REVIEW ARTICLE

Glucokinase: The New Promising Target for Hypoglycemic Drugs

Pichai Chaichanachaichan

Faculty of Pharmacy, Siam University, Bangkok, 10160, Thailand
E-mail: Extra_Top@hotmail.com

Abstract

Glucokinase is the enzyme in hexokinase family. The principle function is break down monosaccharides such as D-glucose, D-mannose, and D-fructose inside the cells via cellular metabolic pathways. Research with fluorescence technique shows the more activity of glucokinase in the experimental design with glucose than without glucose. Glucokinase can be found in all living organisms with different concentration depends on cell types. The highest concentration of glucokinase can be found in hepatocyte whose functions as rate-limiting enzyme for glycogenolysis and glycogenesis. In beta cell of pancreas, glucokinase acts as glucose sensor in the process called "glucose-stimulated insulin release". Glucokinase is in active form when cellular glucose reach 5 millimolar a litre. The end-product from metabolism of glucose inside cells is ATP. Insulin will be released from beta cell due to the depolarization which cause from higher level of ATP/ADP ratio. Animal study reveals that mutant mice that cannot produce glucokinase will pass away with severe hypoglycemia. A study in diabetes patients shows the decrease concentration of glucokinase both in hepatocytes and beta cells which may has a correlation with the pathogenesis of diabetes mellitus. The critical point of this review is the properties, structure-function relationships, and organ-functions of glucokinase.

***Keywords*:** glucokinase, glucose-stimulated insulin release, type 2 diabetes mellitus

นิพนธ์ปริทัศน์

กลูโคไคเนส: เป้าหมายใหม่สำหรับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

พิชัย ชัยชนะชัยชาญ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพฯ 10160

อีเมล: Extra_Top@hotmail.com

บทคัดย่อ

กลูโคไคเนส (glucokinase) เป็นเอนไซม์ในกลุ่มของเฮ็กโซไคเนส ที่มีบทบาทในการสลายน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวเช่น กลูโคส แมนโนส และฟรักโทส จากการศึกษาการทำงานของกลูโคเคเนสในสภาวะที่มีและไม่มีกลูโคส พบว่าในสภาวะที่มีกลูโคสการทำงานของเอนไซม์จะเพิ่มมากกว่าสภาวะที่ไม่มีกลูโคส กลูโคไคเนสสามารถพบได้ในเซลล์ที่มีชีวิตทุกชนิด แต่มีระดับความเข้มข้นแตกต่างกัน โดยจะพบมากที่สุดที่เซลล์ตับ หน้าที่ของกลูโคไคเนสในเซลล์ตับคือ เป็นตัวกำหนดอัตราการสร้างและสลายไกลโคเจน ที่ตับอ่อนพบว่ากลูโคไคเนสเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการหลั่งอินซูลิน โดยทำหน้าที่เป็นเครื่องตรวจวัดระดับกลูโคสภายในเซลล์ กล่าวคือ หากระดับน้ำตาลกลูโคสภายในเซลล์มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมลต่อลิตร กลูโคไคเนสจะอยู่ในสภาพเร่ง ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ทำงานและกระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลิน การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าในหนูที่ไม่มีการผลิตกลูโคไคเนสจะเสียชีวิตตั้งแต่ตอนคลอดด้วยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขั้นรุนแรง และจากรายงานในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบว่าระดับของกลูโคไคเนสที่ตับและตับอ่อนมีปริมาณลดลง ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคเบาหวาน ดังนั้นความเข้าใจในเรื่องสรีรวิทยาและการทำงานของกลูโคไคเนส จะช่วยส่งเสริมให้เกิดความเข้าใจการทำงานของยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของกลูโคไคเนส (glucokinase activator)

คำสำคัญ: กลูโคไคเนส การหลั่งอินซูลิน โรคเบาหวานชนิดที่ 2

Received: May 3th, 2016
Accepted: June 15th, 2016

วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงเป้าหมายใหม่ของยารักษาโรคเบาหวาน
2. ทราบความสำคัญของกลูโคไคเนสในฐานะที่เป็นเป้าหมายสำหรับยารักษาโรคเบาหวาน

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 Diabetes Mellitus; Type 2 DM) เป็นโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อยในประเทศไทย และยังเป็นโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนซึ่งอันตรายและมีค่าใช้จ่ายสูง เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease) ไตวาย (Renal failure) และการถูกตัดเท้าหรือขา (Amputation) (1,2) ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดโรคเบาหวานคือ น้ำหนักตัวโดยผู้ที่มีนำหนักเกิน คือผู้มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณ 3 เท่า, ผู้ที่มีโรคอ้วนคือผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณ 7 เท่า (3) จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดโดยเฉพาะค่าฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA1C) สัมพันธ์กับการเกิดโรคแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆ ดังนั้นการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติจึงเป็นเป้าหมายหลักของการรักษาโรคเบาหวาน (4) วิธีการในการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ มีทั้งวิธีการไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) เช่น การควบคุมการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และการใช้ยา (pharmacological treatment) ซึ่งมีทั้งรูปแบบยารับประทานเพื่อต้านภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (Anti-hyperglycemic drugs) ได้แก่ ยาในกลุ่ม sulfonyl urea, non-sulfonyl urea, thiazolinedinedione, glucosidase inhibitors, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors และยาในรูปแบบฉีด ได้แก่ อินซูลิน (insulin), GLP-1 analogues แต่ก็ยังไม่เพียงพอต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือด อีกทั้งยาดังกล่าวอาจมีอาการข้างเคียงแตกต่างกัน ทำให้ผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถเข้าถึงยาได้ ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้จะขอกล่าวถึงเป้าหมายใหม่ เพื่อใช้พัฒนาเป็นยาลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด

กลูโคไคเนส (Glucokinase; GK)

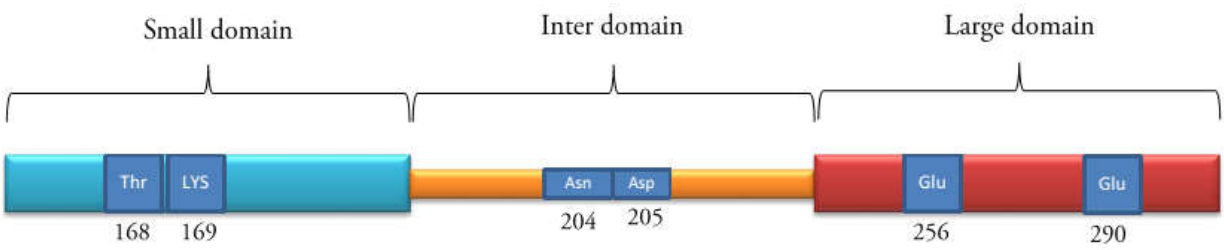
กลูโคไคเนส เป็นเอนไซม์ประเภทโปรตีน จัดอยู่ในกลุ่มของเฮกโซไคเนส (hexokinase) ซึ่งประกอบด้วย เฮกโซไคเนสชนิดที่1-4 (hexokinase I-IV) หรือเฮกโซไคเนสชนิดเอ-ดี (hexokinase A-D) โดย กลูโคไคเนส เป็นเฮกโซไคเนสชนิดที่ 4 (hexokinase IV) หรือเฮกโซไคเนสชนิดดี (hexokinase D) หน้าที่ของกลูโคไคเนส คือทำงานร่วมกับ แมกนีเซียมไอออน (Mg^{2+}) และเอทีพี (ATP) ในการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphate; Pi) ให้แก่โมเลกุลของ กลูโคส (D-glucose) แมนโนส (D-mannose) และฟรักโทส (D-fructose) เพื่อให้ได้สารตัวกลาง (intermediate mediator) ที่นำไปเข้าสู่กระบวนการสลายสารอาหารระดับโมเลกุล (cellular respiration)

ความแตกต่างของกลูโคไคเนสกับเฮกโซไคเนสชนิดอื่นๆคือ กลูโคไคเนสจะไม่ถูกยับยั้ง (negative feedback) ด้วยผลิตภัณฑ์ของการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสคือ กลูโคส-6-ฟอสเฟต (Glucose-6-phosphate; G6P) หรือ กลูโคส-1,6-บิสฟอสเฟต (Glucose-1,6-bisphosphate; G1,6P2) (4)

ความสัมพันธ์ระหว่าง โครงสร้างและการทำงานของเอนไซม์กลูโคไคเนส (5-7)

จากการศึกษาด้วยผลึกศาสตร์ใช้รังสีเอ็กซ์ (5, 6) พบลักษณะโครงสร้างของกลูโคไคเนสจะมีรูปร่างคล้ายฝ่ามือ (palm-shape) แบ่งออกเป็น 3 ส่วนใหญ่ๆ ตามรูปที่1 กล่าวคือ Large domain (large lobe), Inter domain (hinge region) และ Small domain (small lobe) โดยที่ทั้ง 3 ส่วนนี้จะมีกรดอะมิโนที่ทำหน้าที่เป็น glucose binding site ได้แก่ กรดอะมิโนกลูตามีน (Glu256, Glu290) ที่ large domain กรดอะมิโนแอสพาราจีน (Asn 204) และกรดอะมิโนแอสพาติก (Asp205) ที่ inter domain และกรดอะมิโนทรีโอนิน (Thr168) และกรดอะมิโนไลซีน (Lys169) ที่ small domain เนื่องจากภายในโครงสร้างของกลูโคไคเนสมีกรดอะมิโนทริปโตเฟน ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่มีหน่วยย่อยที่สามารถดูดกลืนแสง (chromatophore) อยู่ในโมเลกุล ดังนั้นเมื่อทำการทดสอบโดยใช้เทคนิคฟลูออกเรสเซนจะได้กราฟที่แสดงการทำงานของกลูโคไคเนสโดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างภาวะที่มีและไม่มีน้ำตาลกลูโคส พบว่าในภาวะที่มีน้ำตาลกลูโคสค่าการดูดกลืนแสงจะเพิ่มสูงกว่าภาวะที่ไม่มีน้ำตาลกลูโคส ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์กลูโคไคเนสที่ทำงานได้ดีขึ้น

ในสภาวะที่ไม่มีน้ำตาลกลูโคส เอนไซม์กลูโคไคเนสจะอยู่ในรูป super-open form เป็นเอนไซม์ในสภาพที่ไม่สามารถทำงานได้ (inactive form) เมื่อเซลล์เกิดกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) จะเกิดการเหนี่ยวนำให้โครงสร้างของกลูโคไคเนส เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก super-open (inactive) มาเป็น open form (active form) ซึ่งในขั้นตอนนี้จะเกิดช้า (slow catalytic cycle) หลังจากนั้นจะเกิดการเหนี่ยวนำตามทฤษฎีเหนี่ยวนำให้เหมาะสม (induced-fit theory) ทำให้กลูโคไคเนสเปลี่ยนจาก open form ไปเป็น closed form ซึ่งเป็นขั้นตอนที่เกิดได้เร็ว (catalytic fast cycle) ดังนั้นหากมีสารที่ช่วยให้กลูโคไคเนสอยู่ในรูป active form ก็จะทำให้เผาผลาญกลูโคสได้ดีขึ้น



รูปที่ 1 โครงสร้างของกลูโคไคเนส ตัวเลขแสดงตำแหน่งของกรดอะมิโน (Thr หมายถึง กรดอะมิโนทรีโอนีน Lys หมายถึง กรดอะมิโนไลซีน, Asn หมายถึง กรดอะมิโนแอสพาราจีน, Asp หมายถึง กรดอะมิโนแอสพาติก และ Glu หมายถึง กรดอะมิโนกลูตามีน)

จลนศาสตร์และการควบคุมการทำงานของกลูโคไคเนส

ที่ค่าความเป็นกรด-ด่างที่ 7.4 กลูโคไคเนสเป็นโปรตีนที่มีมวลโมเลกุลประมาณ 50 กิโลดาลตัน มีค่าคงที่ทางจลนศาสตร์ (kinetic constant; kcat) ซึ่งหมายถึงจำนวนโมเลกุลของสารตั้งต้นที่ถูกเปลี่ยนเป็นผลิตภัณฑ์ใน 1 หน่วยเวลา ในขณะที่ active site ของเอนไซม์จับกับสารตั้งต้นหมด อยู่ระหว่าง 60-70 วินาที มีค่าสัมประสิทธิ์ของฮิลล์ (Hill coefficient; (nH) ซึ่งหมายถึงความสามารถของการจับกันระหว่างสารตั้งต้นกับเอนไซม์ โดยถ้าค่าสัมประสิทธิ์ของฮิลล์ มากกว่าหนึ่งหมายความว่าสารตั้งต้นกับเอนไซม์จับกันได้ดี ซึ่งกลูโคไคเนสมีค่าสัมประสิทธิ์ของฮิลล์เท่ากับ 1.7 โดยมีสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กลูโคไคเนสได้แก่ กลูโคไคเนสเรกูลาทอรี โปรตีน (glucokinase regulatory protein; GKRP) และเอซิล โคเอนไซม์ เอ (acyl-CoA) สามารถตรวจพบกลูโคไคเนสได้ในไซโทพลาสซึม และไมโทคอนเดรียของเซลล์ตับ เบต้าเซลล์และแอลฟาเซลล์ของตับอ่อน เซลล์ประสาทบริเวณไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง

กลูโคไคเนสเรกูลาทอรี โปรตีน คือโปรตีนที่มีขนาดประมาณ 68,000 ดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโน 626 ตัว ถูกสร้างจากนิวเคลียสของเซลล์ตับ ในสภาวะอดอาหาร (fasting state) พบว่าการทำงานของกลูโคไคเนสลดลง เพราะกลูโคไคเนสเรกูลาทอรี โปรตีน จะเข้าจับกับกลูโคไคเนสที่อยู่ในไซโทพลาสซึม กลายเป็นสารเชิงซ้อนระหว่างกลูโคไคเนส-กลูโคไคเนสเรกูลาทอรี โปรตีน(GK-GKRP complex) ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ และนำไปเก็บสะสมไว้ภายในนิวเคลียส เมื่อมีกลูโคสเพียงพอในเซลล์ กลูโคไคเนสจะทำหน้าที่เปลี่ยนกลูโคสให้กลายเป็นฟรักโทส-6-ฟอสเฟต (fructose-6-phosphate) ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ GKRP ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ กลูโคไคเนสส่งผลให้มีระดับของฟรักโทส-6-ฟอสเฟตลดลง จัดเป็นกลไกของร่างกายที่ป้องกันการการทำงานของกลูโคไคเนสมากเกินไป เมื่อร่างกายได้รับซอร์บิตอล หรือน้ำตาลฟรักโทส สารทั้งสองชนิดนี้ถูกเปลี่ยนเป็นฟรักโทส-1-ฟอสเฟต (fructose-1-phosohate) ซึ่งฟรักโทส-1-ฟอสเฟต จะเข้าแทนที่ฟรักโทส-6-ฟอสเฟต ส่งผลให้เกิดการเคลื่อนย้ายของกลูโคไคเนสออกจากนิวเคลียสออกสู่ไซโทพลาสซึม

ความสัมพันธ์ระหว่างอวัยวะและบทบาทของกลูโคไคเนส (5, 7, 8)

อวัยวะหลักที่พบกลูโคไคเนสคือ เซลล์ตับ (hepatocyte) โดยจะพบมากกว่า 99% ของกลูโคไคเนสทั้งหมดในร่างกาย นอกจากนี้ยังสามารถพบกลูโคไคเนสที่เหลือโดยรวมประมาณ 1% ได้ที่ ตับอ่อน ซึ่งพบได้มากที่ เบต้าเซลล์ และ แอลฟาเซลล์ ลำไส้เล็ก ซึ่งพบได้ที แอลเซลล์ และ เคเซลล์ เซลล์หลอดเลือดของทางเดินหายใจ หลอดเลือดดำที่เข้าตับ สมองส่วนไฮโปทาลามัส ก้านสมอง ต่อมเพศ และต่อมไทรอยด์ ซึ่งรวมเรียกว่า นิวโร-เอนโดไคน์ กลูโคไคเนส (neuro-endocrine glucokinase)

จากจำนวนของกลูโคไคเนสที่พบตามอวัยวะต่างๆ เป็นผลสืบเนื่องมาจากการควบคุมการสร้างกลูโคไคเนส โดย ยีนส์เพียงหนึ่งยีนส์แต่มี 2 โปรโมเตอร์ โดยจะพบว่าที่ เซลล์ตับ (hepatocyte) จะมีดาวน์สตรีมโปรโมเตอร์ซึ่งมีอินซูลินเป็นตัวควบคุมการสร้าง และที่นิวโร-เอนโดไคน์ (neuro-endocrine) เป็นอัพสตรีมโปรโมเตอร์ แต่ยังไม่สามารถหาได้ว่าสารใดเป็นตัวควบคุมการสร้างที่แท้จริง

การทำงานร่วมกันของกลูโคไคเนสในแต่ละอวัยวะนั้น ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าทั้งหมดเกี่ยวโยงกันอย่างไร แต่จากงานวิจัยพบว่า ในกรณีที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นประมาณ 2-10 มิลลิโมล่าร์ ที่บริเวณ arcuate nucleus และ hypothalamus จะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสัญญาณประสาทเพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเป็นปกติ นอกจากนั้นยังพบอีกว่า ที่เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมัน การทำงานของกลูโคไคเนสยังส่งผลให้เกิดสารตัวกลางที่ไปกระตุ้นการทำงานของ วิถีเอเอ็มพี ไคเนส (AMP kinase pathway) และ วิถีเอ็มทอร์ (MTOR pathway) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเมทาบอลิซึ่มของสารต่างๆ

เซลล์ตับ (hepatocyte) สามารถพบกลูโคไคเนสประมาณ 99% มีหน้าที่หลักในการควบคุมกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) กลูโคสออกซิเดชั่น (glucose oxidation) และการสร้างไกลโคเจน (Glycogenesis) รวมถึงการสร้างสารประเภทไขมัน เช่น ไตรกลีเซอไรด์ (triacylglycerol) ฟอสฟอลิปิด (phospholipid) และ คลอเรสเตอรอล (cholesterol) โดยมีกลูโคส-6-ฟอสเฟต (glucose - 6-phosphate; G6P) ทำหน้าที่เป็นสารตัวกลางในการสร้างสารต่างๆ เช่น กลูโคส-6-ฟอสเฟต จะถูกเปลี่ยนเป็นสารไพรูเวต (pyruvate) และ อะเซทิลโคเอนไซม์ เอ (acetyl CoA) ตามลำดับ ซึ่ง อะเซทิลโคเอนไซม์ เอ จะเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสร้างคลอเรสเตอรอล นอกจากนั้นยังมีอะเซทิลโคเอนไซม์ เอ บางส่วนที่เปลี่ยนเป็น มาโลนิลโคเอนไซม์ เอ (malonyl-CoA) ซึ่งเมื่อ มาโลนิลโคเอนไซม์ เอ รวมกับกรดไขมัน จะทำให้เกิดการสร้างไตรเอซิลกลีเซอรอล (triacylglycerol) และฟอสฟอลิปิด นอกจากนี้กลูโคส-6-ฟอสเฟตถูกเปลี่ยนเป็น ยูริดีนไดฟอสเฟตกลูโคส (Uridine diphosphate glucose; UDPG) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างไกลโคเจนโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ไกลโคเจน ซินเทส (glycogen synthase) ซึ่งอธิบายได้ดังนี้กลูโคส-6-ฟอสเฟต จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์โปรตีนฟอสฟาเตส (protein phosphatase 1; PP1) ทำให้มีปริมาณของเอนไซม์ฟอสโฟลิเลตไกลโคเจนฟอสฟอลิเลส (phospharylated liver glycogen phosphorylase; PYGL-P) ลดลง ซึ่งโดยปกติถ้ามีเอนไซม์ฟอสโฟลิเลตไกลโคเจนฟอสฟอลิเลสสูง จะทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ไกลโคเจนซิสเทส ฟอสฟาเตส (glycogen synthase phosphatase) ทำให้เอนไซม์ไกลโคเจนซินเทส อยู่ในรูปที่ไม่สามารถทำงานได้ ดังนั้นจึงเกิดการสร้างไกลโคเจนได้ หรือพูดอีกนัยหนึ่งคือ เมื่อมีภาวะที่ทำให้อัตราส่วนระหว่างอินซูลินกับกลูคากอนเพิ่มมากขึ้น จะยับยั้งกระบวน การสร้างน้ำตาล (gluconeogenesis) แต่ส่งเสริมให้เกิดให้เกิดการสร้างไกลโคเจน (glycogenesis) ที่เบต้าเซลล์ กลูโคไคเนสทำหน้าที่เป็นสารที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่ไวต่อระดับกลูโคส (glucose-stimulated insulin release; GSIR) โดยจะไวต่อระดับกลูโคสภายในเซลล์ที่อยู่ในช่วง 4-8 มิลลิโมลต่อลิตร นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินซึ่งสามารถอธิบายกลไกได้ดังตามรูปที่ 2 คือ เมื่อมีน้ำตาลภายในเซลล์การทำงานของกลูโคไคเนสจะเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้กระบวนการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) เพิ่มมากขึ้น ผลลัพธ์ที่ได้คือ สารตัวกลางในกระบวนการต่างๆและสารพลังงานสูง (ATP) เมื่อมีสัดส่วนของ ATP ต่อ ADP สูงขึ้นจะทำให้โปรตีนขนส่งโพแทสเซียม (K^+-ATPase channel) ปิด ส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะดีโพลาไรซ์ เซชั่น (depolarization)

เมื่อค่าความต่างศักย์เปลี่ยนแปลงมากพอที่จะกระตุ้นโปรตีนขนส่งแคลเซียมชนิดแอล (L-type calcium channel) ก็จะทำให้ แคลเซียมไอออนไหลเข้าสู่ภายในเซลล์ แคลเซียมไอออนที่เพิ่มขึ้นจะช่วยให้เกิดการหลั่งอินซูลินผ่านกระบวนการเอกโซไซโทซิส (exocytosis) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับกลูโคสในกระแสเลือดที่เพิ่มมากขึ้นยังส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนของกลูโคไคเนสมากขึ้น 5-10เท่าอีกด้วย

นอกจากน้ำตาลกลูโคสแล้ว ยังพบว่ากรดไขมันและกรดอะมิโนเมื่อเข้าสู่กระบวนการสลายสารอาหารระดับเซลล์ (cellular respiration) ก็ทำให้เกิดสารตัวกลางและสารพลังงานสูงเช่นเดียวกับกลูโคส ยิ่งไปกว่านั้นพบว่ากรดไขมันที่จับกับตัวรับชนิดจีโปรตีน (G-protein couple receptor 40; GPR40) อะเซทิลโคลีน (acetylcholine; ACh) ที่จับกับตัวรับชนิดมัสคาร์รินิกชนิดที่ 3 (muscarinic receptor type3; M3) และ กลูคากอนไลค์เปปไทด์ชนิดที่1 (glucagon like peptide 1; GLP-1) ที่จับกับตัวรับของกลูคากอนไลค์เปปไทด์ชนิดที่1 (glucagon like peptide 1 receptor ; GLP1R) จะสามารถส่งสัญญาณให้เกิดการหลั่งอินซูลินได้โดยตรงอีกด้วย

สาเหตุที่กลูโคไคเนส เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการพัฒนายาเพื่อรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (5, 7, 9)

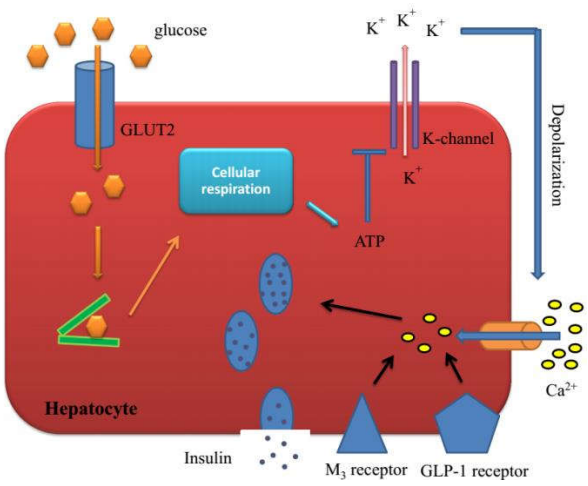
จากการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1951-1960 พบบทบาทหน้าที่ของกลูโคไคเนส ในการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือด ดังนี้

1. ที่เบต้าเซลล์ พบว่ากลูโคไคเนสทำหน้าที่เป็นเครื่องตรวจวัดระดับน้ำตาลกลูโคส (glucose sensor) สำหรับการหลั่งอินซูลิน (Glucose stimulated insulin secretion: GSIS หรือ Glucose stimulated insulin releasing: GSIR)

2. ที่เซลล์ตับ (hepatocyte) พบว่ากลูโคไคเนสเป็นขั้นกำหนดสำหรับการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับ ซึ่งไม่ได้ขึ้นกับจำนวนของโปรตีนที่มำหน้าที่ขนส่งกลูโคส (Glucose Transporter; GLUT) เพื่อที่จะนำกลูโคสไปใช้ในการสร้างไกลโคเจน(glycogenesis) อีกทั้งยังเป็นเอนไซม์ที่มีส่วนช่วยในการควบคุมระดับของน้ำตาลในกระแสเลือดหลังรับประทานอาหาร (postprandial plasma glucose : PPG) ให้อยู่ในระดับปกติซึ่งพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของกลูโคไคเนสที่บกพร่องไปจากเดิมขึ้นกับระยะของโรค แสดงในตารางที่ 1 (5) นอกจากนี้ยังพบว่าในสัตว์ที่ไม่มีกลูโคไคเนสจะเสียชีวิตตั้งแต่ตอนคลอดด้วยภาวะ severe hyperglycemia (10)

ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างของกลูโคไคเนสในแง่ปริมาณและหน้าที่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2

	ปริมาณของกลูโคไคเนส		**การทำงานของกลูโคไคเนส**
	เบต้าเซลล์	ตับ	
เบาหวานชนิดที่ 1 (Autoimmune disease)	ไม่พบหรือพบน้อยมาก	ไม่มีข้อมูล	บทบาทหลักเกี่ยวข้องกับการสร้างไกลโคเจน
เบาหวานชนิดที่ 2 (Late onset DM)	ลดลง (7) เนื่องจากเบ้ตาเซลล์ถูกทำลายไปบางส่วน	แบ่งได้ 2 ชนิดคือ 1.ระยะเริ่มต้น: เพิ่มขึ้นเล็กน้อย 2. ระยะหลัง: ลดลง	สามารถทำหน้าที่ได้ใกล้เคียงกับคนปกติ ยกเว้นในผู้ป่วยระยะหลังที่การทำงานจะลดลง (ทั้งที่เบต้าเซลล์และตับ)



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างกลูโคไคเนสและการหลั่งอินซูลิน

เอกสารอ้างอิง

1. The Health and Social Care Information Centre, National Diabetes Audit 2010-2011 Report 2: Complications and Mortality, 2012; Leeds, UK
2. Hex N. et al. Estimating the current and future costs of type 1 and type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabetic Medicine*, 2012; 29: 855-62
3. Abdullah A. et al., The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diab Res Clin Pract*, 2010; 89 (3): 309-19
4. Inzucchi SE. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Patient-Centered. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1364-79
5. Franz MM. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nat Rev*: Focus on diabetes, 2009 (8): 399-416
6. Manojit P. Recent advances in glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes. *Drug discovery Today*. 14:15/16;2009;784-92
7. Franz MM. and Daniel P. Jr. Glucokinase activators (GKAs) promise a new pharmacotherapy for diabetics. F1000 medicine report 2010. 2(43) p.1-5
8. Manu VC., Clay FS. The ABCs of β-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Nat Med* 13:3;2007
9. Franz MM., Bogumil Z., Nicolai Doliba, et. al. Glucokinase activators for diabetes Therapy. *Diabetes care*. 34: 2010; 36-43