บทฟื้นฟูวิชาการ ■ Review Article

ความรู้ ณ ปัจจุบันเกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และแนวทางการพัฒนายาลดภาวะดื้ออินซูลิน

พัชรินทร์ สิงห์ดำ[1,3], พัชรีวัลย์ ปั้นเหน่งเพ็ชร[2,3], คัมภีร์พร บุญหล่อ[2,3*]

[1]นักศึกษาปริญญาเอก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

[2]ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

[3]กลุ่มวิจัยหัวใจและหลอดเลือด มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Update on Mechanism of Insulin Resistance and New Trend of Drug Development

Patcharin Singdam[1,3], Patchareewan Pannangpetch[2,3], Kampeebhorn Boonloh[2,3*]

[1]PhD. student, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, 40002

[2]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, 40002

[3]Cardiovascular Research Group, Khon Kaen University

Received: 24 June 2020
Accepted: 7 August 2020

อินซูลินมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมและควบคุมสมดุลพลังงานในร่างกาย หากการส่งสัญญานของอินซูลินถูกรบกวน จะนำไปสู่ภาวะที่เรียกว่า “ดื้อต่ออินซูลิน”

สารสื่อต่างๆ ที่หลั่งออกมาในช่วงที่เกิดความเครียดระดับเซลล์ เช่น สารสื่ออักเสบ กรดไขมันอิสระ ระดับน้ำตาลและอนุมูลอิสระในเลือด สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่ม kinase ได้หลายชนิด เช่น PKC บาง isoforms, JNK, PKA, mTOR, และ MAPK ซึ่งล้วนแล้วแต่จะส่งผลกระทบต่อการส่งสัญญาณของตัวรับอินซูลิน ตลอดจนโมเลกุลอื่นที่เป็นผลของสัญญาณ ดังนั้นการเข้าใจถึงกลไกการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน จึงมีความจำเป็นต่อการพัฒนาประสิทธิภาพของยาเพื่อใช้รักษาภาวะดื้อต่ออินซูลิน และโรคต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

บทความฉบับนี้ได้สรุปความรู้ ณ ปัจจุบันเกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน กลุ่มอาการหรือความผิดปกติที่เป็นผลจากการดื้อต่ออินซูลิน ตลอดจนผลตอบสนองจากการใช้ยากลุ่มใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้นมา เพื่อบรรเทาภาวะดื้อต่ออินซูลินซึ่งกำลังอยู่ระหว่างการทดลองทางคลินิกในมนุษย์

คำสำคัญ: ภาวะดื้ออินซูลิน; ความเป็นพิษจากไขมัน; ความเป็นพิษจากกลูโคส; ยาแนวใหม่

Insulin plays a crucial role in regulating the proper metabolic and energy balance. Once insulin signal transmissions are decreased, this can lead to a condition known as “insulin resistance”.

Difference mediators, such as pro-inflammatory cytokines, free fatty acids, blood glucose and ROS level can increase the activity of kinases, i.e. several Protein kinase C (PKC) isoforms, c-Jun N-terminal kinases (JNK), Protein kinase A (PKA), Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK), which affecting the signal of insulin receptors, IRS, and downstream-located effector molecules. Therefore, better understanding on the molecular mechanisms of these pathways is important for developing a more effective treatment of insulin resistance and associated diseases.

This review summarizes the current knowledge on the mechanism of insulin resistance, the diseases associated with insulin resistance and biological effects of recent agents, which are developed for increasing insulin signaling, and are currently undergoing clinical trials.

Keywords: Insulin resistance; lipotoxity; glucotoxicity; ER-stress; New trend drugs

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(6): 768-776. ● Srinagarind Med J 2020; 35(6): 768-776.

*Corresponding author : Kampeebhorn Boonloh, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University. E-mail: kampbo@kku.ac.th

บทนำ

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เป็นสภาวะที่เซลล์มีการตอบสนองต่ออินซูลินลดลง ส่งผลให้ในช่วงต้นร่างกายของผู้ป่วยพยายามปรับตัวด้วยการสร้างและหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น พยาธิกำเนิดของภาวะดื้อต่ออินซูลินมาจากหลายสาเหตุ อาทิ ความผิดปกติทางพันธุกรรม อุปนิสัยในการกิน หากร่างกายได้รับพลังงานเกินหรือมีกิจกรรมระหว่างวันน้อย มักเกิดการสะสมของไขมันผิดปกติ (lipodystrophy) จนอาจนำไปสู่การเกิดเบาหวานและโรคแทรกซ้อนอื่นๆ

1. ฤทธิ์ของอินซูลิน (Action of insulin)

อินซูลินเป็นเพปไทด์ฮอร์โมน ถูกผลิตและหลั่งจาก β-cells ของตับอ่อน มีความสำคัญในการควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกาย ตลอดจนกระบวนการแบ่งตัวและเจริญของเซลล์ ซึ่งมีวิถีการส่งสัญญาณที่สำคัญดังนี้

1.1 วิถีส่งสัญญาณการกระตุ้นของตัวรับอินซูลิน (Insulin signaling pathway)

ฤทธิ์ของอินซูลินเกิดขึ้นเมื่อมีการจับกับตัวรับอินซูลิน (insulin receptor; IR) ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ เมื่ออินซูลินจับกับ α-subunits ของตัวรับ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างแล้วเกิด autophosphorylation ที่กรดอะมิโน tyrosine ของ β-subunits จากนั้นจะเข้าจับกับโปรตีนเชื่อมต่อ (adaptor proteins) ได้แก่ insulin receptor substrate (IRS)1-6 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการถ่ายทอดสัญญาณไปยังโปรตีนหรือเอนไซม์เป้าหมายเป็นลำดับขั้นต่อเนื่องกันไปเป็นทอดๆ (intracellular signaling cascades) การส่งสัญญาณผ่านตัวรับอินซูลิน แบ่งออกได้เป็น 2 วิถีหลัก ดังนี้

1.1.1 วิถี Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) / Protein kinase B (Akt)

เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน ซึ่งเป็นวิถีหลักในการออกฤทธิ์ของอินซูลิน การกระตุ้นผ่านเอนไซม์ PI3K จะมีผลเปลี่ยน phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) ไปเป็น phosphatidylinositol (3,4,5) -triphosphate (PIP3) แล้วกระตุ้นเอนไซม์ phosphoinositide dependent kinase-1 (PDK-1) ซึ่งมีผลกระตุ้นเอนไซม์ Akt และ Protein Kinase C (PKCs) ต่อไป

เมื่อเอนไซม์ Akt ถูกกระตุ้นด้วย PDK-1 หรือ rictor-mammalian target of rapamycin-2 (mTORC2) จะมีการถ่ายทอดสัญญาณต่อไปยังโปรตีนต่าง ๆ ดังนี้ (รูปที่ 1)

I. GTPase-activating protein Akt substrate of 160 kDa (AS160): การกระตุ้น AS160 ผ่าน Akt จะทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ Glucose transporter-4 (GLUT4) ออกมายังบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ เพื่อนำกลูโคสเข้าภายในเซลล์

II. Glycogen synthase kinase 3 (GSK3): Akt จะยับยั้ง GSK3 ส่งผลกระตุ้นเอนไซม์ glycogen synthase นำไปสู่การสังเคราะห์ไกลโคเจนภายในเซลล์

III. Tuberous sclerosis proteins 2 (TSC-2), proline-rich Akt substrate 40 KDa (PRAS40): Akt จะยับยั้ง TSC-2, PRAS40 และมีผลกระตุ้น mTORC1 ทำให้เพิ่มการสังเคราะห์โปรตีน ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์ และเพิ่มการแสดงออกของยีน Srebp-1c ซึ่งมีบทบาทควบคุมการสังเคราะห์ไขมัน

IV. Forkhead box O1 (FoxO1): Akt กระตุ้น FoXO1 ส่งผลลดการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างกลูโคสได้แก่ เอนไซม์ phosphoenolpyruvate carboxylase (PEPC) และ glucose-6 phosphatase (G6Pase) จึงลดกระบวนการ gluconeogenesis[1]

V. Phosphodiesterase 3B (PDE3B): Akt กระตุ้น PDE3B และมีผลกระตุ้นเอนไซม์ hormone-sensitive lipase (HSL) ส่งผลยับยั้งการสลายไขมัน (lipolysis)

VI. BCL-2-associated death promotor (BAD) และ caspase 9: Akt ยับยั้ง BAD และ caspase-9 ส่งผลยับยั้งกระบวนการตาย และเพิ่มความสามารถในการอยู่รอดของเซลล์

1.1.2 Ras/MAP kinase pathway

เมื่ออินซูลินจับกับตัวรับจะกระตุ้น extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2) และ mitogen-activated protein kinase (MAPK) วิถีนี้มีบทบาทควบคุมการแสดงออกของยีนต่างๆ เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์ (mitogenic effect) มากกว่าการควบคุมเมแทบอลิซึม วิถีนี้จึงไม่ใช่บทบาทหลักในการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (รูปที่ 1)

1.2 วิถียับยั้งการส่งสัญญาณกระตุ้นตัวรับอินซูลิน (Negative regulations of insulin signaling)

โดยปกติร่างกายจะมีกลไกควบคุมเพื่อยับยั้งไม่ให้อินซูลินส่งสัญญาณมากเกินไป เนื่องจากอาจส่งผลให้ร่างกายเสียสมดุลควบคุมพลังงานและการเจริญของเซลล์ จนนำไปสู่การเกิดมะเร็ง (tumorigenesis) หรือความผิดปกติอย่างอื่น กระบวนการยับยั้งการส่งสัญญาณของอินซูลินมีดังนี้

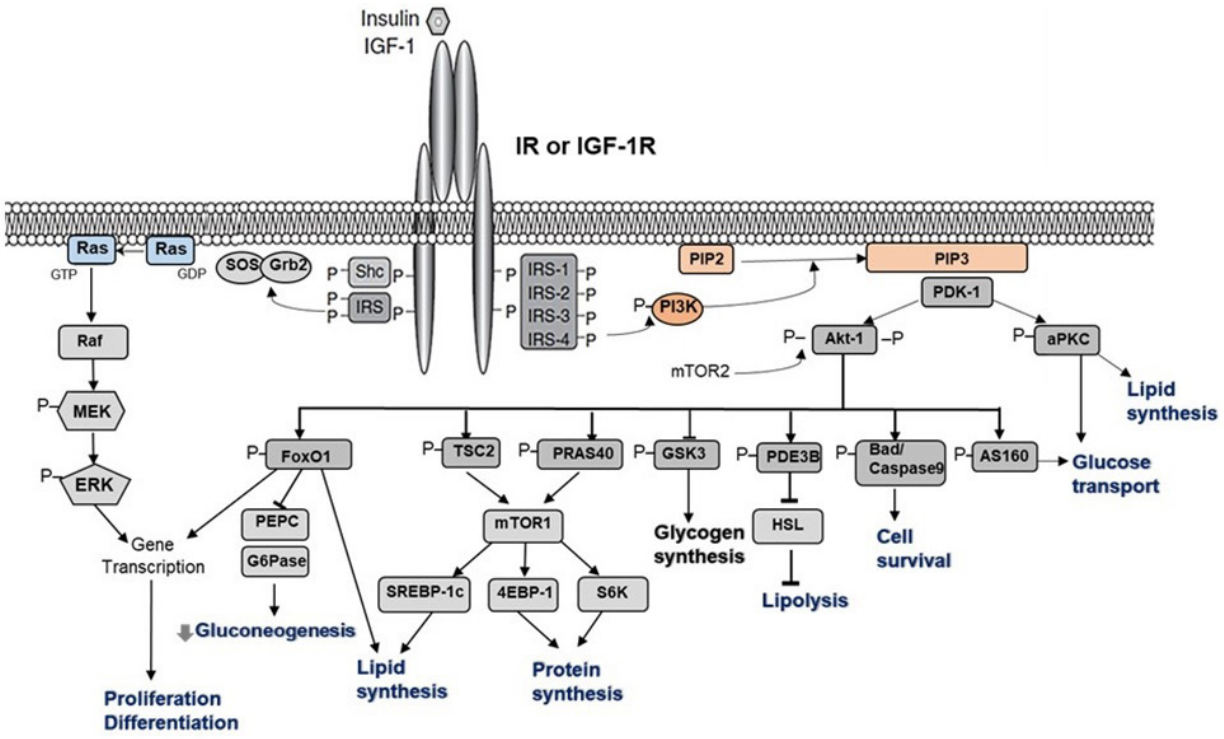
1.2.1 Serine/Threonine Phosphorylation

การเกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง serine/threonine ของ IR และ/หรือ IRS จะส่งผลยับยั้ง PI3K ซึ่งมีเอนไซม์หลายชนิดที่สามารถยับยั้งการทำงานของ IRS ดังนี้

1) เอนไซม์ c-Jun NH_2-terminal kinase (JNK) แบ่งย่อยได้เป็น JNK1-3 โดย JNK1 จะทำให้เกิด phosphorylation ที่ Ser^{307} ของ IRS-1

2) เอนไซม์ Inhibitory kappa B kinase (IKK) แบ่งย่อยได้เป็น IKKα, IKKβ และ IKKγ พบว่า IKKβ ทำให้เกิด phosphorylation แล้วเกิดการสลายของ IκBα ส่งผลให้ nuclear factor-κB (NF-κB) เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส และเพิ่มการแสดงออกของยีนที่สร้างสารสื่ออักเสบ นอกจากนี้ IKKβ ยังสามารถทำให้เกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง Ser^{307} ของ IRS-1 โดยตรงได้ด้วย

3) เอนไซม์ Protein kinase C (PKCs) แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ conventional PKC (PKCα, β, γ), novel PKC (PKCδ, θ, η, ε) และ atypical (PKC ζ, γ/ τ) พบว่า dia-



รูปที่ 1 แสดงวิถีการส่งสัญญาณการกระตุ้นของตัวรับอินซูลิน[2]

cylglycerol (DAG) จะกระตุ้น PKCθ และ PKCε ส่งผลยับยั้งโปรตีน IRS-1 โดย PKCθ จะทำให้เกิด phosphorylation ที่ Ser^{307}/Ser^{1101} ส่วน PKCε จะเกิดในตำแหน่ง Ser^{636}/Ser^{639} นอกจากนี้พบว่า ceramides สามารถกระตุ้น PKCζ และส่งผลยับยั้ง Akt โดยเกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง Ser^{34}/Thr^{34}

4) p70 ribosomal S6 kinase (S6K) โดยปกติเอนไซม์ S6K นี้ถูกกระตุ้นโดย mTORC1 ซึ่งมีบทบาทยับยั้ง IRS-1 ด้วยการเกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง $Ser^{265/270}$, $Ser^{302/307}$, $Ser^{632/636}$, และ $Ser^{1097/1101}$

5) เอนไซม์ Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) มีบทบาทยับยั้ง IRS-1 ด้วยกระบวนการ phosphorylation ที่ตำแหน่ง $Ser^{612, 632, 662, 731}$

1.2.2 การนำหมู่ฟอสเฟตออกจากโมเลกุลที่ถูกกระตุ้น (Dephosphorylation)

i. Phosphoprotein phosphatases

• Tyrosine dephosphorylation: เป็นการดึงหมู่ฟอสเฟตออกจากกรดอะมิโน tyrosine ของ IR และ/หรือ IRS-1 โดยอาศัยเอนไซม์ Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B)

• Serine/threonine dephosphorylation: พบว่า protein phosphatase 2A (PP2A) เป็นเอนไซม์สำคัญที่นำหมู่ฟอสเฟตออกจากกรดอะมิโน serine/threonine ของเอนไซม์ต่างๆ ได้แก่ Akt, PKC, S6K, ERK, cyclin dependent kinases และ IKK (รูปที่ 2)

ii. Phospholipid phosphatases

การนำหมู่ฟอสเฟตออกจากไขมัน อาศัยเอนไซม์ lipid phosphatases โดยจะเปลี่ยน PIP3 เปลี่ยนเป็น PIP2 ทำให้ลดสัญญาณการกระตุ้นจาก PI3K

1.2.3 เอนไซม์อื่น ๆ ที่ยับยั้งการส่งสัญญาณกระตุ้นตัวรับอินซูลิน

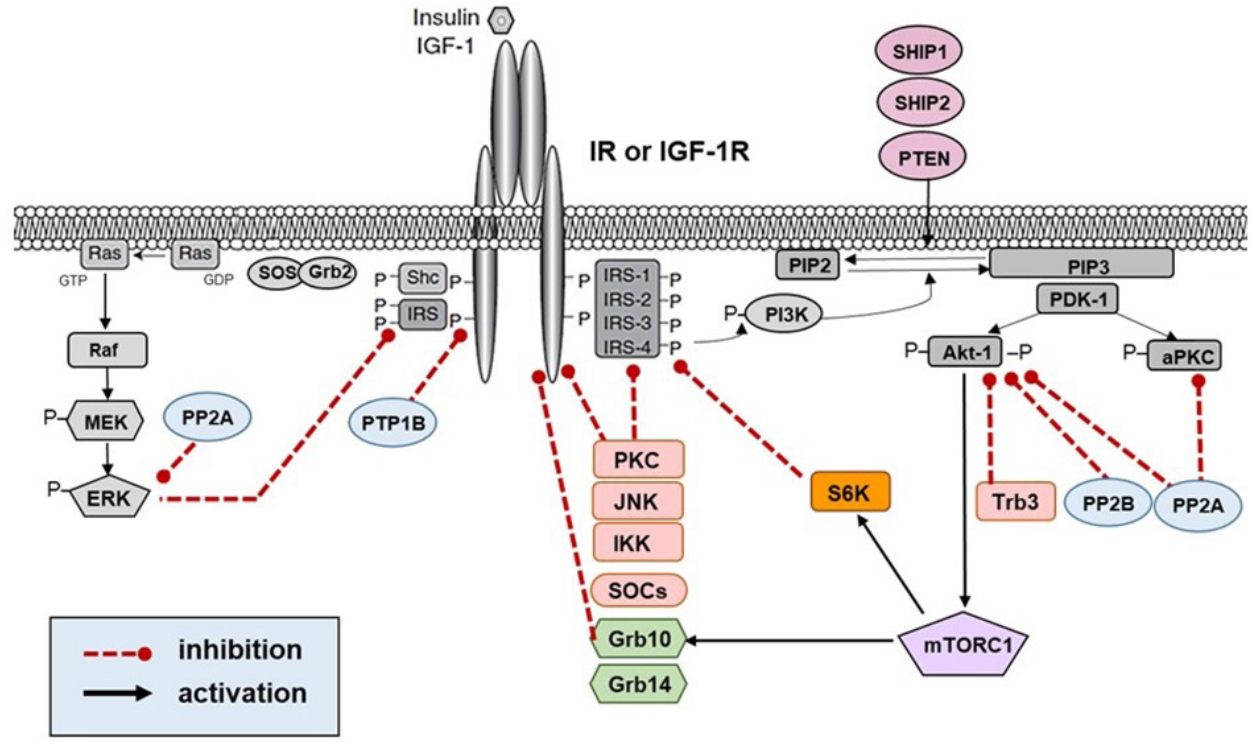
ปัจจัยอื่นที่มีผลยับยั้งการส่งสัญญานอินซูลิน ได้แก่โปรตีน Grb10 และ Grb14 ซึ่งเป็น adaptor proteins ภายในเซลล์มีบทบาทลดการทำงานของตัวรับอินซูลิน สำหรับโปรตีน suppressor of cytokine signaling (SOCS) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ยับยั้งการส่งสัญญาณของไซโตไคน์และสารกระตุ้นการเจริญเติบโต พบว่า SOCS1 และ 3 สามารถยับยั้งการส่งสัญญาณของอินซูลิน[3] โดย 1.) ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase บนตัวรับอินซูลิน 2.) จับกับตัวรับอินซูลินและยับยั้งการเกิด phosphorylation ที่กรดอะมิโน tyrosine และ 3.) ทำให้เกิดการสลายตัวของ IRS จากกระบวนการสลายโปรตีนภายในเซลล์ (proteasome degradation)[4]

2. กลไกการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Mechanism of insulin resistance)

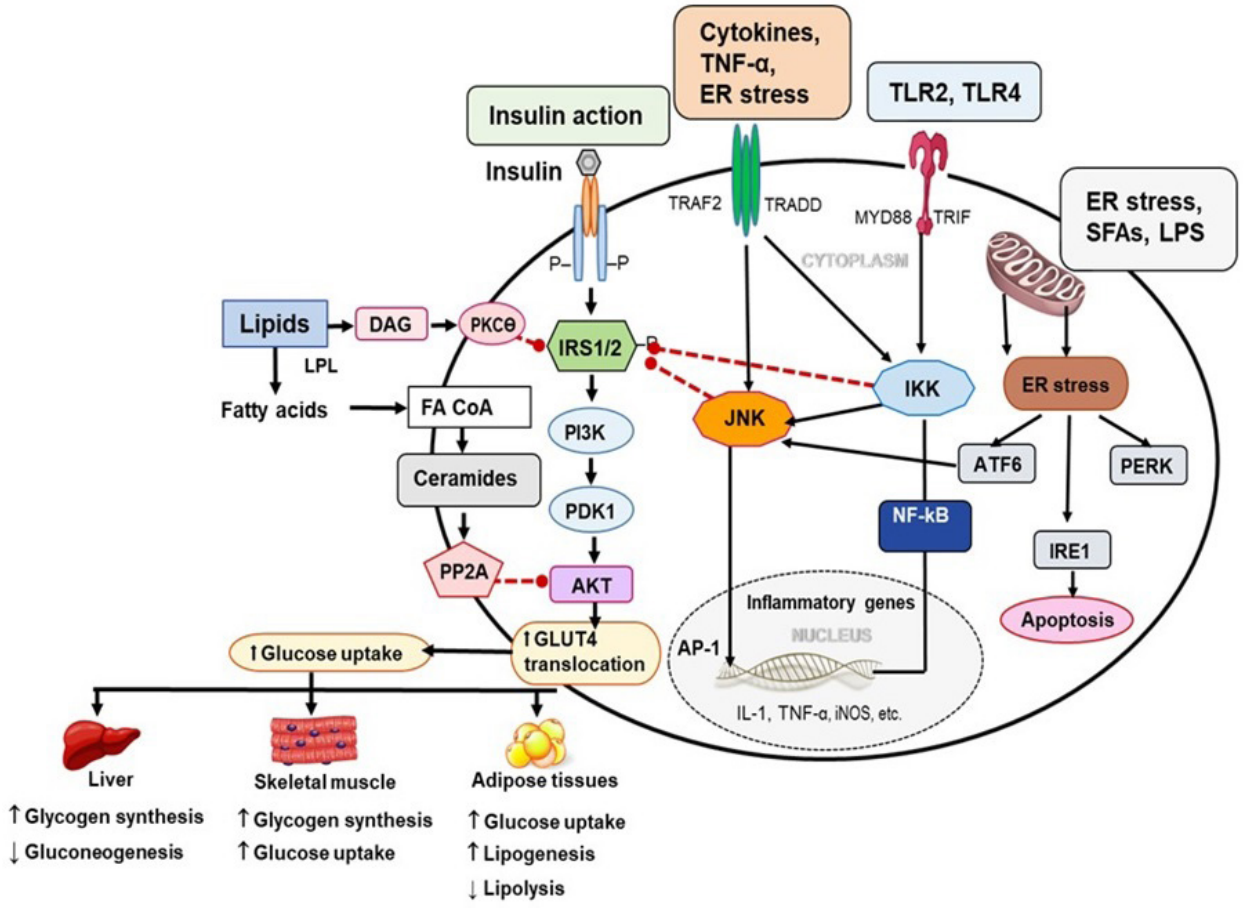
การยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านตัวรับอินซูลิน อาจมีสาเหตุได้จากหลายประการ ดังนี้ (รูปที่ 3)

2.1 การเพิ่มขึ้นของระดับกรดไขมันอิสระ

ภาวะอ้วน จะมีการสะสมของไขมันในเนื้อเยื่ออื่นที่ไม่ใช่ไขมัน (ectopic accumulation) ได้แก่ กล้ามเนื้อลาย หัวใจและตับ จนนำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ กรดไขมันอิสระที่เพิ่มขึ้น (free fatty acids; FFAs) จากการสลายไขมัน รวมถึงสารจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน เช่น long-chain fatty



รูปที่ 2 แสดงวิถีการยับยั้งการส่งสัญญาณการกระตุ้นตัวรับอินซูลิน[2]



รูปที่ 3 แสดงกลไกการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน[10]

acyl CoAs (LCFA-CoA), DAG และ ceramides จะกระตุ้นเอนไซม์ JNK, IKK, mTOR และ PKC เกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง serine และยับยั้งการทำงาน IRS-1 นอกจากนี้ LCFA-CoA ยังเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ DAG และ ceramides โดย DAG จะกระตุ้น PKCθ, PKCε และยับยั้งการทำงาน IRS-1 ส่วน ceramides นั้นจะกระตุ้น PP2A และ PKCζ ซึ่งจะมีผลยับยั้งการ Akt จนนำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลินในที่สุด[5] การเสื่อมถอยในการตอบสนองของอวัยวะเป้าหมายของอินซูลิน อันเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของระดับกรดไขมันในร่างกายดังกล่าวนี้อาจเรียกว่าเป็นภาวะ “Lipotoxicity”

2.2 การเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคส

ระดับกลูโคสในเลือดที่สูงอย่างต่อเนื่อง จะทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า “glucotoxicity” ซึ่งหมายถึงการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง และ/หรือการสูญเสียหน้าที่ของ β-cells ในตับอ่อน ตลอดจนอวัยวะเป้าหมายการออกฤทธิ์ของอินซูลิน มีการตอบสนองลดลง โดยระดับน้ำตาลที่สูงอย่างต่อเนื่องจะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผ่านกลไกต่าง ๆ ได้แก่ 1.) เมื่อระดับกลูโคสในเลือดสูงต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะนำไปสู่การเกิดปฏิกิริยาแบบ non-enzymatic glycation ได้ผลิตภัณฑ์ที่เรียกว่า advanced glycation end products ซึ่งจะกระตุ้น PKCα และการเกิด phosphorylation ที่ serine/threonine ของ IRS-1 ส่งผลยับยั้ง IRS-1[5] และ 2.) ระดับกลูโคสที่สูงในเลือดอย่างต่อเนื่องจะเข้าสู่ hexosamine pathway มากขึ้น ก่อให้เกิด O-glycosylation ยับยั้ง IRS-1 และเอนไซม์ต่างๆ ได้แก่ PI3K, Akt และ glycogen synthase ในที่สุด

2.3 การอักเสบ (Inflammation)

กรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acids; SFAs) ที่ได้รับจากอาหาร และกรดไขมันอิสระสามารถกระตุ้น toll-like receptor - 2 และ 4 (TLR2/4) และเหนี่ยวนำกระบวนการอักเสบได้โดย 1.) กระตุ้นเอนไซม์ JNK, IKK และ MAPK แล้วเกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง serine ของ IRS-1 และ 2.) กระตุ้น NF-KB หรือ AP-1 ใน macrophages มีผลเพิ่มการสังเคราะห์และหลั่งสารสื่ออักเสบ นอกจากนี้การกระตุ้น TLR-4 จะเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของยีน SOCS-3 และ PTP-1B ตลอดจนเพิ่มการแสดงออกของยีน ceramide synthase และ serine palmitoyl transferase ทำให้ ceramide ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น[6] และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินตามมา

การสะสมไขมันในเซลล์ไขมันและมีขนาดโตขึ้น (hypertrophy และ hyperplasia) จากภาวะอ้วน โดยเฉพาะในช่องท้อง อาจทำให้เกิดความเครียดในระดับเซลล์ เกิดการตายหรือมีการสลายเซลล์ไขมันได้เป็นกรดไขมันอิสระ และผลิตสารสื่ออักเสบออกมาหลายชนิด เช่น TNF-α, IL-1β, IL-6, leptin, resistin, monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) และ visfatin เป็นต้น โดย MCP-1 ที่หลั่งออกมาจะกระตุ้นให้เกิดการสะสมของ macrophage ในเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งจะยิ่งส่งเสริมให้มีการหลั่งสารสื่ออักเสบจนนำไปสู่ภาวะ chronic low-grade inflammation พบว่า TNF-α, IL-1β, และ IL-6 ยังสามารถกระตุ้นวิถี IKK/NF-αB หรือ JNK/AP-1 และกระตุ้นการสังเคราะห์สารสื่ออักเสบเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ TNF-α มีผลลดการแสดงออกของ GLUT-4 ในเซลล์กล้ามเนื้อและ PPAR-γ ในเซลล์ไขมัน ส่วน IL-1β ลดการแสดงออกของ IRS-1 สำหรับ IL-6 นั้นจะเพิ่มการแสดงออกของ SOCS-3 ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลินในที่สุด

2.4 Endoplasmic reticulum stress

Endoplasmic reticulum (ER) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการม้วนพับของโปรตีน การดัดแปลงโมเลกุลภายหลังจากการแปลรหัส (post-translational modification) การสังเคราะห์ไขมัน และการกักเก็บแคลเซียมภายในเซลล์ เป็นต้น ในภาวะที่มีความเครียดระดับเซลล์ ER อาจทำหน้าที่ผิดปกติ เช่น มีการสะสมของโปรตีนที่ไม่ม้วนพับ (unfolded protein) หรือโปรตีนที่ถูกพับผิดปกติ (misfolded protein) และมีการกักเก็บแคลเซียมภายในเซลล์ลดลง เรียกเหตุการณ์เหล่านี้ว่า “ER stress” เซลล์จะมีกลไกชดเชยเรียกว่า “Unfolding protein response (UPR)” เพื่อกระตุ้นให้มีการสลายของ unfolded protein หรือ misfolded protein ซึ่งหากกลไกชดเชยเหล่านี้ไม่สามารถทำให้ ER กลับเป็นปกติได้ จะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis[7]

กลไก UPR นี้เกี่ยวข้องกับโปรตีน 3 ชนิด ได้แก่ protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), inositol-requiring kinase/endoribonuclease 1(IRE-1) และ activating transcription factor 6 (ATF-6) ซึ่งโปรตีนทั้ง 3 ชนิดนี้มีบทบาทในการตรวจสอบการเกิด protein misfolding และป้องกันการเกิด unfolded protein การกระตุ้นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ UPR ประกอบด้วย 1.) กระตุ้น PERK ผ่าน NF-KB และ JNK 2.) กระตุ้น ATF-6 ผ่าน NF-KB 3.) IRE-1α ทำงานร่วมกับ TNF-α receptor-associated factor 2 (TRAF-2) นำไปสู่การกระตุ้น IKKβ และ JNK เกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง serine ของ IRS-1 และกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่สร้างสารสื่ออักเสบ นำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลินในที่สุด[8]

2.5 ภาวะไมโตคอนเดรียสูญเสียการทำงาน (Mitochondrial dysfunction)

เป็นภาวะที่มีจำนวนหรือการทำงานของไมโตคอนเดรียลดลง เมื่อร่างกายมีการสะสมไขมันและกรดไขมันอิสระเพิ่มขึ้น มีโอกาสที่กรดไขมันอิสระจะเข้าสู่ไมโตคอนเดรียได้มาก ส่งผลให้กระบวนการขนส่งอิเล็คตรอนในไมโตคอนเดรียเกิดมากขึ้น จนอาจเกิดการรั่วของอิเล็คตรอนและมีการสร้าง reactive oxygen species (ROS) มากขึ้น ROS นี้จะกระตุ้นเอนไซม์ IKKβ, JNK, p38 และ PKCθ และกระตุ้นการเกิด phosphorylation ที่ตำแหน่ง serine ของ IRS-1

นอกจากนี้ ROS ยังสร้างความเสียหายต่อ DNA และเกิด lipid peroxidation ซึ่งจะนำไปสู่ กระบวนการกำจัดไมโตคอนเดรียที่มีความเสียหายเหล่านั้นหรือเรียกว่า “mitophagy” เมื่อจำนวนไมโตคอนเดรียลดลง จะส่งผลให้ลดกระบวนการ β-oxidation และ citric acid cycle ทำให้มีการสะสมของไขมัน[9] และนำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลินตามมาในที่สุด

3. ภาวะดื้อต่ออินซูลินและความผิดปกติที่เกี่ยวข้อง (Insulin resistance and associated diseases)

3.1 โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes)

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นสภาวะที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงตลอดเวลา อันเป็นผลจากความบกพร่องในการส่งสัญญาณอินซูลิน โดยในช่วงแรกของการดื้อต่ออินซูลิน ร่างกายพยายามปรับตัวให้มีการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนเพิ่มขึ้น (compensatory hyperinsulinemia) แต่ก็ไม่สามารถส่งสัญญาณหรือออกฤทธิ์ได้เป็นปกติ ผู้ป่วยจึงยังคงมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ทั้งนี้สามารถจำแนกสาเหตุของการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอันเป็นผลจากภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ดังนี้ 1.) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในกล้ามเนื้อ ทำให้การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์และเก็บสะสมในรูปของไกลโคเจนลดลง 2.) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในตับ ทำให้การสร้างกลูโคสจากตับ (gluconeogenesis) เพิ่มขึ้น 3.) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้มีการสลายไขมัน (lipolysis) มีกรดไขมันอิสระในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น นำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลินในตับและกล้ามเนื้อในที่สุด 4.) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการหลั่งสารสื่อประสาท ส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มและเหนี่ยวนำการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในกล้ามเนื้อและตับ รวมถึงดื้อต่อ leptin

นอกจากนี้ยังพบสาเหตุอื่นที่ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง อาทิ การลดลงของฮอร์โมนอินครีติน ได้แก่ glucagon-like peptide และ glucose-dependent insulinotropic polypeptide รวมถึงความผิดปกติของ β-cells ในตับอ่อนทำให้การหลั่งอินซูลินลดลง หรือ ความผิดปกติของ α-cells ในตับอ่อนทำให้มีการหลั่งกลูคากอนเพิ่มขึ้น หรือ มีการดูดกลับของกลูโคสที่ไตเพิ่มขึ้น เป็นต้น

3.2 กลุ่มอาการทางเมแทบอลิก (Metabolic syndrome)

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของระบบเผาผลาญภายในร่างกาย มักมีจุดเริ่มต้นจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน มีความเสี่ยงต่อการพัฒนาไปสู่โรคแทรกซ้อน โดยเฉพาะกลุ่มโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด สามารถวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์อาการแสดงอย่างน้อย 3 ใน 5 ข้อต่อไปนี้ 1.) เส้นรอบเอว ไม่ควรเกิน 90 ซม. ในเพศผู้ชาย และ 80 ซม. ในเพศหญิงสำหรับคนเอเชีย 2.) ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารมากกว่า 100 มก./ดล. 3.) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 150 มก./ดล. 4.) ระดับ HDL ในเลือด ต่ำกว่า 40 มก./ดล. ในเพศชาย และต่ำกว่า 50 มก./ดล. ในเพศหญิง 5) ความดันโลหิตสูงกว่า 130/80 มม. ปรอท พบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลิน สามารถกระตุ้นให้ความดันโลหิตสูงผ่านการระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone โดยเพิ่มการดูดกลับของโซเดียม ส่งผลให้มีปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้น ตลอดจนทำให้หลอดเลือดหดตัว ส่งผลเพิ่มแรงต้านทานภายในหลอดเลือดส่วนปลาย

3.3 โรคไขมันสะสมในตับ (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน จะมีการเคลื่อนย้ายกรดไขมันอิสระส่งไปที่ตับมากขึ้น เกิดการสะสมในรูปไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้กรดไขมันอิสระ ยังเหนี่ยวนำการเกิดภาวะ oxidative stress หรือ lipid peroxidation ทำให้เกิดการอักเสบที่เซลล์ตับและกระตุ้น stellate cell นำไปสู่การเกิดพังผืดในตับ เกิดภาวะตับแข็ง และอาจเกิดมะเร็งตับได้ในที่สุด

3.4 กลุ่มอาการถุงน้ำรังไข่หลายใบ (Polycystic ovary syndrome หรือ PCOS)

เป็นกลุ่มอาการในเพศหญิงที่เป็นผลจากการไม่ตกไข่เรื้อรัง พยาธิกำเนิดของ PCOS เกิดขึ้นจากภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงเกิน (hyperandrogenemia) และภาวะดื้อต่ออินซูลินที่มีระดับอินซูลินในเลือดสูง ระดับฮอร์โมนแอนโดรเจนที่มากเกินในรังไข่ทำให้เกิด granulosa cell dysfunction ส่งผลให้ไม่มีการตกไข่ และเกิดถุงน้ำในรังไข่ นอกจากนี้พบว่าภาวะ compensatory hyperinsulinemia ดังที่ได้กล่าวในข้างต้น เป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิด hyperandrogenemia และเกิดกลุ่มอาการ PCOS ผ่าน 2 กลไกดังนี้ 1.) อินซูลินเสริมการกระตุ้น luteinizing hormone ช่วยกระตุ้น theca cells ภายในรังไข่ ทำให้มีการสร้างฮอร์โมนเพศชายเพิ่มขึ้น และ 2.) อินซูลิน กระตุ้นการแสดงออกของ CYP17A1 ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างฮอร์โมนเพศชาย และยังเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง androstenedione ไปเป็น testosterone

อินซูลินยังสามารถเสริมฤทธิ์ฮอร์โมน follicle stimulating hormone และเหนี่ยวนำ LH receptors ใน granulosa cells ซึ่งอาจทำให้มีการเจริญของ follicle มีมากกว่า 1 ใบและอยู่ในระยะการเจริญที่แตกต่างกันออกไป เมื่อ follicle เจริญเต็มที่และมีการกระตุ้นผ่าน LH receptor จะทำให้เกิดกระบวนการตกไข่ สำหรับร่องรอยที่เหลือจากการตกไข่จะมีการพัฒนาเป็น luteal cells (luteinization) ในขณะเดียวกันอาจมี follicle อีกบางส่วนที่ไม่ถูกกระตุ้นให้ตกไข่ จึงพบลักษณะเป็นถุงน้ำ นอกจากนี้อินซูลินในระดับสูงจะลดการสร้าง sex hormone binding globulin (SHBG) จากตับ เมื่อระดับของ SHBG ลดลง จะส่งผลให้มีฮอร์โมนเพศชายในรูปอิสระ ที่พร้อมออกฤทธิ์มากขึ้น[11]

4. ยาลดภาวะดื้อต่ออินซูลินชนิดใหม่ที่อยู่ระหว่างการพัฒนาทางคลินิก (New insulin sensitizing drug in clinical development)

ยาที่ได้รับอนุมัติให้ใช้เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินหรือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ กลุ่มยาที่เพิ่มความไวต่ออินซูลิน เช่น metformin ซึ่งยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis ผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ Adenosine

Monophosphate Kinase (AMPK) หรือ ยากลุ่ม thiazolidinediones (TZDs) ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น PPAR-Y โดยอาจให้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกอื่นได้แก่ กลุ่มยากระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เช่น sulfonylureas หรือยาที่ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนอินครีติน เช่น dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 analogs ตลอดจนกลุ่มยาที่ยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ท่อไต (SGLT-2 inhibitors) เป็นต้น อย่างไรก็ตามยาบางตัวที่มีใช้ในปัจจุบันอาจมีประสิทธิภาพการรักษาไม่เพียงพอและ อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการใช้ยา จึงได้มีการพัฒนายาใหม่ เพื่อให้มีความปลอดภัยมากขึ้น ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะกลุ่มยาใหม่ที่กำลังอยู่ในขั้นการพัฒนาทางคลินิก ดังนี้

4.1 ยายับยั้งเอนไซม์ Jun NH2-terminal kinase (JNK-inhibitors)

เอนไซม์ JNK มีความสำคัญต่อการเกิดโรคต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น โรคมะเร็ง โรคความเสื่อมของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผ่านการกระตุ้น AP-1 และสร้างสารสื่ออักเสบ รวมถึงยับยั้ง IRS-1 ด้วยกระบวนการ phosphorylation ที่กรดอะมิโน serine

BGP-15 เป็นอนุพันธ์ของ hydroxylamine ถูกพัฒนาโดยบริษัท N-gene research laboratories มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งเอนไซม์ JNK และเพิ่มระดับของ heat shock proteins (HSP-90α, HSP-72) ซึ่ง HSP-72 นี้จะมีผลยับยั้งเอนไซม์ JNK และ IKKβ จึงช่วยลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยดื้อต่ออินซูลินที่ได้รับ BGP -15 ขนาด 200 และ 400 มก./วัน เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 28 วัน จะมีความไวต่ออินซูลินดีขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก และยังมีความปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ตลอดช่วงของการรักษา ปัจจุบัน BGP-15 ยังอยู่ในช่วงการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 2 [12,13]

4.2 ยายับยั้งเอนไซม์ protein tyrosine phosphatases 1B (PTP1B-inhibitors)

PTP1B เป็นเอนไซม์ที่ยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านตัวรับอินซูลินและ IRS-1 โดยนำหมู่ฟอสเฟตออกจากกรดอะมิโน tyrosine ดังนั้นเมื่อ PTP1B ถูกยับยั้ง จึงทำให้ตัวรับอินซูลินและโปรตีน IRS อยู่ในรูปที่ทำงานได้ การศึกษาในหนูเบาหวานพบว่า PTP1B antisense oligonucleotide สามารถลดการแสดงออกของยีนที่สร้างเอนไซม์ PTP1B ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดและลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

IONIS-PTP-1B$_{Rx}$ เป็น second-generation PTP1B antisense oligonucleotides (ASO) ถูกพัฒนาโดยบริษัท Ionis Pharmaceuticals จากการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 2 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา metformin อย่างเดียว หรือ ที่ได้รับยาร่วมกับ IONIS-PTP-1B$_{Rx}$ พบว่าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือด และ leptin ลดลง แต่มีระดับ adiponectin เพิ่มขึ้น รวมถึงมีน้ำหนักตัวลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ยาค่อนข้างมีความปลอดภัย[14] มีรายงานการเกิดรอยแดงบริเวณที่ฉีด (~10% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา)

4.3 ยายับยั้งเอนไซม์ Fructose-1,6- bisphosphatase (FBPase-inhibitors)

Fructose-1,6- bisphosphatase (FBPase) เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการผลิตกลูโคสจากภายนอกหรือสังเคราะห์กลูโคสจากภายในร่างกาย

VK0612 ออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างจำเพาะต่อเอนไซม์ FBPase ปัจจุบันยาถูกพัฒนาโดยบริษัท Viking therapeutics พบว่า VK0612 สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญและค่อนข้างปลอดภัย ปัจจุบันกำลังอยู่ระหว่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี[15]

4.4 ยากระตุ้นเอนไซม์ Glucokinase ที่ตับ (liver-selective GK activators)

Glucokinase (GK) คือเอนไซม์ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา phosphorylation ของน้ำตาลกลูโคส ภายหลังจากถูกนำเข้าไปในเซลล์ ซึ่งเป็น rate-limiting step ในกระบวนการ glycolysis และ glycogen synthesis โดย GK ทำหน้าที่เสมือนเป็นตัวตรวจวัดระดับกลูโคส ซึ่งสัมพันธ์กับการหลั่งอินซูลินและกลูคากอนจากตับอ่อน นอกจากนี้ยังมีความสำคัญต่อกระบวนการสังเคราะห์ไขมัน (de novo lipogenesis) และควบคุมปริมาณไตรกลีเซอไรด์ในตับด้วย โดยปกติ GK ถูกยับยั้งโดยจับอยู่กับ GK-regulatory protein (GKRP) หากความเข้มข้นของกลูโคสในเลือดมีระดับสูงพอ จะเกิดการแยกตัวออกจาก GKRP แล้ว GK จะเคลื่อนเข้าไปในนิวเคลียส และควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน แต่ในผู้ป่วยดื้อต่ออินซูลินหรือเบาหวานชนิดที่ 2 มักมีการทำงานของเอนไซม์ GK ลดลง จึงมีการพัฒนายาเพื่อกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว

TTP399 ถูกพัฒนาโดยบริษัท vTv Therapeutics โดยยาถูกออกแบบมาเพื่อกระตุ้น GK โดยรบกวนเสถียรภาพของ GK-GKRP complex ส่งผลให้ GK สามารถเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสได้ดีขึ้น มีการศึกษาฤทธิ์ของ TTP399 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (การทดลองทางคลินิกขั้นที่ 2) พบว่าการให้ TTP399 ในขนาด 400 มก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการให้ sitaglipin ขนาด 100 มก./วัน ยาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดค่า HbA1c และระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ ช่วยเพิ่มระดับ HDL อย่างมีนัยสำคัญ โดยยาไม่มีผลเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ[16]

4.5 Selective peroxisome proliferator-activated receptor Y-modulator (sPPARYMs)

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) เป็นโปรตีนตัวรับที่อยู่ภายในนิวเคลียส ทำหน้าที่เป็น transcription factor แบ่งออกเป็น 3 ชนิดย่อย ได้แก่ PPARα, PPARY และ PPARδ พบว่าการกระตุ้น PPARY ด้วยยากลุ่ม

TZDs มีผลเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด เพิ่มการหลั่ง adiponectin และลดการหลั่งสารสื่ออักเสบจากเซลล์ไขมัน แต่เนื่องจากยาในกลุ่ม TZDs นั้นสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ต่อตัวรับ (full-agonist) ในเนื้อเยื่อเกือบทุกชนิด จึงก่ออาการไม่พึงประสงค์หลายประการ อาทิ ลดความหนาแน่นของมวลกระดูก เพราะยาสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ osteoclast และกระตุ้นการตายของ osteocyte หรือทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มเนื่องจากกระตุ้นกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ไขมัน และที่สำคัญคือเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดจากการคั่งน้ำในร่างกาย (congestive heart failure) โดยยาจะกระตุ้นการดูดกลับโซเดียมและน้ำที่บริเวณ proximal tubules และ collecting ducts ของไต เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ของยา อันเป็นผลจากการออกฤทธิ์ในลักษณะเป็น full agonist ต่อทุกเนื้อเยื่อดังที่ได้กล่าวไปนั้น จึงมีการพัฒนายาให้ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อตัวรับ PPARɣ (selective PPARɣ modulators; sPPARɣMs) โดยออกแบบให้ยามีฤทธิ์กระตุ้นได้เพียงบางส่วน (partial agonist)ในบางเนื้อเยื่อ

sPPARɣMs ออกฤทธิ์เป็น full agonist ต่อ PPARɣ ในบางเนื้อเยื่อทำให้เกิดฤทธิ์ลดภาวะดื้อต่ออินซูลินในขณะที่ออกฤทธิ์เป็น partial agonist หรือต่อต้านการตอบสนองต่อตัวรับ PPARɣ (antagonist) ในบางเนื้อเยื่อที่จะก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์[17] เช่น osteoclasts, osteoblast และ ท่อไต เป็นต้น ปัจจุบันยากลุ่ม sPPARɣMs ที่อยู่ระหว่างการพัฒนา ได้แก่ **INT131** มีลักษณะเป็น partial agonist และกำลังถูกพัฒนาโดยบริษัท InteKrin Therapeutic (อยู่ในการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 2) สำหรับ **balaglitazone** มีลักษณะเป็น partial agonist เช่นกัน ยาถูกคิดค้นโดยกลุ่มวิจัยในเครือ Rheoscience (อยู่ในช่วงการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 3)

การศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ INT131 ในขนาด 1 มก. สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ใกล้เคียงกับยา rosiglitazone ในขนาด 8 มก. โดยไม่ก่ออาการไม่พึงประสงค์เช่นกับที่พบใน rosiglitazone นอกจากนี้พบว่า INT131 มีฤทธิ์ใกล้เคียงกับยา pioglitazone ขนาด 45 มก./วัน แต่พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า[18,19]

สรุป

ความบกพร่องในการส่งสัญญาณอินซูลิน มีสาเหตุจากหลายประการ อาทิ กระบวนการอักเสบอย่างอ่อนแบบ และระดับอนุมูลอิสระในเลือดสูงอย่างเรื้อรัง การเกิด ER stress การทำงานที่ผิดปกติของไมโตคอนเดรีย ตลอดจนการมีระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดสูง ซึ่งมีความสำคัญต่อการพัฒนาให้เกิดโรคแทรกซ้อน ดังนั้นการบรรเทาภาวะดื้อต่ออินซูลินจึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาโรคเบาหวานและโรคแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง และด้วยข้อจำกัดของยารักษาเบาหวานบางกลุ่มที่มีใช้ในปัจจุบัน จึงมีการพัฒนากลุ่มยาใหม่โดยพยายามปรับลดผลข้างเคียง ตลอดจนค้นหาสารที่ออกฤทธิ์ต่อโมเลกุลเป้าหมายในการส่งสัญญาณอินซูลิน โดยอาจหวังผลใช้เป็นยาหลักหรือใช้ร่วมกับยากลุ่มเดิมที่มีอยู่เพื่อประสิทธิภาพการรักษาที่ดียิ่งขึ้น

ทั้งนี้ยากลุ่ม sPPARɣMs นับว่ามีความน่าสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากโดยปกติแล้วยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ PPAR-ɣนอกจากจะช่วยยับยั้งการสร้างสารสื่ออักเสบ ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะดื้อต่ออินซูลินแล้ว ยังช่วยปรับการหลั่ง adipokines ต่างๆ เช่น เพิ่มการหลั่ง adiponectin ซึ่งจะส่งผลเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ยาจึงมีความเหมาะสมต่อผู้ป่วยที่ดื้อต่ออินซูลินโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่มีการพัฒนาของโรคไปค่อนข้างมากแล้ว หรือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากผู้ป่วยเริ่มมีความเสื่อมถอยของ β-cells ในตับอ่อน อันเป็นผลมาจากร่างกายได้พยายามปรับตัวมาอย่างยาวนาน เมื่อร่างกายมีความเสื่อมถอยในการหลั่งอินซูลิน หากได้รับยาหรือสารที่มีฤทธิ์ช่วยเพิ่มหรือขยายสัญญาณของอินซูลิน โดยปราศจากผลข้างเคียงหรือมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด น่าจะเป็นความหวังสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

References

1. Puigserver P, Rhee J, Donovan J, Walkey CJ, Yoon JC, Oriente F, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction. Nature 2003; 423(6939): 550-5.
2. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 6(1): 1-23.
3. Boonloh K, Kukongviriyapan U, Pannangpetch P, Kongyingyoes B, Senggunprai L, Prawan A, et al. Rice bran protein hydrolysates prevented interleukin-6- and high glucose-induced insulin resistance in HepG2 cells. Food Funct. 2015; 6(2): 566-573.
4. Ronn SG, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Diabetes and suppressors of cytokine signaling proteins. Diabetes. 2007; 56(2): 541-548.
5. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. Cell. 2013; 152(4): 673-684.
6. Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, Sargent KM, Bulchand S, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. J Clin Invest. 2011; 121(5): 1858-1870.
7. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. Cell Metab. 2012; 15(5): 623-634.
8. Zhang XQ, Xu CF, Yu CH, Chen WX, Li YM. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20(7): 1768-1776.
9. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. Endocr Connect. 2015;4(1):R1-R15.

10. Sah SP, Singh B, Choudhary S, Kumar A. Animal models of insulin resistance: A review. Pharmacol Rep. 2016;68(6):1165-1177.

11. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270-284.

12. Literati-Nagy B, Kulcsar E, Literati-Nagy Z, Buday B, Peterfai E, Horvath T, et al. Improvement of insulin sensitivity by a novel drug, BGP-15, in insulin-resistant patients: a proof of concept randomized double-blind clinical trial. Horm Metab Res. 2009;41(5):374-380.

13. Literati-Nagy B, Tory K, Peitl B, Bajza A, Koranyi L, Literati-Nagy Z, et al. Improvement of insulin sensitivity by a novel drug candidate, BGP-15, in different animal studies. Metab Syndr Relat Disord. 2014;12(2):125-131.

14. Digenio A, Pham NC, Watts LM, Morgan ES, Jung SW, Baker BF, et al. Antisense Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B With IONIS-PTP-1BRx Improves Insulin Sensitivity and Reduces Weight in Overweight Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(4):807-814.

15. Kaur R, Dahiya L, Kumar M. Fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors: A new valid approach for management of type 2 diabetes mellitus. Eur J Med Chem. 2017;141:473-505.

16. Egan A, Vella A. TTP399: an investigational liver-selective glucokinase (GK) activator as a potential treatment for type 2 diabetes. Expert Opin Investig Drugs. 2019;28(9):741-747.

17. Maccari R, Del Corso A, Paoli P, Adornato I, Lori G, Balestri F, et al. An investigation on 4-thiazolidinone derivatives as dual inhibitors of aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B, in the search for potential agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. Bioorg Med Chem Lett. 2018; 28(23-24): 3712-20.

18. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annu Rev Pathol. 2018; 13: 321-350.

19. DePaoli AM, Higgins LS, Henry RR, Mantzoros C, Dunn FL, Group INTS. Can a selective PPARgamma modulator improve glycemic control in patients with type 2 diabetes with fewer side effects compared with pioglitazone? Diabetes Care. 2014;37(7): 1918-1923.

SMJ