



การสัมมนาวิชาการ หัวข้อ

ปีที่ ๓ ฉบับเดือนธันวาคม ๒๕๔๙ (หน้า ๒๑๓-๒๒๘)

เทคโนโลยีเพื่อการค้นหาตัวยา สำหรับการรักษาต่อเมื่อเป็นเบาหวานชนิดที่ ๒

ความก้าวหน้าในการค้นหารักษาระดับน้ำตาลในเลือดที่ ๒ ตอนที่ ๑ ยาเพิ่มการปลดปล่อยและการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

(Advances in Drug Discovery for Type 2 Diabetes.)

Part 1. Enhancers of Insulin Release and Action)

ภา.ดร.สาคริษ นิรัตศัย

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

รหัส 1-000-SPU-000-0610-02

จำนวน ๒.๕ หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: ๑ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๔๙

วันที่หมดอายุ: ๑ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๑

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- ทราบความก้าวหน้าในการพัฒนาและเป้าหมายที่ใช้ในการออกแบบยา.rักษาระดับน้ำตาลในเลือดที่ ๒ โดยเน้นที่ยาเพิ่มการปลดปล่อยและการออกฤทธิ์ของอินซูลิน
- ทราบไอลเเกนเดอร์ที่มีศักยภาพในการเป็นยา.rักษาระดับน้ำตาลในเลือดที่ ๒ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ในการเพิ่มการปลดปล่อยและการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ มีลักษณะของโรคที่สำคัญ คือ มีการตอบสนองต่ออินซูลิน (insulin) ผิดปกติ ทำให้ร่างกายไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ปัจจุบัน การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ค่อนข้างจำกัดอยู่ที่การรักษาด้วยอินซูลิน (insulin therapy) ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ให้โดยการรับประทาน (oral hypoglycemic drugs) ได้แก่ เมตฟอร์มิน (metformin) และยากรุ่มชัลฟอนิลูเรีย (sulfonylureas) รวมทั้งยาหยับยั้งอัลฟากลูโคสิเดส (α -glucosidase inhibitors) การรักษาโดยให้ยาร่วมกันหลายชนิดทำได้ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยยาเพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตาม ในบางครั้งพบว่าการรักษาดังกล่าวไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องพัฒนายาสำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ บทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการพัฒนาชนิดใหม่ที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ โดยมีกลไกเร่งการปลดปล่อยอินซูลิน หรือเพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ซึ่งในแต่ละกลุ่ม ยังแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยได้อีกด้วย เป้าหมายในการออกฤทธิ์

คำสำคัญ

Type 2 diabetes, drug discovery, enhancers, insulin release, insulin action

บทนำ

ทั้งในประเทศไทยพัฒนาแล้วและในประเทศไทยกำลังพัฒนา มีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) เพิ่มขึ้นทุกปี ปัจจุบันองค์กรอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) รายงานอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานว่ามีผู้ป่วยทั่วโลกสูงถึง 171 ล้านคน และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าในปี พ.ศ. 2030 ทุกปีมีผู้เสียชีวิตเนื่องมาจากการแทรกซ้อนที่เกิดจากเบาหวานประมาณ 3.2 ล้านคน หรือมีผู้เสียชีวิต 6 คนต่อนาที นอกจากนี้ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเบาหวานนับว่าค่อนข้างสูง โดยอยู่ในช่วง 2.5-15 เปอร์เซนต์ ของงบประมาณในการดูแลรักษาสุขภาพทั้งปี ทั้งนี้ขึ้นกับอุบัติการณ์และกำลังความสามารถในการรักษาในแต่ละประเทศ¹ ดังนั้น การค้นหาและพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยเพื่อรักษาโรคเบาหวานจึงได้รับความสนใจจากองค์กรต่างๆ มากมาย

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือเรียกอีกอย่างว่า เบาหวานที่ขึ้นกับปัจจัยที่ไม่ใช้อินซูลิน (noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) เบาหวานชนิดนี้มักมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วนในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ระดับของอินซูลินมักปกติหรืออาจสูงขึ้น ซึ่งอาจแสดงว่าเกิดการต้านทานต่ออินซูลิน (insulin resistance) อาการของโรคโดยทั่วไปมักไม่รุนแรง แต่ทำให้เกิดความเสื่อมสภาพของอวัยวะต่างๆ โรคเบาหวานชนิดนี้มักพบว่าเป็นกรรมพันธุ์²

บทบาทหน้าที่ของอินซูลิน

อินซูลินหลังออกมานำจากเซลล์เบتا (β -cells) ของตับอ่อน เพื่อเป็นการตอบสนองต่อระดับของกลูโคสในเลือดที่สูงขึ้น เมื่ออินซูลินจับกับตัวรับอินซูลิน (insulin receptor) แล้ว จะไปกระตุ้นตัวขนส่งกลูโคส กลัต-4 (GLUT-4 glucose transporter) โดยตัวขนส่งกลูโคสชนิดนี้จะไปแทรกตัวอยู่ที่เซลล์เมมเบรนของเซลล์ตับ เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมัน เพื่อช่วยในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ซึ่งกลไกนี้เป็นวิธีเดียวที่เซลล์ทั้งสามชนิดดังกล่าวจะนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ เซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อในสภาวะปกติจะนำกลูโคสส่วนเกินไปเก็บไว้ในรูปของกลัจเจน (glycogen) ส่วนเซลล์ไขมันจะเก็บกลูโคสส่วนเกินในรูปของกรดไขมัน (fatty acid)²

โรคเบาหวาน เกิดจากการขาดอินซูลิน ระดับของอินซูลินลดลง หรือการตอบสนองของเซลล์ต่ออินซูลินลดลง ถึงแม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดจะสูง แต่เซลล์ไม่สามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพได้ทำให้ต้องใช้พลังงานจากแหล่งสะสม โดยกลัจเจนที่ตับจะถูกเปลี่ยนกลับมาเป็นกลูโคสเพื่อนำไปใช้สร้างพลังงานให้แก่เซลล์ทั้งหมดของร่างกาย เมื่อกลัจเจนหมดไป กรณีไขมันที่สะสมในเซลล์ไขมันจะถูกใช้ในการสร้างกลูโคสเป็นแหล่งพลังงาน แต่ในกระบวนการนี้จะมีการสร้างกรดเบต้าคิโต (β -keto acids) ขึ้นด้วย กรณีไขมันมีคุณสมบัติเป็นกรด เมื่อเข้าสู่ระบบโลหิต จะทำให้เกิดสภาวะที่เรียกว่า เบต้าคิโตแอซิโดซิส (β -ketacidosis) ซึ่งเป็นอาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ กรณีไขมันมีอุบัติเหตุคัดหมู่คาร์บอนออกไซด์ลิกออก (decarboxylation) ได้เป็นคิโตโนบอดี (ketone bodies) เช่น อะซีโทอน (acetone) การพบอะซีโทอนในปัสสาวะจึงเป็นข้อหินใจยหนึ่งที่ชี้ให้เห็นถึงการเกิดภาวะคิโตแอซิโดซิส การเปลี่ยนกรดอะมิโนไปเป็นกลูโคสเกิดขึ้นได้ในเซลล์กล้ามเนื้อ แต่กระบวนการนี้มีประสิทธิภาพไม่ดี และทำให้เกิดการผลิตแอมโมเนีย (ammonia) ในปริมาณมากเข้าสู่ระบบโลหิต ซึ่งหากร่างกายไม่สามารถกำจัดได้ทันจะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกาย เมื่อกลัจเจนหมดไปจากเซลล์ตับ พบว่าจะมีการใช้หั้งกรดไขมันและกรดอะมิโนเป็นแหล่งสร้างกลูโคส ซึ่งก่อผลเสียเช่นเดียวกับที่เกิดขึ้นในเซลล์ไขมันและเซลล์กล้ามเนื้อดังที่กล่าวมา ทั้งนี้การขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับ เซลล์ไขมัน และเซลล์กล้ามเนื้อจะถูกควบคุมโดยอินซูลิน ในขณะที่เซลล์ชนิดอื่นไม่ถูกควบคุมโดยอินซูลิน²

การค้นหารักษาระบบทาร์กษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

นอกจากยาที่รักษาโรคเบาหวานที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน เช่น ยาในกลุ่มอินซูลินและอินซูลินอนาโลก (insulin analogs) ชัลฟอนิลยูเรีย (sulfonylureas) และเมตฟอร์มิน (metformin) แล้ว ยังคงมีการพัฒนารักษาระบบทาร์กษาโรคเบาหวานชนิดใหม่ๆ เพิ่มขึ้นอีกเป็นจำนวนมาก เพื่อทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น ยารักษาระบบทาร์กษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ค้น

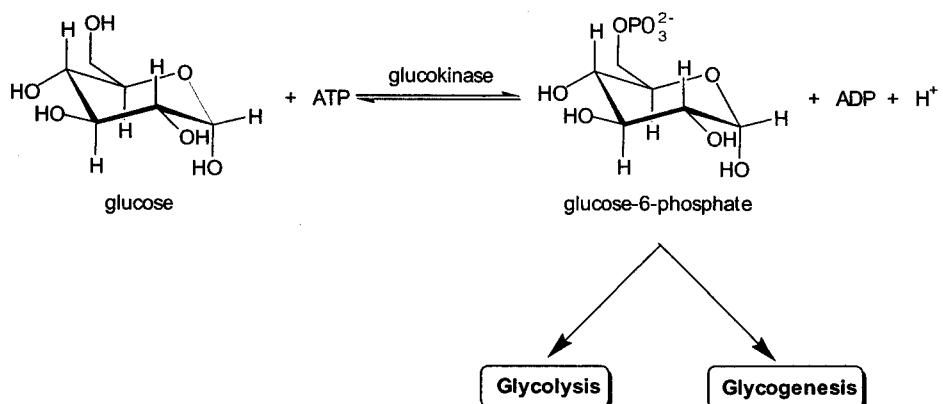
พบใหม่ สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือยาที่มีผลต่ออินซูลิน และยาที่มีผลต่อเมแทบอลิสซึมของกลูโคส ซึ่งในกลุ่มหลังนี้จะกล่าวต่อไปในบทความตอนที่ 2 สำหรับทความนี้กล่าวเฉพาะยาที่มีผลต่ออินซูลิน ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นชนิดต่างๆตามแนวทางการออกฤทธิ์ได้ดังนี้

1. สารเพิ่มการปลดปล่อยอินซูลิน (Enhancers of insulin release)

1.1 สารกระตุ้นกลูโคไคเนส (Glucokinase activators)³

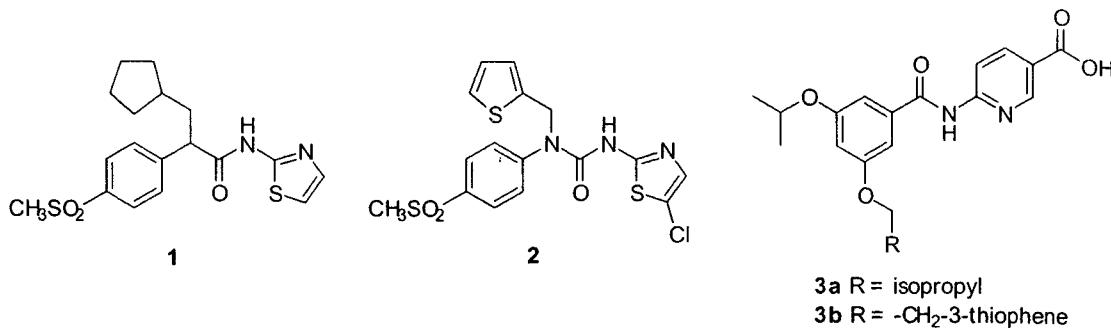
กลูโคไคเนส (glucokinase) หรือ เอ็กโซไคเนส 4 (hexokinase IV) เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งในเอกโซไคเนสที่มีทั้งหมด 4 ชนิด สามารถพับกลูโคไคเนสได้ที่ตับ เอนไซม์นี้ทำหน้าที่เติมกลุ่มฟอสเฟตให้กลูโคส ได้เป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟต (glucose-6-phosphate) ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของการกระบวนการกลั่ยโคลาลิซิส (glycolysis) และกลั่ยโคลเจเนชิส (glycogenesis) (รูปที่ 1)^{4,5} กลูโคไคเนสมีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของกลูโคสในร่างกายผ่านทางการออกฤทธิ์ที่เซลล์เบต้าที่ตับอ่อนและเซลล์ตับ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายชนิด พบว่าสารกระตุ้นกลูโคไคเนสทำให้ตับอ่อนหลังอินซูลินเพิ่มขึ้นโดยขึ้นกับระดับของกลูโคส และเพิ่มการใช้กลูโคสในตับ

แนวคิดในการออกแบบสารกระตุ้นกลูโคไคเนสมาจาก การศึกษาอาการแสดงของโรคเบาหวานชนิด MODY II (maturity onset of diabetes of the young type II) และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่มีระดับอินซูลินสูงในเด็กและทารก (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, PHHI) ซึ่งพบว่าเกิดการกลั่ยพันธุ์ของกลูโคไคเนส จากการที่กลูโคไคเนสไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ทำให้ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามปกติ จากผลกระทบคันพบดังกล่าว ทำให้เกิดแนวคิดในการค้นหาสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นกลูโคไคเนส เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2



รูปที่ 1 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนกลูโคสเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตโดยกลูโคไคเนส เป็นขั้นตอนแรกในการกระบวนการกลั่ยโคลาลิซิสและกลั่ยโคลเจเนชิส

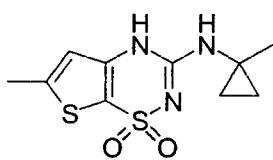
ไนเมนูซีย์ RO0281675 (1, รูปที่ 2) เป็นสารกระตุ้นกลูโคไคเนสที่แรง โดยสามารถเพิ่มฤทธิ์ของเอนไซม์ของมนุษย์ที่ได้จากเทคนิคคอมบิแนนท์ (recombinant human glucokinase) ได้โดยขึ้นกับขนาดยาที่ให้ (dose-dependent) และมีความจำเพาะต่อการจัดเรียงตัวของอะตอมในโมเลกุลในลักษณะ 3 มิติ (stereospecific) ที่ความเข้มข้น 3 มิโครโมลาร์ (μM) สารนี้เพิ่มอัตราเร็วสูงสุดในการเร่งปฏิกิริยา (V_{max}) ของเอนไซม์ประมาณ 1.5 เท่า และลดค่า K_m (ความเข้มข้นของสับสเตรตที่ทำให้อ่อนเอนไซม์มีอัตราเร็วในการเร่งปฏิกิริยาเป็นครึ่งหนึ่งของ V_{max}) สำหรับกลูโคสจาก 8.6 มิลลิโมลาร์ (mM) ไปเป็น 2.0 มิลลิโมลาร์⁶ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ (structure-activity relationship, SAR) พบว่าสาร 2, 3a และ 3b (รูปที่ 2) เป็นสารกระตุ้นกลูโคไคเนสที่คันพบในเวลาต่อมมา โดยสาร 2 สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ถึง 34 เปอร์เซ็นต์ในหนูเมียวให้ในขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัมโดยการกิน ส่วนสาร 3a และ 3b พบว่ามีฤทธิ์และคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น การละลายที่ดี³



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสารกระตุ้นกลูโคไคเนส³

1.2 สารเปิดชันแนลโพแทสเซียม (*Potassium channel openers*)³

ยาในกลุ่มชัลฟอนิลยูเรีย ที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยการปิดกั้นชันแนลโพแทสเซียมที่ไวต่อเอทีพี (ATP-sensitive potassium channels) ซึ่งต่างจากสารใหม่ที่ค้นพบ คือ NN414 (4, รูปที่ 3) สารนี้คาดว่าออกฤทธิ์โดยการเลือกเปิดชันแนลโพแทสเซียมชนิด SUR1/Kir6.2 ซึ่งพบที่เซลล์เบต้าของตับอ่อน ทำให้เซลล์เบต้าเกิดไฮเปอร์โพลาไรเซชัน (hyperpolarization) และเกิดการพักของเซลล์ผลดังกล่าวทำให้กดการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่มากเกินไปในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และปรับปรุงการตอบสนองของอินซูลินต่อระดับของกลูโคสให้ดีขึ้น ในการศึกษาฤทธิ์ของสารนี้ในหนูทดลอง เป็นเวลา 21 วัน พบร่วม>NN414 ที่ขนาดยา 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากที่อดอาหาร (fasting blood sugar) ลดลง และลดความทนทานกลูโคส (glucose tolerance) แต่เป็นที่น่าผิดหวังที่สารนี้เมื่อทำการทดลองทางคลินิกขึ้นที่ 2 พบร่วมทำให้ระดับของเอนไซม์บางชนิดของตับในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มสูงขึ้นจึงทำให้การพัฒนา yan ต้องหยุดชะงักลง

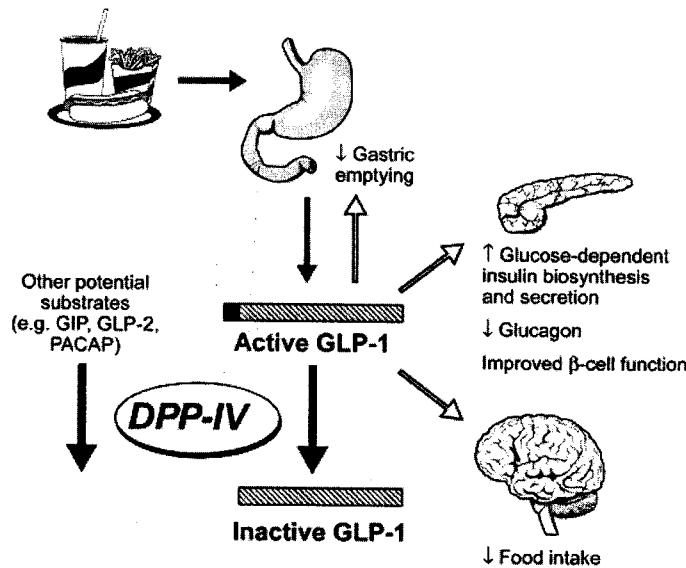


4

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของสารเปิดชันแนลโพแทสเซียม³

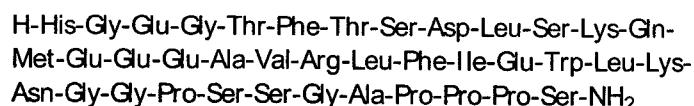
1.3 จีแอลพี-1 อะゴนิสต์ (*GLP-1 agonists*) และสารยับยั้งไดเปปทิติลเปปทิเดส 4 (*dipeptidyl peptidase IV inhibitors*)^{3,8-10}

เปปป์ไทด์ที่คล้ายกับกลูคากอน-1 (glucagon-like peptide-1) หรือ จีแอลพี-1 (GLP-1) เป็นเปปป์ไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 36 ตัว ซึ่งหลังออกมานาจากทางเดินอาหาร เพื่อตอบสนองต่อสารอาหาร โดยมีผลควบคุมระดับน้ำตาลโดยเพิ่มการหลั่งของอินซูลิน ลดระดับของกลูคากอน ลดอัตราเร็วของการทำให้กระเพาะอาหารว่าง และลดความอยากอาหาร (รูปที่ 4)^{3,8} จีแอลพี-1 ถูกย่อยสลายได้อย่างรวดเร็วโดยเอนโดเปปทิเดสที่ชื่อว่า “ไดเปปทิติลเปปทิเดส 4 (dipeptidyl peptidase IV) หรือ ดีพีพี-4 (DPP-IV) ซึ่งตัดไดเปปป์ไทด์ที่ปลายด้านอะมิโน (N-terminal) ของจีแอลพี-1 ออก มีผลให้เปปป์ไทด์นี้มีค่ารึ่งชีวิตสั้น แนวทางการออกแบบยาที่ไปเพิ่มฤทธิ์ของจีแอลพี-1 คือ การคั้นหานาลอกของจีแอลพี-1 ที่มีความคงตัว และการใช้สารยับยั้งดีพีพี-4 ซึ่งช่วยชะลอการถูกทำลายของจีแอลพี-1³



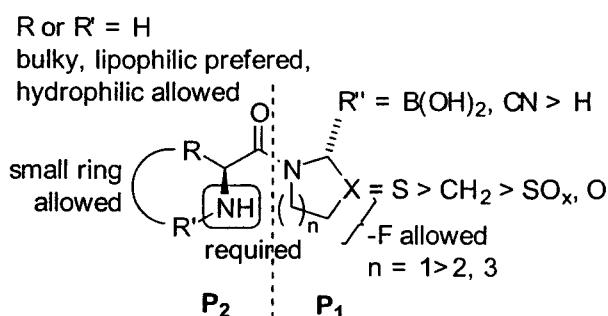
รูปที่ 4 บทบาทและหน้าที่จีแอลพี-1 (GLP-1) และการควบคุมสมดุลของกลูโคสโดยดีพีพี-4 (DPP-IV) ผ่านทางการทำให้จีแอลพี-1หมดฤทธิ์⁸

เอกเซนาไทด์ (exenatide, 5) เป็นอนาโลกของจีแอลพี-1 ซึ่งมีฤทธิ์รักษาเบาหวาน เนื่องจากยานิดนี้เป็นเปปไทด์ซึ่งถูกทำลายได้ง่ายจึงมีรูปแบบยาเป็นยาฉีด เอกเซนาไทด์คือสารเอกเซนдин-4 (exendin-4) ที่ได้จากการสังเคราะห์ เอกเซนдин-4 เป็นออร์โนนที่พบได้ในน้ำลายของไกلامอนสเตอร์ (Gila monster) ซึ่งเป็นสัตว์เลื้อยคลานชนิดหนึ่งที่พับในรูรากทางตะวันตกเฉียงใต้ของประเทศสหรัฐอเมริกา¹¹ สารนี้มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับจีแอลพี-1ของมนุษย์ เอกเซนาไทด์เป็นอะโภนิสต์ที่แรงต่อตัวรับจีแอลพี-1 ของอกรุทธิ์นาน มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเดือนหลังรับประทานอาหารและลดความเข้มข้นของกลูโคกอนอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งลดอัตราเร็วในการทำให้กระเพาะอาหารว่าง¹² ปัจจุบันยานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศไทยให้ใช้เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 อนาโลกของจีแอลพี-1 อีก 3 ชนิดคือ ไลราเกตไทด์ (liraglutide, NN-2211), BIM-51077 และ CJC-1131 กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก CJC-1131 เป็นアナโลกของจีแอลพี-1 ต่อควบกับกลุ่มมาลิไมด์ (malimide) ซึ่งໄวด์ต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมี โดยไปจับกับอัลบูมินในน้ำเลือด (plasma albumin) ด้วยพันธะโควาเลนท์ ทำให้ยาไม้อ讶ในระบบไหลเวียนโลหิตนานถึง 2 สัปดาห์ CJC-1131 ที่จับกับอัลบูมินนี้ถึงแม้ว่ามีสัมพรรคภาพ (affinity) ในการจับต่อตัวรับจีแอลพี-1ลดลง แต่ยังสามารถจับและกระตุ้นตัวรับเพื่อให้อกรุทธิ์ได้



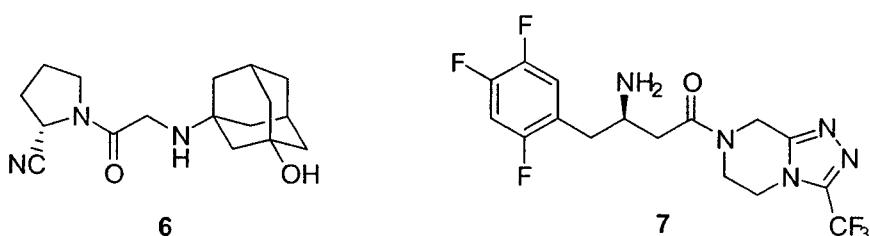
รูปที่ 5 ลำดับการอะมิโนของเอกเซนาไทด์ซึ่งเป็นจีแอลพี-1อะโภนิสต์³

การพัฒนาสารยับยั้งดีพีพี-4 อาศัยคุณสมบัติความจำเพาะเจาะจงต่อสับสเทรอตของดีพีพี-4 มาใช้^{9,10} พนว่าดีพีพี-4 ชอบจับและตัดสายเปปไทด์ที่มีโปรดีน (proline) ออยู่ที่ตำแหน่ง P₁ หรืออามีโน酛ีน (alanine) ที่ตำแหน่งนี้ก็ได้ ดังที่พบในจีแอลพี-1 จากความจำเพาะเจาะจงต่อโครงสร้างของสับสเทรอตของดีพีพี-4 ดังกล่าวจึงใช้ส่วนของโครงสร้างนี้มาเป็นจุดเริ่มต้นในการออกแบบสารยับยั้งดีพีพี-4 สารยับยั้งส่วนใหญ่เป็นอนุพันธ์ของอะมิโนเอซิล พย์โรลิดีน (α -aminoacylpyrrolidine) ซึ่งส่วนนี้จะเกี่ยบเคียงได้กับส่วนหนึ่งของโปรดีนและพันธะเอมีเด (amide bond) ของสายเปปไทด์ (รูปที่ 6) สารยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงมากมีกลุ่มอิเลคโทรไฟล์ (electrophile) เช่น กลุ่มไซยาโน (cyano group, -CN) ที่ตำแหน่งที่ 2 ของวงแหวนพย์โรลิดีน ซึ่งไปจับกับเซอรีน (serine) ของเอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่ในการตัดสายเปปไทด์ กลุ่มอะมิโนที่เป็นด่างที่ตำแหน่ง P₂ เป็นกลุ่มที่จำเป็นอย่างยิ่งในการออกฤทธิ์ยับยั้งดีพีพี-4 กลุ่มแทนที่ที่ตำแหน่ง P₂ มักเป็นกลุ่มที่ใหญ่และชอบไขมัน (lipophilic) ซึ่งอาจมีกลุ่มฟังก์ชันที่มีข้าว (polar functionality) แทนที่อยู่ได้ ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ สามารถสรุปได้ดังรูปที่ 6⁸



รูปที่ 6 โครงสร้างของสารยับยั้งดีพีพี-4 และส่วนต่างๆ ที่สำคัญในการออกฤทธิ์⁸

สารยับยั้งดีพีพี-4 ที่ได้รับการพัฒนาเป็นยารับประทาน ได้แก่ วิลดาเกลิปทิน (vildagliptin, NVP-LAF237, 6, รูปที่ 7) ซึ่งมีฤทธิ์เพิ่มระดับของจีแอลพี-1 และลดความทนทานกลูโคสในสัตว์ฟันแทะ การให้ยาในระยะยาวไม่มีผลทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นในหมูและมีผลชะลอการทำให้กระเพาะอาหารว่างในลิงและมนุษย์ และเมื่อให้ยาในขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พนว่าทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างไรก็ตามยานี้ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปในแง่ของความจำเพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์ ความคงทนของผลการออกฤทธิ์ และผลเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น¹³ สารยับยั้งดีพีพี-4 อีกชนิดหนึ่งซึ่งอยู่ในระหว่างการทดลองทางคลินิกขั้นที่ 3 คือ ซิตาเกลิปทิน (sitagliptin, MK-431, 7, รูปที่ 7) พนว่าสารนี้สามารถยับยั้งดีพีพี-4 โดยมีค่าความเข้มข้นที่ใช้ในการยับยั้งเอนไซม์ครึ่งหนึ่ง (IC₅₀) เท่ากับ 18 นาโนโมลาร์ มีความเลือกจับต่อเอนไซม์ที่ดีและให้ค่าซึ่งสมมูลสูงเมื่อเทียบโดยการรับประทาน และยังมีประสิทธิภาพสูงในแบบจำลองสัตว์ทดลองหลายชนิด¹⁴ ปัจจุบันยังมีการพัฒนายาซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งดีพีพี-4 อีกหลายชนิดในการทดสอบทางคลินิก



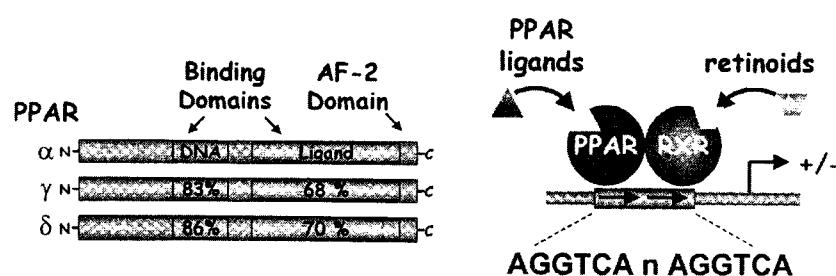
รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งดีพีพี-4

2. สารเพิ่มฤทธิ์ของอินซูลิน (Enhancers of insulin action)

2.1 ไอลแกนด์สำหรับตัวรับที่ถูกกระตุ้นด้วยเปอรอกซิโซม-โปรดลิไฟโอเรเตอร์ (Ligands for peroxisome-proliferator activated receptors, PPAR)^{3,15}

เปอรอกซิโซม (peroxisome) เป็นอวัยวะเซลล์ที่มีเมมเบรนชั้นเดียวในชั้นโทพลาสซึม (cytoplasmic single-membrane organelle) พบได้ในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด ยกเว้นเม็ดเลือดแดง เปอรอกซิโซมทำหน้าที่ทำให้เกิดเปอรอกซิเดชัน (peroxidation) ผ่านทางเอนไซม์ออกซิเดส (oxidase enzymes) โดยไปเมแทบูลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) ได้ อวัยวะเซลล์เหล่านี้พร้อมที่จะเพิ่มจำนวนได้ทันทีเมื่อสัมผัสกับสารที่เรียกว่า เปอรอกซิโซม-โปรดลิไฟโอเรเตอร์ (peroxisome-proliferators) ปัจจุบันพบว่ามีสารเคมีกลุ่มนี้มากกว่า 70 ชนิด ได้แก่ ยาลดไขมัน ตัวทำละลาย ยาฆ่าเชื้อพืช สารอาหาร และชีวะในบางชนิด เป็นต้น สารเหล่านี้อาจจัดเป็นสารก่อมะเร็งชนิดไม่มีผลต่อการทำลายดีเอ็นเอโดยตรง แต่มีผลต่อการแสดงออกของยีน (nongenotoxic carcinogens) โดยปกติไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เกิดขึ้นจะถูกทำลายโดยคatalases (catalases) ในเปอรอกซิโซม แต่ถ้าหลุดรอดออกไปจากเปอรอกซิโซมได้ ออกซิเจนราดิคอล (oxygen radicals) จะทำให้เกิดเปอรอกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) และการทำลายของเมมเบรนในที่สุด¹⁶

ตัวรับที่ถูกกระตุ้นด้วยเปอรอกซิโซม-โปรดลิไฟโอเรเตอร์ (peroxisome-proliferator activated receptors) หรือ มีชื่อย่อว่า พีพาร์ (PPAR) จัดเป็นตัวรับที่อยู่ในตระกูลตัวรับที่อยู่ในนิวเคลียส (nuclear receptors) ตัวรับชนิดนี้เมื่อถูกกระตุ้นโดยเปอรอกซิโซม-โปรดลิไฟโอเรเตอร์ จะทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีน พีพาร์แบ่งออกเป็น 3 ชนิด คือ พีพาร์-อัลฟ่า (PPAR- α) พีพาร์-เบต้า (PPAR- β) และพีพาร์-แกรมมา (PPAR- γ) (รูปที่ 8) ตัวรับประกอบด้วย 3 โดเมน กล่าวคือ (1) โดเมนที่จับกับไอลแกนด์ (ligand-binding domain, LBD) อยู่ที่ด้านปลายคาร์บอฟิลิก (C-terminal), (2) โดเมนด้านปลายอะมิโน (N-terminal domain) และ (3) โดเมนที่จับกับดีเอ็นเอ (DNA-binding domain) พีพาร์เมื่อจับกับไอลแกนด์แล้วจะจับกับตัวรับกรดเรตินอยด์ (9-cis-retinoic acid receptor) หรืออาร์-เอกซ์อาร์ (RXR) เกิดเป็นเยเทอโรไดเมอร์ (heterodimer) โดเมนที่จับกับดีเอ็นเอของตัวรับทั้งสองสามารถจับกับลำดับของดีเอ็นเอ หรือเรียกว่าองค์ประกอบตอบสนอง (responsive element) ที่จำเพาะเจาะจง คือ ลำดับ AGGTCA ที่ซ้ำกันและห่างกัน 1 นิวคลีอิโ Ikotide (nucleotide) หรือ AGGTCA n AGGTCA และเมื่อยีนเข้ามายังจุดที่จับกับดีเอ็นเอแล้วจะทำให้เกิดการถอดรหัส (transcription) ของยีนเป้าหมายที่ดาวน์สตรีม (downstream)¹⁵

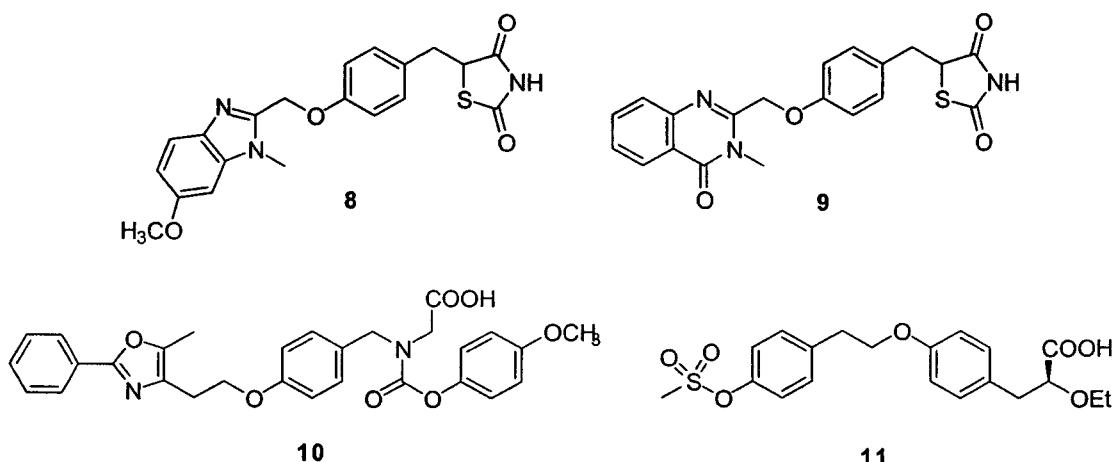


รูปที่ 8 โครงสร้างและการทำงานของพีพาร์ ชั้นนอก แสดงโครงสร้างของพีพาร์ชนิดต่างๆ และโดเมนที่เป็นองค์ประกอบตัวเลขเป็นเบอร์เซนต์แสดงโภคโลยีของลำดับกรดอะมิโนเทียบกับพีพาร์-อัลฟ่า ชั้นใน การทำงานของพีพาร์ร่วมกับอาร์-เอกซ์อาร์ ในการควบคุมการแสดงออกของยีน¹⁵

พีพาร์แกมมา จัดเป็นเป้าหมายสำหรับการออกแบบยาต้านไขมันชนิดที่ 2 ไลแกนด์ที่พบตามธรรมชาติ สำหรับตัวรับนี้คือสารกลุ่มไฮโคไซโนอิด (eicosanoids) และเมแทบูลอไลท์ของมัน เช่น พรอสตาแกลนдин เจ2 (prostaglandin J₂) ซึ่งจัดเป็นอะโภโนสต์ที่มีฤทธิ์อ่อน โดยมีค่าความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์ครึ่งหนึ่งของฤทธิ์สูงสุด (EC₅₀) ในระดับ นาโนโมลาร์ พีพาร์แกมมาทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับสมดุลของกลูโคสและไขมันในร่างกาย โดยพีพาร์แกมมาอะโภโนสต์ทำให้เกิดการกระตุ้นยืนที่ควบคุมการสร้างตัวขันส่งกลูโคส กลัต-4 ในกล้ามเนื้อ ตับ และไขมัน เป็นผลให้มีตัวขันส่งกลูโคสเพิ่มขึ้น ซึ่งไปลดภาวะการมีอินซูลินในเลือดสูง (hyperinsulinemia) โดยเพิ่มการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ลดการผลิตกลูโคสในเซลล์ และเพิ่มความไวต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อที่ดื้อต่ออินซูลิน โดยไม่เพิ่มปริมาณ การหลั่งของอินซูลิน ยาในกลุ่มนี้อาจเรียกว่าเป็นยาเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitizers)¹⁵ อะโภโนสต์ต่อพีพาร์แกมมามักมีกลุ่มไฮโซลิดีนไดโอน (thiazolidinediones, TZDs) ออยู่ในโครงสร้าง ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นการดและเป็นส่วนสำคัญในการจับตัวรับ นอกเหนือจากยาที่ได้ออกจำหน่ายในปัจจุบัน ซึ่งได้แก่ ซิกลิตาโซน (ciglitazone) โทรกลิตาโซน (troglitazone) พิโอกลิตาโซน (pioglitazone) และโรสิกลิตาโซน (rosiglitazone) และ ยาในกลุ่มนี้ที่อยู่ในระหว่างการพัฒนาได้แก่ บาลากลิตาโซน (balaglitazone, 8, รูปที่ 9) และริวอกลิตาโซน (rivoglitzzone, 9, รูปที่ 9) เป็นต้น³

อะโภโนสต์ต่อพีพาร์แกมมา ช่วยส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์ไขมัน (adipocyte differentiation) เป็นผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เพื่อเป็นการลดอาการข้างเคียงนี้ จึงมีการพัฒนายาที่เป็นสารกระตุ้นร่วม (co-activator) ซึ่งออกฤทธิ์ต่อหง้าพีพาร์อัลฟ่าและแกมมา ทำให้มีการเผาผลาญพลังงานผ่านทางออกซิเดชันของกรดไขมัน (fatty acid oxidation) และเพิ่มความไวต่ออินซูลิน จากโครงสร้างของยาในกลุ่มนี้จะมีการเปลี่ยนมาใช้กรดคาร์บอคีลิก (carboxylic acids) แทนกลุ่มไฮโซลิดีนไดโอนเดิม ซึ่งเมื่อจับตัวรับแล้วจะทำให้เกิดการกระตุ้นหง้าพีพาร์แกมมาและพีพาร์อัลฟ่า ในขณะที่สารกลุ่มไฮโซลิดีนไดโอนไม่สามารถทำได้ ยาในกลุ่มกระตุ้นหง้าพีพาร์อัลฟ่า/แกมมาร่วมกันนี้ได้แก่ มิวราลิตาซาร์ (muraglitazar, 10, รูปที่ 9) และ เทสาลิตาซาร์ (tesagliitazar, 11, รูปที่ 9)^{3,15}

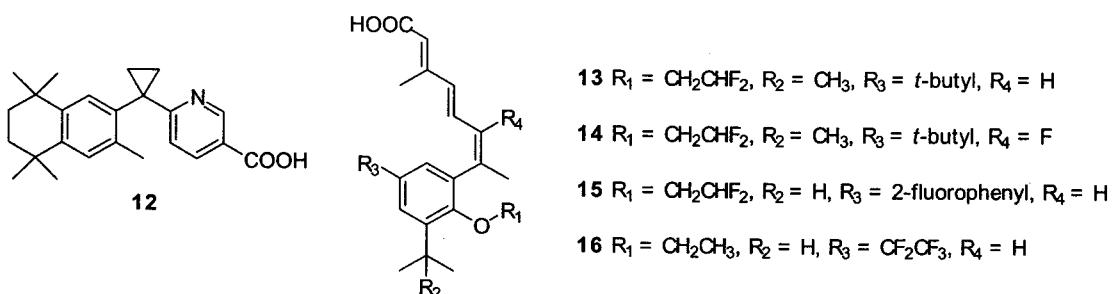
จากการค้นพบว่าอะโภโนสต์ต่อพีพาร์หลายชนิดก่อให้เกิดมะเร็งในหนู องค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้มีการประเมินการก่อมะเร็งของยาในกลุ่มนี้เป็นเวลา 2 ปีก่อนที่จะให้ยาแก่ผู้ป่วยนานเกินกว่า 6 เดือน จึงทำให้การศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้เป็นไปค่อนข้างช้า¹⁷



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของกลุ่มพีพาร์อะโภโนสต์³

2.2 สารควบคุมตัวรับเรทินอยด์เอ็กซ์ (Retinoid X receptor modulators)³

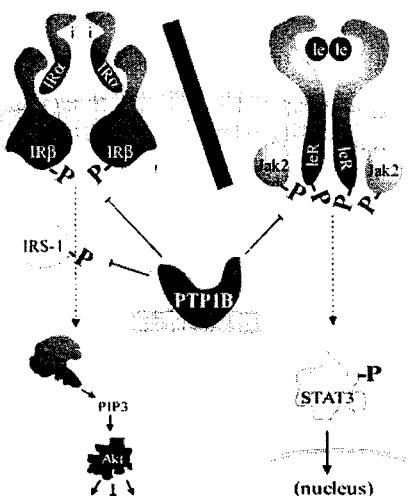
ตัวรับเรทินอยด์เอ็กซ์ (retinoid X receptor) หรือ อาร์เอ็กซ์อาร์ (RXR) จะเป็นตัวรับในนิวเคลียสที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นยืนหลายชนิด ตัวรับนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับในนิวเคลียสชนิดอื่น เช่น พิพาร์ และแอลเอกซ์อาร์ (LXR, liver X receptor) เกิดเป็นເຊເທໂຣໄດມേອർ โดยต้องมีไลแกนด์ที่จับกับอาร์เอ็กซ์อาร์อยู่ด้วย สารควบคุมอาร์เอ็กซ์อาร์ที่มีฤทธิ์แรง คือ LG100268 (12, รูปที่ 10) มีผลกระตุ้น อาร์เอ็กซ์อาร์:พิพาร์ เอເທໂຣໄດມേອർ ได้อย่างมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ โรสิกลิตาโซน (rosiglitazone) ซึ่งเป็นอะโนนิสต์ต่อพิพาร์แคมมา ในการทดสอบนอกสิ่งมีชีวิต (*in vitro*) นอกจากนี้ ยาชนิดนี้ยังมีผลให้ลดความทนกรูโคสในเหงื่อและจำกัดการเพิ่มน้ำหนักตัวได้ในการศึกษาเปรียบเทียบกับโรสิกลิตาโซน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม เมื่อเทียบในขนาด 10 หรือ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในเหงื่อ จะทำให้ระดับของไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ลงขึ้นหลังจากให้ยา 2 ชั่วโมง และทำให้ระดับของ ทีເອສເອຊ (TSH, thyroid stimulating hormone) ต่ำลงหลังจากให้ยา 24 ชั่วโมง จากฤทธิ์ไม่เพียงประสงค์ดังกล่าว จึงได้มีการปรับปรุงโครงสร้างโมเลกุลของสารได้เป็น LG101506 (13, รูปที่ 10) สารนี้เป็นอะโนนิสต์บางส่วน (partial agonist) ที่มีความเลือกจับ (selective) ต่ออาร์เอ็กซ์อาร์:พิพาร์ เอເທໂຣໄດມേອർ สารนี้ไม่ทำให้ระดับของไตรกลีเซอไรด์เพิ่งสูงขึ้นและไม่มีผลต่อระดับของทีເອສເອຊ ในขณะที่เพิ่มความไวต่ออินซูลินได้โดยไม่มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนักตัว¹⁸ แต่สารนี้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่ดี ทำให้ต้องมีการปรับปรุงโครงสร้างต่อไปซึ่งได้เป็นสาร 14, 15 และ 16 (รูปที่ 10) ซึ่งเมื่อให้โดยการกินมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังแสดงจากค่า AUC, T_{max} และ C_{max} ที่ดีกว่าสาร 13³



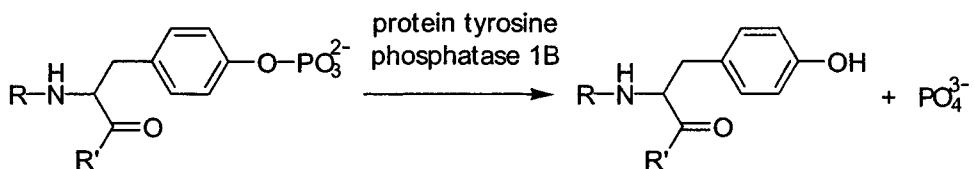
รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของสารควบคุมตัวรับเรทินอยด์เอ็กซ์³

2.3 สารยับยั้งโปรตีนทัยโรซีนฟอสฟาเทส 1บี (Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors)^{3,19,20}

โปรตีนทัยโรซีนฟอสฟาเทส 1บี (protein tyrosine phosphatase 1B) หรือ พีทีพี1บี (PTP1B) ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของตัวรับอินซูลิน (insulin receptor) และสับสเทρตของตัวรับอินซูลิน-1 (insulin receptor substrate-1) หรือไออาร์ເອສ-1 (IRS-1) (รูปที่ 11)¹⁹ โดยการตัดกลุ่มฟอสเฟตออกจากฟอสโฟทัยโรซีน (phosphotyrosine) ที่อยู่บนตัวรับอินซูลินและไออาร์ເອສ-1 (รูปที่ 12)²⁰ ในการทำงานปกติ เมื่อตัวรับอินซูลินถูกกระตุ้น หน่วยย่อยเบต้า ของตัวรับอินซูลิน (insuline receptor β subunit) ซึ่งมีกรดอะมิโนทัยโรซีนเป็นส่วนประกอบจะถูกเติมฟอสเฟตโดยอาคัพเอนไซม์ทัยโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) ซึ่งเอนไซมนี้เป็นส่วนหนึ่งของตัวรับอินซูลินเอง ได้เป็นฟอสโฟทัยโรซีน ทำให้ตัวรับอินซูลินอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ กระบวนการนี้เรียกว่าออโตฟอสฟอร์เลชัน (autophosphorylation) ไออาร์ເອສ-1 ที่พบได้ในชั้นโพลัสซึม (cytoplasm) ซึ่งเป็นสับสเทρตหนึ่งของทัยโรซีนไคเนสที่อยู่บนตัวรับอินซูลิน ไออาร์ເອສ-1 จะถูกกระตุ้นเมื่อถูกเติมกลุ่มฟอสเฟตเข้าไปที่ทัยโรซีนเช่นกัน ซึ่งเมื่อยู่ในรูปฟอสโฟทัยโรซีนแล้วสามารถทำงานได้โดยกระตุ้นฟอสฟาทิดิලიโนซิทอล 3-ไคเนส (phosphatidyl-inositol 3-kinase) และเพิ่มการเคลื่อนที่ของตัวขนส่งกรูโคส กลัต-4 ไปที่เมมเบรนของเซลล์เพื่อเพิ่มการนำกรูโคสเข้าสู่เซลล์²¹ ดังนั้นสารยับยั้งพีทีพี1บีจึงอาจจะนำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งการตัดกลุ่มฟอสเฟตออกจากฟอสโฟทัยโรซีน ทำให้ตัวรับอินซูลินและไออาร์ເອສ-1 ค้างอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์



รูปที่ 11 ภาพแสดงวิถีการออกฤทธิ์และสับสเทρของพีทีพี1บี: IR, ตัวรับอินซูลินหน่วยย่อย α และ β ; IRS-1, สับสเทρของตัวรับอินซูลิน-1; IeR, ตัวรับเลปติน; Jak, จานุสโคเนส; STAT, ตัวแปลงสัญญาณและการตุ้นทราบสคริปชัน; PI3K, ฟอสฟาทิดิลօโนซิທอล-3-ไคเนส; Akt, โปรตีนไคเนสบี¹⁹

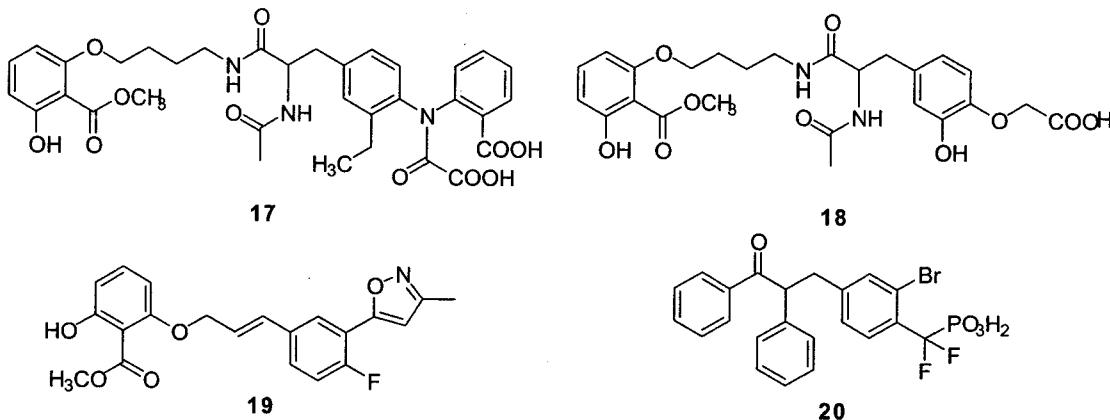


รูปที่ 12 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนฟอสโฟหั้ยโรชีนเป็นหั้ยโรชีนโดยอาศัยพีทีพี1บี²⁰

แนวคิดการพัฒนาภารกุณนี้ เริ่มต้นมาจากการค้นพบว่า หนูที่ขาดยีนพีทีพี1บีมีความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้นและมีความต้านทานต่อการเพิ่มน้ำหนักตัวเมื่อให้อาหารที่มีไขมันสูง ซึ่งผลที่พึงปรารถนานี้เป็นสิ่งที่ช่วยผลักดันให้มีการวิจัยหาสารยับยั้งพีทีพี1บีสำหรับการรักษาระบบทารกและโรคอ้วน การค้นหาสารยับยั้งพีทีพี1บีที่มีประสิทธิภาพถือว่าเป็นความท้าทาย ทั้งนี้เนื่องจาก (1) สารยับยั้งต้องมีความเลือกจับต่อพีทีพี1บีมากกว่าโปรตีนหั้ยโรชีนฟอสฟาเทสชนิดอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที-เซลล์โปรตีนหั้ยโรชีนฟอสฟาเทส (T-cell protein tyrosine phosphatase) หรือ พีทีพี (TC-PTP) ซึ่งมีลำดับของกรดอะมิโน (sequence homology) คล้ายคลึงกับพีทีพี1บีมาก โดยเฉพาะบริเวณใกล้กับตำแหน่งเร่งปฏิกิริยา (catalytic site) และ (2) โครงสร้างของสารยับยั้งต้องมีการเปลี่ยนแปลงโดยการเติมกลุ่มเพื่อเลียนแบบกลุ่มฟอสเฟตซึ่งมีขั้วสูง ซึ่งมีผลจำกัดการผ่านของสารเข้าสู่เซลล์³

จากลักษณะโครงสร้างพื้นฐานของสารเชิงช้อนระหว่างพีทีพี1บีกับสารยับยั้ง ทำให้พบว่ามีตำแหน่งข้างเคียงที่อยู่ใกล้กับตำแหน่งเร่งปฏิกิริยาซึ่งเป็นส่วนที่ฟอสโฟหั้ยโรชีนของสับสเทρเข้าไปจับ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ และใช้นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์เพื่อศึกษาโครงสร้างสามมิติ ทำให้ค้นพบสารที่จับกับแต่ละตำแหน่ง จากนั้นมีการออกแบบเพิ่มเติมโดยการนำส่วนของสารที่จับกับแต่ละตำแหน่งมาเชื่อมต่อกัน ทำให้ได้สารยับยั้ง 17 ที่มีฤทธิ์แรง (รูปที่ 13) โดยมีกลุ่มกรดcarboxylic acid 2 กลุ่ม สารนี้มีค่าคงที่ในการยับยั้ง (inhibitory constant, K_i) เท่ากับ 18 นาโนโมลาร์ต่อพีทีพี1บีและ 65 นาโนโมลาร์ต่อพีทีพี (PTP1B) การพัฒนาต่อมาเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติในการทำเข้าสู่เซลล์ทำให้ได้สาร 18 (รูปที่ 13)²² ซึ่งมีกลุ่มกรดcarboxylic acid เพียงกลุ่มเดียวจึงเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น สารนี้มีค่าคงที่ในการยับยั้งเท่ากับ 9 นาโนโมลาร์ต่อพีทีพี1บีและ 182 นาโนโมลาร์ต่อพีทีพี (PTP1B) ซึ่งแสดงความเลือกจับที่ดีขึ้น และมี

ฤทธิ์ผ่านเข้าเซลล์ได้ การพัฒนาต่อมาทำให้ได้สาร 19 (รูปที่ 13) ซึ่งมีการผ่านเข้าสู่เซลล์ที่ดีกว่าสาร 18 สาร 20 (รูปที่ 13) เป็นสารที่มีค่า IC_{50} เท่ากับ 120 นาโนโมลาร์ และมีค่าชีวสมมูลเท่ากับ 13 เปอร์เซนต์ เมื่อเทียบโดยการกินแก่หนู นอกจากนี้ เมื่อเทียบแก่หนูในขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยการกินเพียงครั้งเดียวพบว่าสามารถลดปริมาณกลูโคส ในเลือดได้ถึง 50 เปอร์เซนต์ เมื่อทดสอบให้กินกลูโคสขนาดสูง (oral glucose tolerance test)³



รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งโปรตีนทับไธีฟอสฟาเทส 1 บี³

บทสรุปและแนวโน้มในอนาคต

โรคเบาหวานและภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานที่เป็นอันตรายถึงชีวิตมีสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นทุกปีในประชากรทั้งประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันส่วนใหญ่ใช้ยาในกลุ่มของชัลโ芬ิลยูเรีย เมตฟอร์มิน และไฮอะโซลิดีนไดโอน ซึ่งยาแต่ละกลุ่มนี้มีข้อจำกัดในการรักษาหลายประการ ยาที่ได้รับการออกแบบต่อเป้าหมายใหม่ๆ สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เด่นที่สุด ก็คือ (1) จีแอลพี-1 อะโภโนสต์ ซึ่งเอกซ์เรย์ไทย และ (2) สารยับยั้งดีพีพี-4 ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มนี้มีผลเพิ่มฤทธิ์ของจีแอลพี-1 ในการเพิ่มการหลั่งของอินซูลิน สารเหล่านี้คาดว่าอาจจะไม่ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับสภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ และไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ซึ่งเป็นการช่วยเสริมการรักษาที่มีอยู่ สาระะตุนกลูโคไคน์สเปนยาในแนวทางการรักษาใหม่ที่ไปควบคุมกลูโคสผ่านทางการเพิ่มการใช้กลูโคสในตับและเพิ่มการหลั่งอินซูลินโดยตับอ่อนโดยขึ้นกับระดับของกลูโคส ซึ่งยากลุ่มนี้มีข้อดีเหนือกว่ายากลุ่มชัลโ芬ิลยูเรียและอนالอกของอินซูลินที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ยากลุ่มอะโภโนสต์ที่กระตุนพิพาร์คูบ 2 แบบชนิดย่อย สามารถให้การรักษาที่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ลดน้ำหนักตัวได้ ซึ่งเป็นข้อดีที่เหนือกว่าการใช้อโภโนสต์ ที่กระตุนพิพาร์แคมมาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

- Anonymous. World Health Organization. Diabetes Programme. Facts and Figures. Available at <http://www.who.int/diabetes/facts/en/> (September 2006).
- Wiley RA. Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs, In: Williams DA, Lemke TL (ed) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 629-652.
- Sarabu R, Tilley J. Recent Advances in Therapeutic Approaches to Type 2 Diabetes. Ann. Rep. Med. Chem. 2005; 40: 167-181.
- Anonymous. Glycolysis, In: Stryer L (ed) Biochemistry. 4th Ed. New York: W.H. Freeman and Company, 1995: 483-508.

5. Anonymous, Glycolysis, In: Voet D, Voet JG (ed) Biochemistry. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1995: 443-483.
6. Grimsby J, Sarabu R, Corbett WL, et al. Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy. *Science* 2003; 301(5631):370-373.
7. Carr RD, Brand CL, Bodvarsdottir TB, et al. NN414, a SUR1/Kir6.2-Selective Potassium Channel Opener, Reduces Blood Glucose and Improves Glucose Tolerance in the VDF Zucker Rat. *Diabetes* 2003; 52(10): 2513-2518.
8. Weber AE. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors for the Treatment of Diabetes. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 4135-4141.
9. Villhauer EB, Coppola GM, Hughes TE. DPP-IV Inhibition and Therapeutic Potential. *Ann. Rep. Med. Chem.* 2001; 36: 191-200.
10. Gwaltney SL II, Stafford JA. Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase 4. *Ann. Rep. Med. Chem.* 2005; 40: 149-165.
11. Anonymous. First of new class of drugs for diabetes successful. Available at <http://www.diabetes.org/> for-media/2004-press-releases/new-drug-class.jsp (September, 2006).
12. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic Exendin-4 (Exenatide) Significantly Reduces Postprandial and Fasting Plasma Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3082-3089.
13. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, et al. 1-[(3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* 2003; 46(13): 2774-2789.
14. Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* 2005; 48: 141-51.
15. Sternbach DD. Modulators of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Ann. Rep. Med. Chem.* 2003; 38: 71-80.
16. Citron M. Perplexing Peroxisome Proliferators. *Environmental Health Perspectives* 1995; 103 (online). Available at <http://www.ehponline.org/docs/1995/103-3/focus-2.html> (8 April 1998).
17. El-Hage J. Preclinical and Clinical Safety Assessments for PPAR Agonists. Available at <http://www.fda.gov/cder/present/DIA2004/Elhage.ppt> (September 2006).
18. Michellys PY, Ardecky RJ, Chen JH, et al. Novel (2E,4E,6Z)-7-(2-Alkoxy-3,5-dialkylbenzene)-3-methylocta-2,4,6-trienoic Acid Retinoid X Receptor Modulators Are Active in Models of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 2683-2696.
19. van Huijsdijnen RH, Sauer WHB, Bombrun A, et al. Prospects for Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B as Antidiabetic Drugs. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 4142-4146.
20. Ripka WC. Protein Tyrosine Phosphatase Inhibition. *Ann. Rep. Med. Chem.* 2000; 35: 231-250.

21. Ura S, Araki E, Kishikawa H, et al. Molecular Scanning of the Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) Gene in Japanese Patients with NIDDM: Identification of Five Novel Polymorphisms. *Diabetologia* 1996; 39: 600-608.
22. Liu G, Xin Z, Liang H, et al. Selective Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors: Targeting the Second Phosphotyrosine Binding Site with Non-Carboxylic Acid-Containing Ligands. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 3437-3440.

คำถาม

1. เชลล์ตับ เชลล์ถ้ามีน้ำ แล้วเชลล์ในมัน มีตัวตนสังกูลโคสชนิดใด
 1. GLUT-1
 2. GLUT-2
 3. GLUT-3
 4. GLUT-4
 5. GLUT-5
2. กลูโคไซเด้นส์ทำหน้าที่ในการเติมกลุ่มฟอสเฟตให้กับกลูโคส ได้เป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟต ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของกระบวนการไรด์
 1. กลัปโคไลซิส
 2. กลัปโคเจเนซิส
 3. กลัปโคจีโนไลซิส
 4. กลูโคนีโอเจเนซิส
 5. ข้อ 1 และ 2 ถูก
3. สารกระตุ้นกลูโคไซเด้นส์ มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
 1. ทำให้ดับอ่อนหลังอินซูลินเพิ่มขึ้น
 2. เพิ่มการใช้กลูโคสในตับ
 3. ทำให้ตัวรับໄวต์อ่อนซูลินมากขึ้น
 4. เพิ่มฤทธิ์ของอินซูลิน
 5. ข้อ 1 และ 2 ถูก
4. สารเปิดชานเนลโพแทสเซียมมีผลอย่างไรต่อความต่างศักย์ที่เมมเบรนของเซลล์
 1. ทำให้เกิด hypopolarization
 2. ทำให้เกิด hyperpolarization
 3. ทำให้เกิด depolarization
 4. ทำให้เกิด repolarization
 5. ไม่มีผลต่อความต่างศักย์ที่เมมเบรน
5. ข้อใดไม่ใช่ฤทธิ์ของจีแอลพี-1
 1. ลดอัตราเร็วของการทำให้กระเพาะอาหารร่วง
 2. เพิ่มระดับของกลูคากอน
 3. ลดระดับน้ำตาลในเลือด
 4. เพิ่มการหลั่งของอินซูลิน
 5. ลดความอิ่มอาหาร

6. สารไดเป็นเจือภัย-1 อะโกรนิสต์
 1. เอกเซนาไทร์
 2. ไอลรากูไทร์
 3. เอกเซนดิน-4
 4. ข้อ 1 และ 2 ถูก
 5. ข้อ 1 2 และ 3 ถูก
7. ดีพีพี-4 มีความจำเพาะเจาะจงต่อตำแหน่ง P1 ของสับสเทρตเปปไทร์ ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดใด
 1. โปรดีน
 2. วอลีน
 3. ทัยโรชีน
 4. ทริปโทแฟน
 5. เชอร์อิน
8. พีพาร์แगมมาจะเกิดเป็นເຊເທອຣີໄດ້ເມືອງດ້ວຍຮັບຜົນດີໃນການອອກຖີ່ຮັກຂາເບາຫວານໜີ້ທີ່ 2
 1. ດ້ວຍບອນຫຼຸລິນ
 2. ດ້ວຍບັລິເວອຣີເອັກ໌
 3. ດ້ວຍເກີນອຍດີເອັກ໌
 4. ດ້ວຍອອຣີໂມນ້ຍ້ອຍດີ
 5. ດ້ວຍຈີແລລີ-1
9. สารไดเป็นสารกระดຸ້ນຮ່ວມພຶພາຣີແກມມາ/ອັລີຳ
 1. ວິລດາກລິປິທິນ
 2. ຊີທາກລິປິທິນ
 3. ມີວາກລິທາຫົວ
 4. ບາລາກລິທາໂສນ
 5. ເອກເຊາໄທດີ
10. ສາຍັນຢັ້ງໂປຣທິນທັຍໂຮ້ອນຟອສຳເກເສ1ບີ ມີການອອກແບບເພື່ອເລີຍແບບກຸລຸ່ມໄດ້ຂອງສັບສໜອງ
 1. ອະມິໂນ
 2. ຄາວົນອກຫື່ເລກ
 3. ເອມິຕໍ
 4. ພອສິເພດ
 5. ໄອດຮອກຫື່