



วารสาร ไทยเภสัชภัณฑ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนตุลาคม 2549 (หน้า 229-242)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



ความก้าวหน้าในการค้นหายารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตอนที่ 2 ยับยั้งการผลิตกลูโคสที่ตับและการขนส่งกลูโคส

(Advances in Drug Discovery for Type 2 Diabetes.

Part 2. Inhibitors of Hepatic Glucose Production and Glucose Uptake)

ภก.ดร.สาธิต นีรัตติย

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0610-03

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 ตุลาคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบความก้าวหน้าในการพัฒนาและเป้าหมายที่ใช้ในการออกแบบยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเน้นที่ยับยั้งการผลิตกลูโคสที่ตับและการขนส่งกลูโคส
2. ทราบไลแกนด์ที่มีศักยภาพในการเป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการผลิตกลูโคสที่ตับและการขนส่งกลูโคส

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มักพบว่าเป็นเหตุขึ้นเนื่องจากความผิดปกติในการตอบสนองต่ออินซูลิน ทำให้มีระดับกลูโคสในเลือดสูงผิดปกติ ซึ่งจากการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเช่นนี้ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่ร้ายแรงตามมามากมาย การค้นหายารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มใหม่จึงมุ่งเน้นไปที่การควบคุมเมแทบอลิซึมของกลูโคส โดยการออกแบบยาที่ยับยั้งเอนไซม์ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำให้ระดับของกลูโคสในเลือดสูงขึ้น หรือออกฤทธิ์ต้านตัวรับต่างๆ ที่ทำหน้าที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้ยังสามารถออกแบบยาที่ยับยั้งตัวขนส่งกลูโคสเพื่อลดปริมาณของกลูโคสที่จะเข้าสู่กระแสเลือดได้ การพัฒนายาชนิดใหม่ที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน คือ ยับยั้งการผลิตกลูโคสที่ตับ และยับยั้งการขนส่งกลูโคส ซึ่งในแต่ละกลุ่มยังแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยๆ ได้อีกตามชนิดของเอนไซม์ ตัวรับ หรือตัวขนส่งที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์เพื่อลดระดับกลูโคสในเลือด

คำสำคัญ

type 2 diabetes, glucose, inhibitors, glucose production, glucose uptake

บทนำ

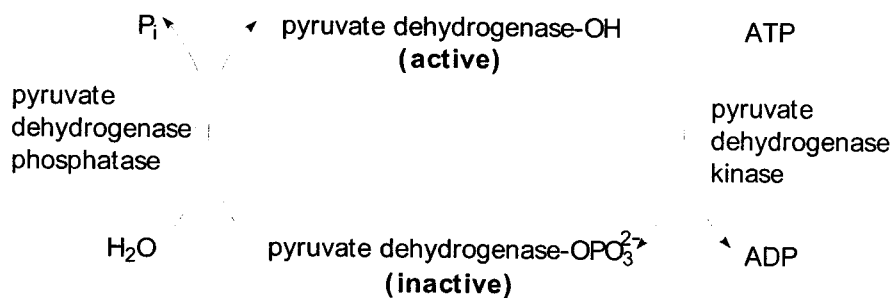
จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) มีอุบัติการณ์ประมาณ 2.3% ของประชากรบนโลกทั้งหมด และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้น 4-5% ทุกปี คาดว่าในผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรืออยู่ในระยะเริ่มต้นประมาณ 40-45% ของประชากรทั้งหมด¹ โดยมีอาการคือ การตอบสนองต่ออินซูลิน (insulin) มีความผิดปกติ ทำให้ร่างกายไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันค่อนข้างจำกัดอยู่ที่การรักษาด้วยอินซูลิน (insulin therapy) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ให้โดยการรับประทาน (oral hypoglycemic drugs) เช่น ซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylureas), เมตฟอร์มิน (metformin) และสารยับยั้งอัลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitors) ยาเหล่านี้บางครั้งหรือบางกรณี ก็อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียรุ่นที่ 1 (first generation sulfonylureas) ซึ่งทำให้เกิดสภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) มีผลให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ถ้าไม่สามารถแก้ไขได้ทัน นอกจากนี้ บางครั้งแม้ว่าจะใช้ยาร่วมกันหลายชนิดก็ยังไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ จึงมีความจำเป็นที่ต้องมีการพัฒนายาสำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งในบทความตอนที่ 1 ได้กล่าวถึงการพัฒนายาที่เพิ่มการปลดปล่อยและการออกฤทธิ์ของอินซูลินไปแล้ว บทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการพัฒนายารักษาโรคเบาหวานชนิดใหม่อีก 2 กลุ่ม คือ ยาที่ไปยับยั้งการผลิตกลูโคสที่ตับ และยาที่ไปยับยั้งการขนส่งของกลูโคส ซึ่งในแต่ละกลุ่มยังแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยๆ ตามเป้าหมาย (targets) ในการออกฤทธิ์

การค้นหาการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

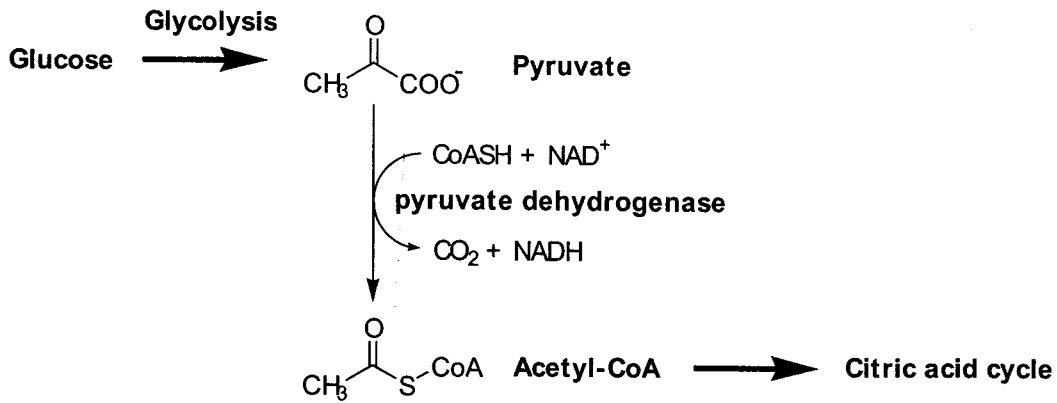
1. สารยับยั้งการผลิตกลูโคสที่ตับ (Inhibitors of hepatic glucose production)

1.1 สารยับยั้งพิวเวตดีไฮโดรจีเนสไคเนส (Inhibitors of pyruvate dehydrogenase kinase)²

การยับยั้งพิวเวตดีไฮโดรจีเนสไคเนส (pyruvate dehydrogenase kinase) หรือ พีดีเอชเค (PDHK) ทำให้พิวเวตดีไฮโดรจีเนส (pyruvate dehydrogenase) หรือ พีดีเอช (PDH) ค้างอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ และมีการทำงานเพิ่มสูงขึ้น (รูปที่ 1)³ ซึ่งคาดว่าจะมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง โดยการเพิ่มออกซิเดชันของกลูโคสหรือกลัยโคไลซิส (glycolysis) ในเนื้อเยื่อทั่วไป (รูปที่ 2)⁴ และลดปริมาณการนำส่งของสารตั้งต้นที่ใช้ในกระบวนการกลูโคนีโอเจเนซิส (gluconeogenesis) ซึ่งได้แก่ แลคเตต (lactate) และอะลานีน (alanine) ไปยังตับ

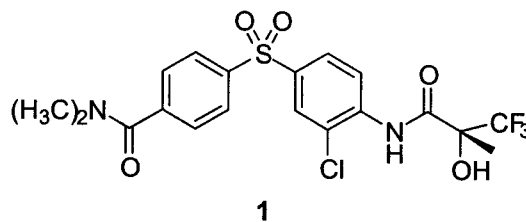


รูปที่ 1 การควบคุมการทำงานของพิวเวตดีไฮโดรจีเนส โดยการยับยั้งด้วยพิวเวตดีไฮโดรจีเนสไคเนส และการกระตุ้นด้วยพิวเวตดีไฮโดรจีเนสฟอสฟาเทส³



รูปที่ 2 ปฏิกริยาการเปลี่ยนพัยรูเวตที่ได้จากกระบวนการกลัยโคไลซิส ไปเป็นอะเซทิล-โคเอโดยพัยรูเวตดีไฮโดรจีเนส เพื่อเข้าสู่วงจรกรดซิตริก^{3,4}

ไดคลอโรอะซีเตต (dichloroacetate, DCA) เป็นสารยับยั้งพีดีเอชเค สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ทั้งในแบบจำลองสัตว์ทดลองและในคนไข้ที่เป็นเบาหวาน การให้ไดคลอโรอะซีเตตแก่ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นเวลา 7 วันทำให้ระดับกลูโคส แลคเตต และ อะลานีนในเลือดลดลง แต่อย่างไรก็ตาม ไดคลอโรอะซีเตตไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นยา เนื่องจากมีความแรงต่ำ ไม่มีความจำเพาะเจาะจง มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่ดี และมีความเป็นพิษสูง² AZD7545 (1, รูปที่ 3) เป็นสารยับยั้งพีดีเอชเคที่แรงในหนู ที่มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.021 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ไปเพิ่มฤทธิ์ของพีดีเอชในเซลล์ตับของหนู เมื่อให้แก่หนูโรคอ้วนเพศผู้ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทางการกิน พบว่าสามารถช่วยควบคุมระดับกลูโคสในระยะเวลา 24 ชั่วโมงได้ดี และลดการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดหลังกินอาหาร⁵ แต่การพัฒนาสารนี้เพื่อใช้เป็นยาได้หยุดลงเนื่องจากพบเมแทบอลิท์อะนิลีน (aniline metabolite) ที่เป็นพิษ ปัจจุบันกำลังทำการปรับปรุงสูตรโครงสร้างเพื่อลดความเป็นพิษดังกล่าว

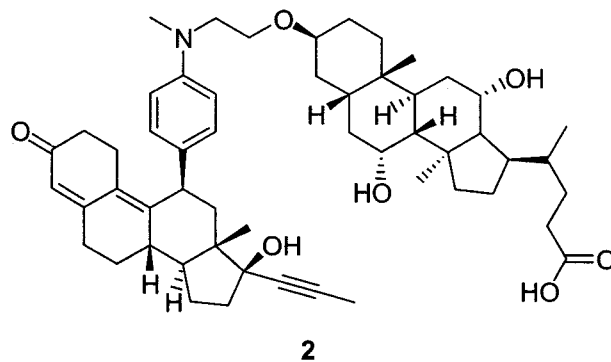


รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งพัยรูเวตดีไฮโดรจีเนสโคเนส⁵

1.2 แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตับ (Liver-selective glucocorticoids receptor antagonists)²

ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการผลิตกลูโคสที่ตับยังคงเพิ่มสูงขึ้น ถึงแม้ว่ามีสภาวะกลูโคสในเลือดสูงเมื่อวัดหลังอดอาหาร (fasting hyperglycemia) และพบว่ากลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) มีผลทำให้ระดับของกลูโคสเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้น การออกแบบยาที่เป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์อาจมีศักยภาพที่นำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ แต่อย่างไรก็ตาม กลูโคคอร์ติคอยด์เป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญต่อระบบประสาทส่วนกลางในส่วนแกนไฮโปทาลามิกพิทูอิทารี (hypothalamic pituitary axis, HPA) ซึ่งถ้าด้านฤทธิ์ของกลูโคคอร์ติคอยด์ของทั้งระบบ จะทำให้ร่างกายเกิดความผิดปกติเกิดขึ้นได้ ดังนั้น การออกแบบยาที่เป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตับจึงน่าจะนำมาใช้รักษาคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างปลอดภัย²

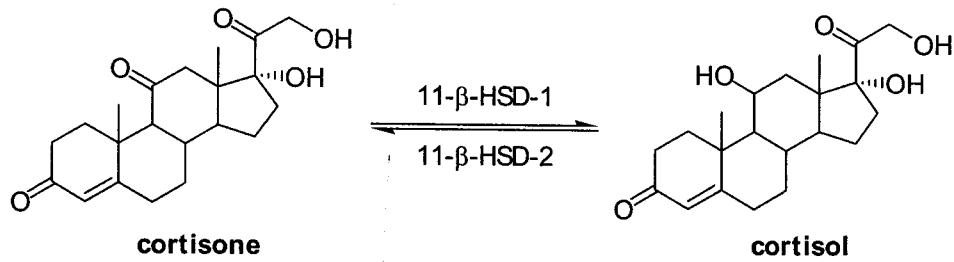
ดังนั้นจึงได้มีการนำกลยุทธ์ใหม่มาใช้ในการออกแบบแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตับ โดยทำการเชื่อมต่อกับกรดน้ำดี (bile-acid conjugation) ซึ่งเตรียมได้จากการเชื่อมต่อระหว่าง RU-486 ซึ่งเป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่แรง (IC_{50} เท่ากับ 1.1 นาโนโมลาร์) กับกรดโคลิค (cholic acid) ผ่านสายเชื่อมที่มีความยาว 2 คาร์บอน ได้เป็น A-348441 (2, รูปที่ 4)⁶ เป็นที่ทราบแล้วว่ากรดโคลิคสามารถผ่านเข้าสู่ตับและลำไส้ผ่านทางตัวขนส่งกรดน้ำดี (bile acid transporters) และดังนั้นการออกแบบยาในแนวทางนี้น่าจะลดการออกฤทธิ์ต่อทั้งระบบของ RU-486 ได้ การออกแบบของ A-348441 นี้ได้มาจากการศึกษาแบบจำลองโมเลกุลที่ใช้โครงสร้างรังสีเอกซ์ (x-ray structure) ของสารเชิงซ้อน (complex) ระหว่างโดเมนที่จับกับไลแกนด์ของตัวรับและ RU-486 เป็นจุดเริ่มต้นในการศึกษา ทำให้พบบริเวณของโครงสร้าง RU-486 ที่ใช้เชื่อมต่อกับกรดโคลิคได้ สารนี้ยังคงมีฤทธิ์ในการเป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่แรง (IC_{50} เท่ากับ 9 นาโนโมลาร์) และมีฤทธิ์สกัดกั้นการแสดงออกของยีนผ่านทางตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ในเซลล์ตับ (IC_{50} ของ A-348441 เท่ากับ 0.12 ไมโครโมลาร์, ของ RU-486 เท่ากับ 0.21 ไมโครโมลาร์) นอกจากนี้ A-348441 ยังถูกประเมินในแบบจำลองชนิดสัตว์แทะที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หลายชนิดและพบว่ามีฤทธิ์ควบคุมสมดุลกลูโคสและปรับปรุงสภาวะที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ได้⁶



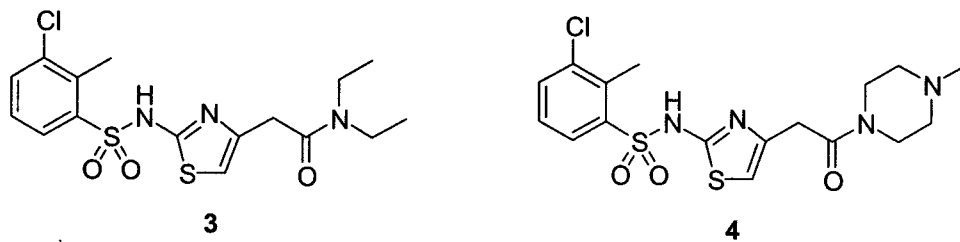
รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตับ^{2,6}

1.3 สารยับยั้ง 11-เบต้า-ไฮดรอกซีสเตอรอยด์ดีไฮโดรจีเนส-1 (11- β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibitors)²

ในมนุษย์ ระดับและฤทธิ์ของคอร์ติซอล (cortisol) และคอร์ติโซน (cortisone) ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตถูกควบคุมอย่างรัดกุม เอนไซม์ 11-เบต้า-ไฮดรอกซีสเตอรอยด์ดีไฮโดรจีเนส-1 (11- β -hydroxysteroid dehydrogenase-1) หรือ 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 (11- β -HSD-1) (รูปที่ 5) เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงคอร์ติโซนไปเป็นคอร์ติซอลโดยใช้เอ็นเอทีพีเอช (NADPH) เป็นปัจจัยร่วม (co-factor) ในขณะที่ปฏิกิริยาย้อนกลับถูกเร่งปฏิกิริยาโดย 11-เบต้า-เอชเอสดี-2 (11- β -HSD-2) คอร์ติซอลเป็นไลแกนด์สำหรับตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์และควบคุมหน้าที่ทางสรีรวิทยาหลายอย่าง รวมทั้งแกนไฮโปธาลามิกพิทูอิทารี² การศึกษาในหนูที่ได้รับการเปลี่ยนยีน ทำให้ไม่มีการแสดงออกของ 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 แสดงให้เห็นว่าการเลือกยับยั้งเอนไซม์นี้สามารถลดการผลิตกลูโคสที่ตับและปรับปรุงสมดุลของกลูโคสในร่างกายได้² สารยับยั้ง 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 ที่พบได้แก่ 3 และ 4 (รูปที่ 6) จัดอยู่ในกลุ่ม 2-อะมิโนไธอะโซล (2-aminothiazole) สาร 3 เลือกออกฤทธิ์ต่อ 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 ของหนู (rat-selective) สาร 4 เมื่อให้แก่หนูในขนาด 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ 50-88% และอินซูลิน 52-65% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม^{7, 8}



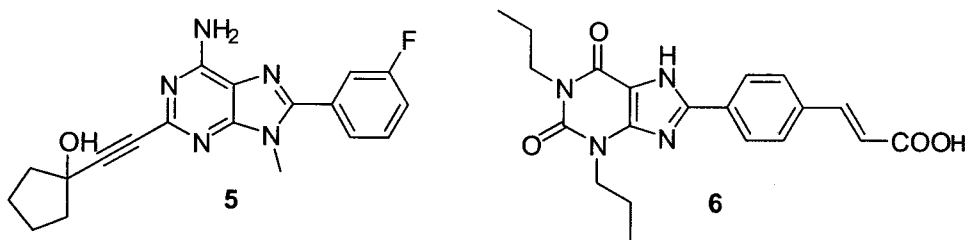
รูปที่ 5 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนคอร์ติโซนไปเป็นคอร์ติซอลโดยอาศัย 11-เบต้า-เอซเอสดี-1 และปฏิกิริยาสามารถผันกลับได้ โดยอาศัย 11-เบต้า-เอซเอสดี-2



รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้ง 11-เบต้า-เอซเอสดี-1²

1.4 แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี (Adenosine A2B receptor antagonists)²

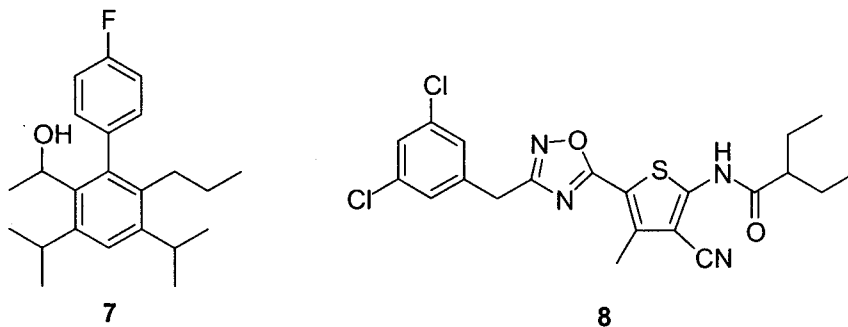
อะดีโนซีนเป็นนิวคลีโอไทด์ที่ผลิตขึ้นที่เนื้อเยื่อเพื่อทำหน้าที่หลายประการ โดยออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับแบบชนิดย่อย (subtypes) 4 ชนิด คือ เอ1 (A1), เอ2เอ (A2A), เอ2บี (A2B) และ เอ3 (A3) แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี มีฤทธิ์ลดการผลิตกลูโคสที่ตับและเพิ่มการนำกลูโคสไปใช้ในกล้ามเนื้อ⁹ สาร 5 (รูปที่ 7) เป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี ที่แรง ซึ่งเมื่อให้แก่หนูในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทางปาก พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดระดับกลูโคสในเลือดได้^{9,10} BWA1433 (6, รูปที่ 7) เป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี ที่แรง แต่ไม่เลือกจับต่อตัวรับ (non-selective) มีประสิทธิภาพในการลดระดับกลูโคสเมื่อนิดกลูโคสเข้าทางช่องท้องแก่หนู นอกจากนี้ในอีก การทดลอง พบว่าสารนี้เพิ่มการใช้กลูโคสทั้งร่างกายในหนู¹¹ ซึ่งคาดว่าน่าจะเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์ต้านต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี ในกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย ดังนั้น แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี จึงน่าจะมีศักยภาพที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ผ่านการออกฤทธิ์ต่อทั้งที่ตับและกล้ามเนื้อ



รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี²

1.5 แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูคากอน (Glucagon receptor antagonists)²

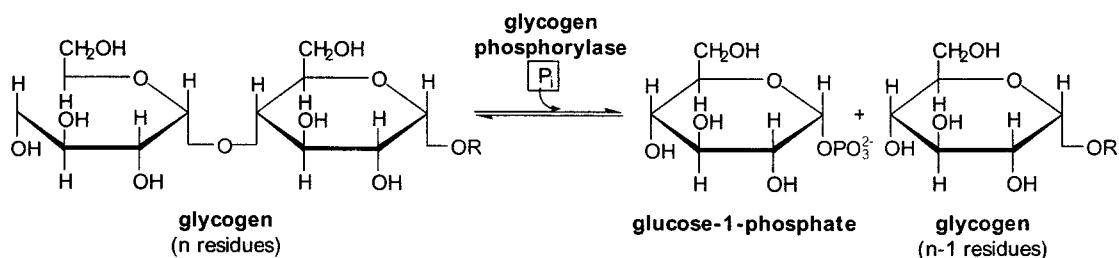
กลูคากอนเป็นฮอร์โมนสำคัญที่ออกฤทธิ์เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด โดยออกฤทธิ์ต้านกับฤทธิ์ของอินซูลิน และยังมีผลทำให้เกิดการดื้อต่ออินซูลินในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลูคากอนถูกหลั่งออกมาจากเซลล์อัลฟา (α -cells) ของตับอ่อน และส่งเสริมให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงโดยการเพิ่มทั้งกลัยโคจีโนไลซิส (glycogenolysis) และกลูโคเนโอเจเนซิส (gluconeogenesis) ที่ตับ ในคนไข้โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ระดับของกลูคากอนที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตมักมีค่าปกติหรือสูงขึ้นเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่าระดับกลูคากอนที่สูงขึ้นเมื่อวัดขณะอดอาหารเกิดความผิดปกติไม่สามารถลดลงได้อย่างเหมาะสมหลังรับประทานอาหาร ซึ่งมีส่วนทำให้เกิดสภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) หนูที่ไม่มีตัวรับกลูคากอนพบว่าระดับกลูโคสเป็นปกติและมีความไวต่ออินซูลินที่ดีขึ้น การรักษาหนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานโดยใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีต่อกลูคากอน (glucagon monoclonal antibody, Glu-mAB) มีผลให้ระดับของกลูโคสเป็นปกติหรือลดลงเล็กน้อย² สาร Bay27-9955 (7) เป็นแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูคากอนที่จับแบบแข่งขัน ซึ่งมีความแรงปานกลาง (IC_{50} เท่ากับ 110 นาโนโมลาร์) พบว่ามีประสิทธิภาพดีเมื่อเทียบกับยาหลอก¹² สาร 8 เป็นแอนแทโกนิสต์ที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับนี้เช่นกัน โดยมีชีวสมมูลที่ดีเมื่อให้โดยการกิน¹³



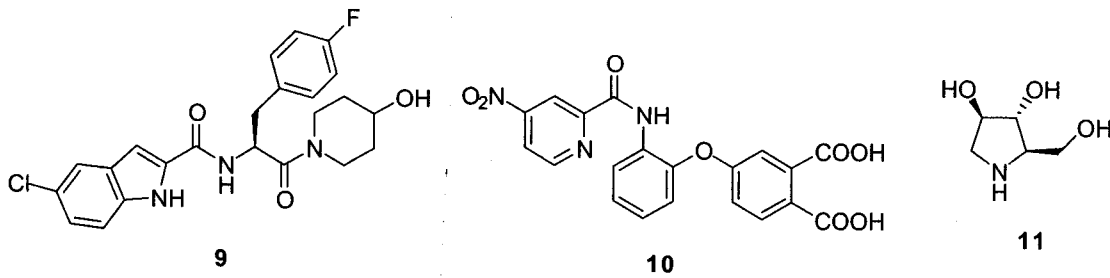
รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของแอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูคากอน^{2,13}

1.6 สารยับยั้งกลัยโคเจนฟอสฟอริเลส (Glycogen phosphorylase inhibitors)²

กลัยโคเจนฟอสฟอริเลส (glycogen phosphorylase) หรือ จีพี (GP) เป็นเอนไซม์ที่มีลักษณะเป็นไดเมอร์ (dimer) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสลายกลัยโคเจนไปเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต (รูปที่ 9)¹⁴ จีพีมีอยู่ 3 ไอโซฟอร์ม (isoforms) คือ ที่สมอง ตับ และกล้ามเนื้อ ซึ่งมีโฮโมโลยี (homology) ประมาณ 80% การยับยั้งจีพีที่ตับในคนไข้โรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าได้ผลดี โดยสามารถลดอัตราการสลายของกลัยโคเจน และยับยั้งกลูโคเนโอเจเนซิสทางอ้อม ฤทธิ์ของจีพีถูกควบคุมโดยการจับของไลแกนด์ต่างๆ ที่ตำแหน่งจับที่แตกต่างกันถึง 6 ที่ ดังนั้นจึงมีโอกาสมากขึ้นที่จะหาสารมาควบคุมจีพีตำแหน่งจับที่น่าสนใจมากที่สุดคือตำแหน่งอัลโลสเตอริก (allosteric site) ซึ่งทอดข้ามรอยต่อระหว่างหน่วยย่อยของจีพีไดเมอร์² สารที่จับที่ตำแหน่งนี้ คือ สารยับยั้ง CP-320626 (9, รูปที่ 10) ซึ่งเมื่อให้แก่หนูในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมโดยการกิน พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือด¹⁵ สารยับยั้งจีพีอื่นๆ ได้แก่ สารยับยั้งที่จับที่ตำแหน่งอัลโลสเตอริก 10 (รูปที่ 10) และสารยับยั้งแบบแข่งขัน 11 (รูปที่ 10)²



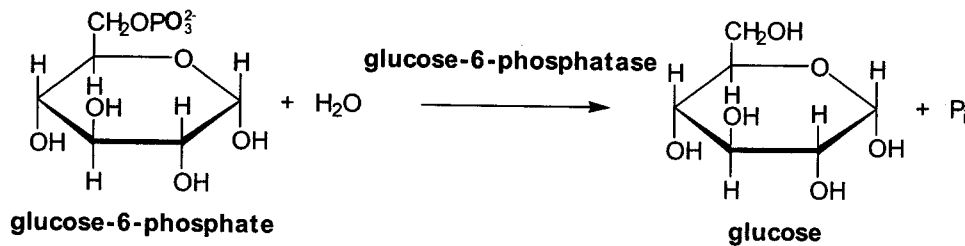
รูปที่ 9 ปฏิกิริยาการสลายกลัยโคเจนไปเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต โดยอาศัยกลัยโคเจนฟอสฟอริเลส¹⁴



รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งกลัยโคเจนฟอสฟอริเลส^{2,15}

1.7 สารยับยั้งกลูโคส-6-ฟอสฟาเทส (Glucose-6-phosphatase inhibitors)²

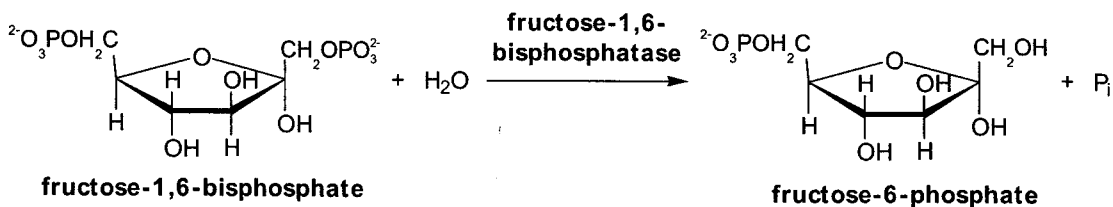
กลูโคส-6-ฟอสฟาเทส (glucose-6-phosphatase) เร่งปฏิกิริยาขั้นตอนสุดท้ายในกลัยโคจีโนไลซิสและกลูโคโนโอเจเนซิส โดยการเปลี่ยนกลูโคส-6-ฟอสเฟตไปเป็นกลูโคสและอนินทรีย์ฟอสเฟต (รูปที่ 11) ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นชนิดแบบไม่ผันกลับ (irreversible)^{14,16} โดยปกติแล้วกลูโคสที่มีหมู่ฟอสเฟต ไม่สามารถผ่านออกจากเซลล์ได้ ต้องอาศัยกลูโคส-6-ฟอสฟาเทสเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของกลูโคสเสียก่อนจึงจะผ่านออกจากเซลล์เข้าสู่กระแสเลือดได้ กลูโคส-6-ฟอสฟาเทสเป็นเอนไซม์ที่มีหลายองค์ประกอบ พบได้ที่เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) และมีการกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อหลายแห่ง ในหนูที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีการทำงานและปริมาณของกลูโคส-6-ฟอสฟาเทสเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการออกแบบยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งกลูโคส-6-ฟอสฟาเทสจึงน่าจะนำมาใช้ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ได้²



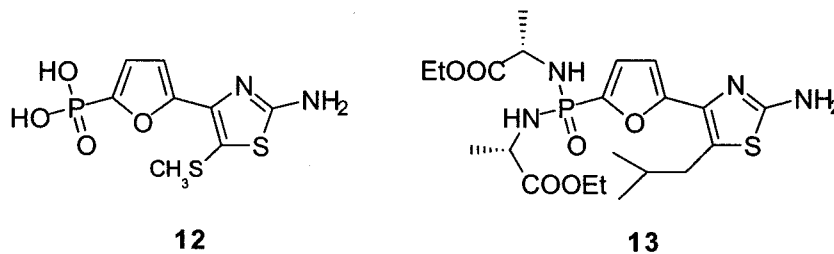
รูปที่ 11 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนกลูโคส-6-ฟอสเฟตไปเป็นกลูโคส โดยอาศัยกลูโคส-6-ฟอสฟาเทส^{14,16}

1.8 สารยับยั้งฟรุคโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส (Fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors)²

ฟรุคโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส (fructose-1,6-bisphosphatase) เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนฟรุคโทส-1,6-บิสฟอสเฟต (fructose-1,6-bisphosphate) ไปเป็นฟรุคโทส-6-ฟอสเฟต (fructose-6-phosphate) และอนินทรีย์ฟอสเฟต (รูปที่ 12) ซึ่งปฏิกิริยานี้เป็นขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการกลูโคโนโอเจเนซิสเพื่อสร้างกลูโคส ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้เป็นชนิดแบบไม่ผันกลับ¹⁶ ฟรุคโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทสถูกควบคุมทางอัลโลสเตอริกโดยเอเอ็มพี (AMP) และทางอ้อมโดยกลูคาگونและอินซูลิน เอนไซม์นี้เป็นโฮโมเตตระเมอร์ (homotetramer) ซึ่งมีองค์ประกอบย่อยที่เหมือนกัน 4 หน่วย และสามารถอยู่ในสภาวะ "อาร์" ที่ทำงานได้ (active R state) และสภาวะ "ที" ที่ทำงานได้น้อยกว่า (less active T state)² สารยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงที่สุดในปัจจุบัน คือ กรดอะมิโนไธอะโซลฟอสฟินิก (aminothiazole phosphinic acid) 12 (รูปที่ 13) ซึ่งมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 15 นาโนโมลาร์ และโพรดรั๊ก (prodrug) CS-917 (13, รูปที่ 13) ซึ่งสามารถลดระดับกลูโคสในหนูที่เป็นเบาหวานได้เมื่อเทียบกับตัวควบคุม ดังนั้น สารยับยั้งฟรุคโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทสอาจจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้โดยการลดการผลิตกลูโคสที่ตับ แต่การทดลองทางคลินิกของ CS-917 ก็ต้องหยุดไปเนื่องจากพบว่าทำให้เกิดภาวะแลคติกแอซิดอซิโดซิส (lactic acidosis) ในผู้ป่วย 2 ราย²



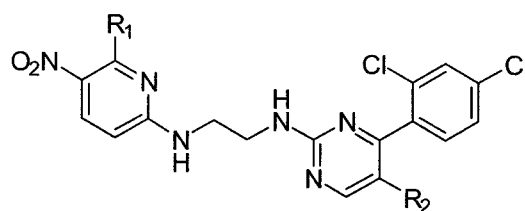
รูปที่ 12 ปฏิกริยาการเปลี่ยนฟรักโทส-1,6-บิสฟอสเฟตไปเป็นฟรักโทส-6-ฟอสเฟต โดยอาศัยฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส¹⁶



รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส²

1.9 สารยับยั้งกลัยโคเจนซินเทสไคเนส-3 (Glycogen synthase kinase-3 inhibitors)^{2,17}

กลัยโคเจนซินเทสไคเนส-3 (glycogen synthase kinase-3) หรือ จีเอสเค-3 (GSK-3) เป็นเซอริน/ทรีโอนีนไคเนส (serine/threonine kinase) ซึ่งปกติจะอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ผ่านทางกรเกิดฟอสฟอริเลชันภายในโมเลกุล (intramolecular phosphorylation) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนไทโรซีน จีเอสเค-3 นี้ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกลัยโคเจนซินเทส (glycogen synthase) ที่กรดอะมิโนเซอริน/ทรีโอนีน และไปยับยั้งฤทธิ์ของมัน¹⁷ ดังนั้น การยับยั้งจีเอสเค-3 จึงคาดว่าจะไปกระตุ้นกลัยโคเจนซินเทสและสนับสนุนการนำกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อ จีเอสเค-3 ในมนุษย์มีอยู่ด้วยกัน 2 ไอโซฟอร์ม คือ อัลฟา (α) และเบต้า (β) ซึ่งถูกถอดรหัสมาจากยีนที่แตกต่างกัน 2 ชุด ซึ่งอยู่ที่โครโมโซม 19 และ 3 ตามลำดับ จีเอสเค-3 มีการกระจายอยู่ที่เนื้อเยื่อหลายชนิดและมีหน้าที่สำคัญหลายอย่างทางสรีรวิทยา การค้นหาสารยับยั้ง กลัยโคเจนซินเทสไคเนส-3 ที่มีความเลือกจับสูงจัดว่าน่าท้าทาย เนื่องจากสารยับยั้งเอนไซม์ไคเนสส่วนใหญ่เป็นสารยับยั้งที่แข่งขันกับเอทีพีซึ่งเป็นสับสเตรตในการจับกับตำแหน่งที่จับกับเอทีพี (ATP binding site) ที่เดียวกัน² จากการศึกษาพบว่าสารยับยั้ง CHIR 98014 (14, รูปที่ 14) และ CHIR 98023 (15, รูปที่ 14) ซึ่งเป็นสารยับยั้งจีเอสเค-3 มีฤทธิ์เพิ่มการนำกลูโคสไปใช้ในเซลล์เพาะเลี้ยงที่เป็นเซลล์กล้ามเนื้อลายของมนุษย์¹⁸



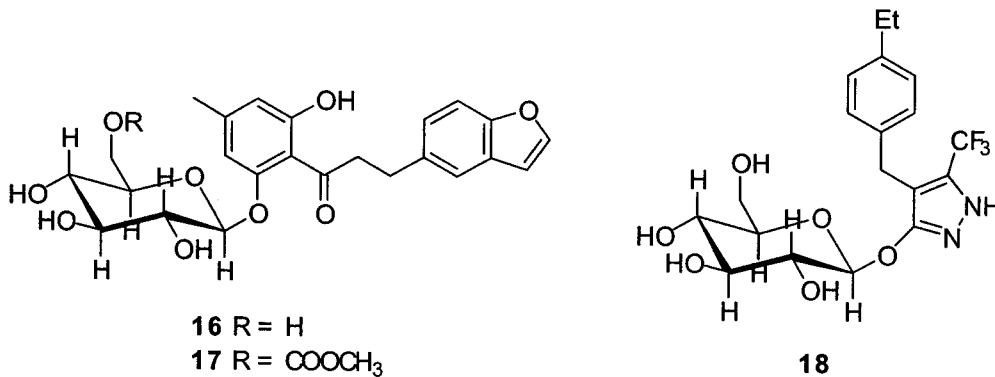
14 R₁ = NH₂, R₂ = N1-imidazole
15 R₁ = H, R₂ = 2-(1H)-imidazole

รูปที่ 14 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งกลัยโคเจนซินเทสไคเนส-3²

2. สารยับยั้งการขนส่งกลูโคสเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (Inhibitors of glucose uptake)

2.1 สารยับยั้งตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส (Sodium-glucose transporter inhibitors)²

การดูดซึมทางลำไส้และการดูดซึมกลับที่ไตของกลูโคสเกิดขึ้นผ่านทางตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส (sodium-glucose transporters) หรือ เอสจีแอลที (SGLT) เอสจีแอลที มีอยู่ 3 ไอโซฟอร์ม คือ เอสจีแอลที-1 (SGLT-1), เอสจีแอลที-2 (SGLT-2) และเอสจีแอลที-3 (SGLT-3)² ฟลอไรซิน (phlorizin) เป็นสารยับยั้งเอสจีแอลทีที่เฉพาะเจาะจงตัวแรกที่มีรายงานว่ามีประสิทธิภาพในแบบจำลองโรคเบาหวานในสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) แต่ไม่คงตัว ซึ่งต่อมาได้รับการพัฒนาเป็นอนุภาค T-1095A (16, รูปที่ 15) ที่มีความคงตัว และโปรดรัก T-1095 (17, รูปที่ 15) สารทั้งสองได้ถูกนำไปประเมินใช้ในแบบจำลองสัตว์ทดลองโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า T-1095A ยับยั้งเอสจีแอลทีที่ไตได้ ส่วน T-1095 เมื่อให้แก่หนูในขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัมโดยการกิน พบว่ามีฤทธิ์ลดการดูดซึมกลูโคสกลับที่ไตอย่างมีประสิทธิภาพ มีผลให้มีการขับถ่ายกลูโคสออกทางปัสสาวะสูงขึ้น สารนี้พบว่าสามารถปรับปรุงสมดุลกลูโคสในร่างกายได้ดีในหนูที่เป็นเบาหวาน¹⁹ และปัจจุบันกำลังทดลองอยู่ในขั้นคลินิก สาร 18 (รูปที่ 15) เป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่มพิราโซล-โอ-กลูโคไซด์ (pyrazole-O-glucosides) มีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งเอสจีแอลทีที่แรงในการทดลองสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) โดยวัดได้จากการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ โดยสารนี้เมื่อให้แก่หนูในขนาด 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยการฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ พบการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ 63 มิลลิกรัม ในขณะที่ T-1095A เมื่อให้ในขนาดเดียวกัน พบการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ 300 มิลลิกรัม²⁰



รูปที่ 15 โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส^{2,19,20}

บทสรุปและแนวโน้มในอนาคต

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบได้ในสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นของประชากรทั้งประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา เนื่องจากยาที่ใช้ในปัจจุบัน บางครั้งอาจควบคุมระดับของกลูโคสได้ไม่ดีนักแม้ว่าจะให้ยาพร้อมกันหลายชนิดแล้วก็ตาม นอกจากนี้อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้ จากที่กล่าวมา การพัฒนารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ชนิดใหม่สามารถทำได้โดยการเล็งเป้าหมายไปที่การควบคุมเมแทบอลิซึมของกลูโคสเป็นหลัก ทั้งนี้เพื่อลดระดับของกลูโคสในเลือด ซึ่งเกิดขึ้นได้จากการออกฤทธิ์ผ่านทางกลไกการยับยั้งการสร้างกลูโคสโดยกระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิสและกลัยโคจีโนไลซิส และการเพิ่มการสร้างกลัยโคเจนโดยกระบวนการกลัยโคเจเนซิส ดังนั้น จึงมีการออกแบบยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ให้เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการต่างๆในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด หรือเป็นแอนตาโกนิสต์ต่อตัวรับที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกลูโคส แต่อย่างไรก็ตาม การควบคุมเมแทบอลิซึมของกลูโคส ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากเป็นระบบที่ซับซ้อนและมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง การยับยั้งการดูดซึมกลูโคสกลับเข้าสู่กระแสเลือดก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ซึ่งผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่ายาที่ออกแบบมาและทดสอบแล้วว่า มีฤทธิ์ควบคุมสมดุลกลูโคสในร่างกายได้ดี น่าจะผ่านการทดลองทางคลินิกในที่สุด ถึงแม้จะเป็นที่ทราบกันว่ายาที่มีฤทธิ์ดีจำนวนมาก อาจไม่ผ่านการทดลองทางคลินิกในขั้นสุดท้าย

เอกสารอ้างอิง

1. Anonymous. World Health Organization. Diabetes Programme. Facts and Figures. Available at <http://www.who.int/diabetes/facts/en/> (September 2006).
2. Sarabu R, Tilley J. Recent Advances in Therapeutic Approaches to Type 2 Diabetes. *Ann. Rep. Med. Chem.* 2005; 40: 167-181.
3. Anonymous, Citric Acid Cycle, In: Voet D, Voet JG (ed) *Biochemistry*. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1995: 538-562.
4. Anonymous. Glycolysis, In: Stryer L (ed) *Biochemistry*. 4th Ed. New York: W.H. Freeman and Company, 1995: 483-508.
5. Mayers RM, Butlin RJ, Kilgour E, et al. AZD7545, a Novel Inhibitor of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 2 (PDHK2), Activates Pyruvate Dehydrogenase in vivo and Improves Blood Glucose Control in Obese (fa/fa) Zucker Rats. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31: 1165-1167.
6. Sorensen BK, Link JT, von Geldern T, et al. An Evaluation of a C-Glucuronide as a Liver Targeting Group: Conjugate of a Glucocorticoid Antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003; 13: 2307-2310.
7. Barf T, Vallgarda J, Emond R, et al. Arylsulfonamidothiazoles as a New Class of Potential Antidiabetic Drugs. Discovery of Potent and Selective Inhibitors of the 11Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 3813-3815.
8. Alberts P, Nilsson C, Selen G, et al. Selective Inhibition of 11 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Improves Hepatic Insulin Sensitivity in Hyperglycemic Mice Strains. *Endocrinology*. 2003; 144: 4755-4762.
9. Harada H, Asano O, Hoshino Y, et al. 2-Alkynyl-8-aryl-9-methyladenines as Novel Adenosine Receptor Antagonists: Their Synthesis and Structure-Activity Relationships toward Hepatic Glucose Production Induced via Agonism of the A(2B) Receptor. *J. Med. Chem.* 2001; 44: 170-179.
10. Harada H, Asano O, Kawata T, et al. 2-Alkynyl-8-aryladenines Possessing an Amide Moiety: Their Synthesis and Structure-Activity Relationships of Effects on Hepatic Glucose Production Induced via Agonism of the A(2B) Adenosine Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2001; 9: 2709-2726.
11. Crist GH, Xu B, Lanoue KF, et al. Tissue-Specific Effects of in vivo Adenosine Receptor Blockade on Glucose Uptake in Zucker Rats. *FASEB J.* 1998; 12: 1301-1308.
12. Petersen KF, Sullivan JT. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27-9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans. *Diabetologia* 2001; 44, 2018-2024.
13. Duffy JL, Kirk BA, Konteatis Z, et al. Discovery and Investigation of a Novel Class of Thiophene-Derived Antagonists of the Human Glucagon Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005; 15: 1401-1405.
14. Anonymous. Glycogen Metabolism, In: Stryer L (ed) *Biochemistry*. 4th Ed. New York: W.H. Freeman and Company, 1995: 581-602.
15. Hoover DJ, Lefkowitz-Snow S, Burgess-Henry JL, et al. Indole-2-carboxamide Inhibitors of Human Liver Glycogen Phosphorylase. *J. Med. Chem.* 1998; 41: 2934-2938.

16. Anonymous, Other Pathways of Carbohydrate Metabolism, In: Voet D, Voet JG (ed) Biochemistry. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1995: 599-625.
17. Benbow JW, Helal CJ, Kung DW, et al. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3): A Kinase with Exceptional Therapeutic Potential. Ann. Rep. Med. Chem. 2005; 40: 135-147.
18. Nikoulina SE, Ciaraldi TP, Mudaliar S, et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 Improves Insulin Action and Glucose Metabolism in Human Skeletal Muscle. Diabetes. 2002; 51: 2190-2198.
19. Tsujihara K, Hongu M, Saito K, et al. Na(+)-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring. J. Med. Chem. 1999; 42: 5311-5324.
20. Ohsumi K, Matsueda H, Hatanaka T, et al. Pyrazole-O-glucosides as Novel Na(+)-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003; 13: 2269-2272.

คำถาม

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับพัชรูเวตตีไฮโดรจีเนส

1. สับสเตรต คือ พัชรูเวต
2. ผลิตภัณฑ์ คือ อะเซทิลโคเอ
3. ถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ได้โดยพัชรูเวตตีไฮโดรจีเนสฟอสฟาเทส
4. ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ได้โดยพัชรูเวตตีไฮโดรจีเนสโคเนส
5. ถ้าค้างอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ จะมีประโยชน์ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2

2. ข้อใดผิด

1. RU-486 เป็นแอนทาโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์
2. RU-486 ออกฤทธิ์ได้ทั่วร่างกาย ไม่เลือกออกฤทธิ์ต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง
3. การเชื่อมต่อ RU-486 กับคอเลสเทอรอล ทำให้ได้แอนทาโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตับ
4. กลูโคคอร์ติคอยด์มีผลทำให้ระดับของกลูโคสเพิ่มสูงขึ้น
5. แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตับสามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

3. ข้อใดถูก

1. สารกระตุ้น 11-เบต้า-ไฮดรอกซีสเตอรอยด์ตีไฮโดรจีเนส-1 สามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ได้
2. 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงคอร์ติซอลไปเป็นคอร์ติโซน
3. 11-เบต้า-เอชเอสดี-2 เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงคอร์ติซอลไปเป็นเอสโตรเจน
4. สารยับยั้ง 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 มีฤทธิ์เพิ่มการผลิตกลูโคสที่ตับ
5. สารยับยั้ง 11-เบต้า-เอชเอสดี-1 มีโครงสร้างทางเคมีจัดอยู่ในกลุ่ม 2-อะมิโนโพรอะโซล

4. ข้อใดผิด

1. ตัวรับอะดีโนซีนแ่งออกเป็น 4 ชนิดย่อย คือ เอ1บี, เอ2บี, เอ3บี และ เอ4บี
2. แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี สามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2
3. แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี มีฤทธิ์ลดการผลิตกลูโคสที่ตับ
4. แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี มีฤทธิ์เพิ่มการนำกลูโคสไปใช้ในกล้ามเนื้อ
5. แอนแทโกนิสต์ต่อตัวรับอะดีโนซีน เอ2บี ไม่ควรเลือกออกฤทธิ์ที่ตับเพียงอวัยวะเดียว

5. ข้อใดถูก

1. อะโกนิสต์ต่อตัวรับกลูคาگونสามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ได้
2. กลูคาгонมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด
3. กลูคาгонมีฤทธิ์ตรงกันข้ามกับฤทธิ์ของอินซูลิน
4. กลูคาгонถูกหลั่งออกมาจากเซลล์เบต้าที่ตับอ่อน
5. กลูคาгонมีฤทธิ์ลดกลัยโคจีโนไลซิส

6. ข้อใดผิด

1. กลัยโคเจนฟอสฟอริเลส ทำหน้าที่ในกระบวนการกลัยโคจีโนไลซิส
2. ผลิตภัณฑ์ของกลัยโคเจนฟอสฟอริเลส คือ กลูโคส-6-ฟอสเฟต
3. สารยับยั้งกลัยโคเจนฟอสฟอริเลสสามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ได้
4. กลัยโคเจนฟอสฟอริเลส มีตำแหน่งต่างๆที่จับกับไลแกนด์ได้ 6 ตำแหน่ง
5. สารยับยั้งกลัยโคเจนฟอสฟอริเลส จะลดการสลายของกลัยโคเจน

7. ข้อใดผิด

1. กลูโคส-6-ฟอสฟาเทส เร่งปฏิกิริยาขั้นตอนสุดท้ายในกลัยโคจีโนไลซิส
2. กลูโคส-6-ฟอสฟาเทส เร่งปฏิกิริยาขั้นตอนสุดท้ายในกลูโคนีโอเจเนซิส
3. สารยับยั้งกลูโคส-6-ฟอสฟาเทสสามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ได้
4. ปฏิกิริยาที่เร่งโดยกลูโคส-6-ฟอสฟาเทส เป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับได้
5. กลูโคส-6-ฟอสเฟต ไม่สามารถผ่านออกจากเซลล์ได้

8. ข้อใดผิด

1. ฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนฟรักโทส-1,6-บิสฟอสเฟต ไปเป็นฟรักโทส-6-ฟอสเฟต
2. ฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการกลูโคนีโอเจเนซิสเพื่อสร้างกลูโคส
3. ปฏิกิริยาที่เร่งโดยฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส เป็นชนิดแบบไม่ผันกลับ
4. สารกระตุ้นฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทสอาจจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
5. ฟรักโทส-1,6-บิสฟอสฟาเทส มีลักษณะเป็นไฮโมเตตระเมอร์

9. ข้อใดผิด

1. สับสเตรตของกลัยโคเจนซินเทสไคนเนส-3 คือ กลัยโคเจนซินเทส
2. กลัยโคเจนซินเทสไคนเนส-3 เป็นทัยโรซีน/ทรีโอนีนไคนเนส
3. กลัยโคเจนซินเทสไคนเนส-3 อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์เมื่อถูกเติมฟอสเฟตที่ทัยโรซีน
4. การเติมฟอสเฟตให้กลัยโคเจนซินเทส จะไปยับยั้งการทำงานของตัวมันเอง
5. การยับยั้งกลัยโคเจนซินเทสไคนเนส-3 จะไปกระตุ้นการทำงานของกลัยโคเจนซินเทส

10. ข้อใดผิด

1. การขับกลูโคสออกจากร่างกายที่ไตเกิดขึ้นผ่านทางตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส
2. ตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส มีอยู่ด้วยกัน 3 ไอโซฟอร์ม คือ เอสจีแอลที-1 เอสจีแอลที-2 และเอสจีแอลที-3
3. ฟลอไรซิน (phlorizin) เป็นสารยับยั้งเอสจีแอลทีที่เฉพาะเจาะจงตัวแรกที่มีรายงาน
4. สารยับยั้งตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคส มีฤทธิ์ลดการดูดซึมกลูโคสกลับที่ไต มีผลให้มีการขับถ่ายกลูโคสออกทางปัสสาวะสูงขึ้น
5. โครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งตัวขนส่งโซเดียม-กลูโคสมักเป็นกลูโคไซด์