha cell สามารถป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในหนูอ้วน ob/ob mice

การศึกษาทั้งสองเป็นการยืนยันซึ่งกันและกันว่า ceramide ที่สูงขึ้นภายใน pancreatic alpha cell จะยับยั้งเส้นทางการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ส่งผลให้ pancreatic alpha cell สร้างฮอร์โมนกลูคากอนมากเกินไป และส่งผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด