

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Der ATP-abhängige Kaliumkanal
- Schnittstelle zwischen
Diabetes und koronarer
Herzkrankheit;
Satellitensymposium anlässlich
der Jahrestagung der
Österreichischen
Kardiologischen Gesellschaft;
Wien, 31. Mai 2003**

**Aspekte kardiovaskulärer Wirkungen von
Sulfonylharnstoffen**

Francesconi M

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum C)
6-10*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Aspekte kardiovaskulärer Wirkungen von Sulfonylharnstoffen

M. Francesconi

Kurzfassung: Sulfonylharnstoffe sind die am häufigsten verwendeten oralen Medikamente in der Therapie diabetischer Patienten, einer kardiovaskulär besonders gefährdeten Population. Sie fördern die Insulinsekretion aus der Betazelle durch Bindung am Sulfonylharnstoffrezeptor und anschließenden Schluß ATP-abhängiger Kaliumkanäle. Diese finden sich nicht nur auf Betazellen, sondern auch auf Kardiomyozyten und glatten Muskelzellen. In experimentellen Untersuchungen und im klinischen Setting konnten für unterschiedliche Sulfonylharnstoffe teilweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen, wie Abschwächung der reaktiven Gefäßhyperämie und der ischämischen Präkonditionierung am Myokard, nachgewiesen werden. Die unterschiedliche chemische Struktur von Sulfo-

nylharnstoffen, das Organverteilungsmuster und spezielle Isoformen von Sulfonylharnstoffrezeptoren sowie Unterschiede im Affinitäts- und Dissoziationsverhalten erklären diese Phänomene. Empfehlungen zur präferentiellen Verwendung von bestimmten Sulfonylharnstoffen können nicht gemacht werden, da diesbezügliche Endpunktstudien fehlen.

Abstract: Cardiovascular Effects of Sulfonylureas. Sulfonylureas are the most commonly used antihyperglycaemic drugs in the treatment of diabetic patients, a population at high risk for cardiovascular disease. They stimulate insulin release from beta cells via binding to a sulfonylurea receptor and subsequent closure of an ATP-dependent potassium channel. These

are not only encountered on beta cells but also in myocardial and smooth muscle cells. In experimental and clinical settings for some sulfonylureas unfavourable cardiovascular effects could be demonstrated, e. g. attenuation of reactive vascular hyperaemia and of ischaemic preconditioning of the myocardium. Differences in chemical structure of sulfonylurea drugs, specific organ distribution of different sulfonylurea receptor subunits as well as differences in affinity and dissociation properties can explain these findings. Presently, no evidence based recommendations regarding the preferential use of a sulfonylurea drug can be done, because there are no data of end point studies available. **J Kardiol 2003; 10 (Suppl C): 6–10.**

■ Einleitung

Sulfonylharnstoffderivate (SU) zählen zu den am häufigsten verwendeten oralen Antidiabetika [1]. Über viele Jahre erfolgte ihr Einsatz unter Ausnutzung der antihyperglykämischen Eigenschaften ohne Kenntnis ihres Wirkmechanismus. Einzig die Fähigkeit der Betazelle, Insulin zu synthetisieren, galt als Voraussetzung für deren Wirksamkeit. Somit war klar, daß der antihyperglykämische Mechanismus in der Förderung der Insulinsekretion liegen muß, was sich auch im Anstieg der Insulinkonzentration nach SU-Verabreichung widerspiegelt. Da Glukose physiologischerweise eine insulinsekretagoge Substanz ist und ebenfalls zu Konzentrationsanstiegen von Insulin Anlaß gibt, ging die Erforschung und teilweise Aufdeckung des Glukose-Insulin-Regelkreises auf Betazell-Ebene Hand in Hand mit dem Verständnis der Wirkungsweise von SU.

Eine zentrale Rolle spielt dabei der sogenannte Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR), an dem die SU andocken und durch Änderung der transmembranösen Spannung über den Schluß von Kaliumkanälen eine Kaskade von Vorgängen triggern, die in der Sekretion von Insulin enden. SUR konnten nicht nur auf Betazellen, sondern auch auf Kardiomyozyten, glatten Gefäßmuskeln und im ZNS nachgewiesen werden, wobei ein spezielles Verteilungsmuster von SUR-Isoformen bekannt ist. Die unterschiedliche chemische Struktur von SU, das Organverteilungsmuster und spezielle Isoformen von SUR lassen eine differenzierte Wirkung von SU erkennen, die neben der Insulinsekretion noch myokardiale, koronare und peripher-vaskuläre Angriffspunkte nachweist. Dafür gibt es eine gute *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Evidenz, während Daten im Hinblick auf die klinische Relevanz noch spärlich und teilweise kontrovers sind.

Aus dem Rehabilitationszentrum für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen der PVA, Alland

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Mario Francesconi, Rehabilitationszentrum für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen der PVA, A-2534 Alland 146; E-Mail: mario.francesconi@pva.sozvers.at

■ Der Glukose-Insulin-Regelkreis

Änderungen der Konzentration der Blutglukose führen in der Betazelle ebenfalls zu unterschiedlichen Glukosekonzentrationen. Der Influx der Glukose in die Betazelle erfolgt über die weitgehend insulinunabhängig operierende Glukosetransporter-Isoform 2 (GLUT2). Intrazelluläre Glukose aktiviert konzentrationsabhängig den Glukokinasekomplex, was zur Glykolyse führt und die intrazelluläre Konzentration von Adenosintriphosphat (ATP) anhebt. Die dadurch bedingte Änderung des ATP/ADP-Quotienten bewirkt den Schluß der ATP-abhängigen Kaliumkanäle (K_{ATP}), was zu einer Depolarisation der Zellmembran führt. Dies öffnet die spannungsabhängigen Kalziumkanäle (Ca^{++} vol) mit dem Effekt einer Zunahme des intrazellulär-zytosolischen Ca^{++} . Dies bewirkt

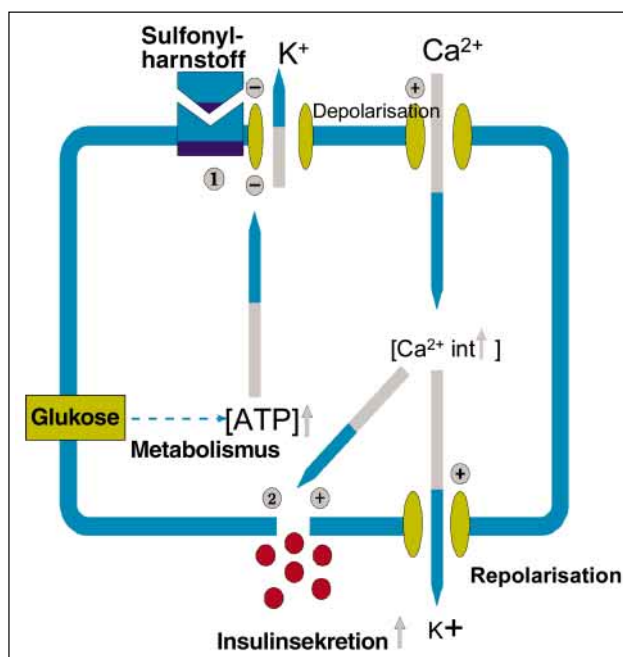


Abbildung 1: Schematische Darstellung der glukose- und sulfonylharnstoffvermittelten Insulinsekretion

zweierlei: Einerseits kommt es durch Vermittlung von Calmodulin als second messenger zur Sekretion von präformiertem und in Granula verpacktem Insulin, andererseits öffnen sich Ca^{++} -abhängige Kaliumkanäle (BK Ca), was zu einer Repolarisation der Zellmembran mit Abnahme des intrazellulären Ca^{++} und Sistieren der Insulinfreisetzung führt [2]. In vereinfachter Form ist dieser Vorgang in Abbildung 1 wiedergegeben.

Bleibt der sekretagoge Stimulus erhalten, wiederholt sich dieser durch Änderung der Leitfähigkeit ionaler Kanäle gesteuerte Zyklus von neuem. Wie experimentelle Untersuchungen an Betazellen von Labornagern ergeben haben, finden unter normoglykämischen Verhältnissen pro Minute 3–4 Depolarisationen statt, was die nicht kontinuierliche, sondern pulsatile Insulinsekretion erklärt [3]. Somit ist der Betazell-Apparat in der Lage, über den dargestellten Mechanismus Änderungen der Glukosekonzentration zu registrieren (glucose sensing) und durch stoffwechselinduzierte Spannungsänderungen der Zellmembran Insulinsekretion zu betreiben (metabolism secretion coupling).

Intrazelluläre Glukose ist weiters in der Lage, die Proteinsynthese von Insulinvorstufen zusammen mit der von Endopeptidasen zu stimulieren, die in Abhängigkeit von pH und der Ca^{++} -Konzentration die Konversion von Proinsulin zu Insulin bewerkstelligen (proinsulin processing). Dieser Vorgang erfolgt in den Beta-Granula der Betazellen und ist im Hinblick auf qualitative Aspekte bezüglich Art und Quantität der Vorstufen von der Intensität und Dauer des Glukosestimulus abhängig [4].

Die Insulinsekretion wird von Initiatoren gestartet und kann von Potentioren zusätzlich stimuliert werden [5]. Somit ergibt sich, daß die Insulinantwort auf adäquate Stimuli als ein Ergebnis dieser beiden Vorgänge zu sehen ist. Alle Sekretionsinitiatoren wirken über die Blockade des K_{ATP} -Kanals und werden als K_{ATP} -Schließer bezeichnet. Hierbei ist Glukose das physiologische Agens, während SU pharmakologische K_{ATP} -Blocker darstellen. Potentioren der Insulinsekretion wirken über ganz unterschiedliche Mechanismen, die nur teilweise und in ihrer Physiologie noch unvollständig verstanden werden. Zu diesen zählen Hormone (Glukagon, GLP-1), Transmitter (Acetylcholin) und Aminosäuren (Arginin).

■ Der $\text{SUR}/\text{K}_{\text{ATP}}$ -Komplex

Der Sulfonylharnstoffrezeptor und der ATP-abhängige Kaliumkanal liegen strukturell unmittelbar benachbart im Sarkolemm eingebettet und bilden eine funktionelle Einheit [6]. Sowohl metabolische Vorgänge als auch synthetische Liganden am SUR sind in der Lage, entweder den K_{ATP} zu schließen (Kaliumkanal-Schließer oder -Blocker) oder zu öffnen (Kaliumkanal-Öffner oder -Aktivatoren). Der (sogenannte) Sulfonylharnstoffrezeptor kann somit als die steuernde Struktur des $\text{SUR}/\text{K}_{\text{ATP}}$ -Komplexes angesehen werden. Als SUR-Liganden sind eine Reihe chemisch recht unterschiedlicher Verbindungen identifiziert worden. Zum Verständnis der sich daraus ergebenden theoretischen und möglicherweise auch praktischen Konsequenzen ist es notwendig, den Aufbau und die Organverteilung der in Frage kommenden Strukturen kurz darzustellen.

Vom SUR ist bekannt, daß dieser mit zwei Untereinheiten in der Zellmembran verankert ist (Abb. 2). Die größere mißt

140 kDa, die kleinere 65 kDa. Unterschiedlichen SU wird an diesen Strukturen eine unterschiedliche Affinität zugesprochen [7]. Der Kaliumkanal ($\text{Kir6.x} = \text{K inward rectifier}$) bildet mit mehreren transmembranösen Falten eine „pore forming unit“. Zwei davon ragen tiefer in das Zytosol der Zelle und weisen Bindungsstellen für Nukleotide auf, weswegen sie „Nucleotide Binding Fold 1 und 2 (NBF 1, 2)“ genannt werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Kontaktstellen an der Steuerung der K_{ATP} beteiligt sind [8].

SUR finden sich in unterschiedlichen Geweben als verschiedene Untereinheiten der K_{ATP} -Kanäle. Die Betazellen weisen den SUR 1 auf, die Kardiomyozyten den SUR 2A und die glatten Muskelzellen den SUR 2B; im neuronalen Gewebe finden sich SUR 1 und SUR 2B [5]. Ihre Verteilung zusammen mit den beiden Arten der „pore forming unit“ ist in Tabelle 1 zu sehen. Rezent konnte festgestellt werden, daß neben den sarkolemmatischen K_{ATP} solche Strukturen auch in den Mitochondrien existieren [9], ein Umstand, der eventuell in der Lage sein wird, kontroverse Ergebnisse zu erklären.

■ Pharmakologische Beeinflussung des $\text{SUR}/\text{K}_{\text{ATP}}$ -Komplexes

Öffner des K_{ATP}

Öffner des K_{ATP} weisen entsprechend der Organverteilung der SUR und ihrer unterschiedlichen Affinität zu den SUR-Untergruppen (Tab. 2) ein differenziertes Wirkungsspektrum auf. Alle K_{ATP} -Öffner führen zu einer gewissen Relaxation glatter Gefäßwandmuskelzellen und somit zu einer Verminderung des vaskulären Widerstandes (Diazoxid, Cromakalin, Pinacidil, Nicorandil) [10]. Dies wird einerseits experimentell-pharmakologisch (Cromakalin), andererseits auch klinisch (Pina-

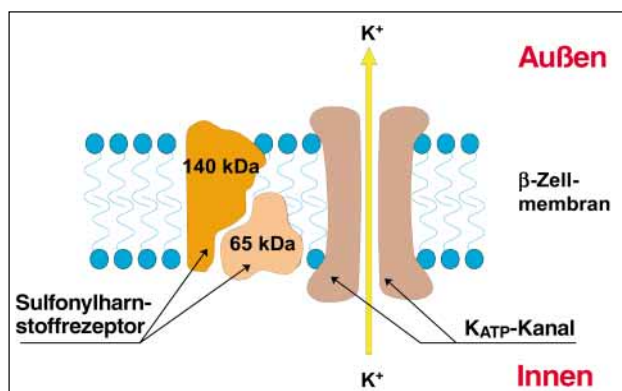


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Sulfonylharnstoffrezeptors (modifiziert nach [7]).

Tabelle 1: Verteilung verschiedener Sulfonylharnstoffrezeptoren (SUR) und K_{ATP} -Kanäle (Kir6.x)

	BC	SCM	SMC	NC
SUR1	⊕			⊕
SUR2A		⊕		
SUR2B			⊕	⊕
Kir6.1			⊕	
Kir6.2	⊕	⊕	⊕	⊕

BC: Betazelle, SCM: Skelett und Herzmuskel, SMC: glatte Muskelzelle, NC: neuronale Zellen

cidil, Antihypertensivum, in den USA: Pindac®) ausgenutzt. Nicorandil ist zusätzlich ein NO-Donator und gilt als schwacher Nachlast-, aber guter Vorlastsenker. Wegen der dualen Wirkung über Aktivierung der K_{ATP} , sowohl im Koronarbett mit Widerstandsverminderung und Verbesserung des Koronarflusses als auch am Myokard durch sogenanntes pharmakologisches Preconditioning [11], weist Nicorandil benefizielle Effekte bei Myokardischämie auf, was vor kurzem in der IONA-Studie nachgewiesen werden konnte [12]. Eine Affinität für SUR1/Kir6.2, dem Rezeptor an der Betazelle, ist nicht gegeben [13, 14], somit wird eine inhibierende Wirkung von Nicorandil auf die Insulinsekretion nicht beobachtet.

Ganz im Gegensatz dazu hat Diazoxid neben seiner vaskulären Wirkung auch eine ausgeprägte Affinität zur Betazelle mit dem Effekt einer Hemmung der Insulinfreisetzung. Dies wird beim klinisch-pädiatrischen Syndrom „Persistant Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy (PHHI)“ erfolgreich angewendet. Bei dieser seltenen Erkrankung kommt es durch einen genetischen Defekt am K_{ATP} -Komplex zu einem chronischen Schluß dieser Ionenkanäle. Die dadurch dauernd depolarisierte Betazelle sezerniert bedarfsunabhängig laufend Insulin mit der Folge chronischer, oft schwerer Hypoglykämien [15]. Durch pharmakologische Öffnung des K_{ATP} kann dem genetischen Defekt erfolgreich entgegengewirkt werden [16]. Ebenso ist es möglich, durch dieses Prinzip Hypoglykämien im Rahmen von Insulinomen, vor Entfernung des hormonaktiven Gewebes, abzufangen.

Schließer des K_{ATP}

SU entfalten ihre insulinsekretorische Wirkung durch den Schluß der K_{ATP} der Betazelle. Da jedoch der SUR/ K_{ATP} -Komplex auch in anderen Organen vorkommt, ist es naheliegend, daß SU über diesen Mechanismus zusätzlich extrapankreatische Wirkungen entfalten. Rein prinzipiell müßte es sich dabei um eine Minderung des ischämischen Preconditioning (IPC) durch Unterdrückung der ischämieinduzierten Öffnung der K_{ATP} und um eine Minderung der peripheren Perfusion durch Erhöhung des Widerstandes in Widerstandsgefäßen handeln. *In-vitro*-Untersuchungen haben im Hinblick auf Affinität und Dissoziationsverhalten von verschiedenen SU für unterschiedliche Rezeptoren recht differenzierte Ergebnisse erbracht [5]. So weisen Tolbutamid und Gliclazid eine hohe Betazell-Affinität (rasche Dissoziation) auf, Glibenclamid bindet an Betazell-, kardiomyozytäre und leiomyozytäre Rezeptoren gleichermaßen mit langsamer Dissoziation vom Betazell-Rezeptor, was zu langer Wirkdauer bei geringer Betazell-Selektivität Anlaß gibt. Glimepirid weist eine Affinität am Rezeptor der Betazelle und des Kardiomyozyten auf (rasche Dissoziation). Ein ähnliches Verhalten gilt für Meglitinid und Repaglinid, zwei Verbindungen, die zwar keine SU

Tabelle 2: Unterschiedliche Selektivität pharmakologischer K_{ATP} -Öffner

	BC	CSM	SMC
Diazoxid	⊕	⊖	⊕
Pinacidil	⊕	⊕	⊕
Cromakalin	⊖	⊕	⊕
Nicorandil	⊖	⊕	⊕

BC: Betazelle, **CSM:** Kardiomyozyt, **SMC:** glatte Muskelzelle

sind, aber ihre insulinsekretorische Wirkung über den SUR/ K_{ATP} -Komplex entfalten (Tab. 3).

Für die unterschiedliche Betazell-Selektivität von SU bzw. experimentell nachgewiesene extrapankreatische Wirkungen an Herz und Gefäßen konnten teilweise Struktur-Wirkungs-Beziehungen der SU zu den unterschiedlich aufgebauten Rezeptoren gefunden werden (Abb. 3). Tolbutamid und Gliclazid bestehen ausschließlich aus einer modifizierten Sulfonylharnstoffeinheit (mSH) (Abb. 3) und weisen eine High-affinity-Bindung am SUR1/Kir6.2, dem Rezeptor der Betazelle, auf. Glibenclamid und Glimepirid bestehen aus mSH und einer modifizierten Benzamidogruppe (mBA), was zusätzlich zur Affinität am Rezeptor des Kardiomyozyten (SUR2A/Kir6.2) und wahrscheinlich auch der glatten Muskelzelle (SUR2B/Kir6.1) Anlaß gibt; von den beiden letzten erfolgt eine rasche Abdissoziation. Meglitinid und sein Derivat Repaglinid besitzen keine mSH-, jedoch eine mBA-Gruppe. Sie werden daher nicht zu den SU gerechnet, teilen mit

Tabelle 3: Interaktion (Affinität, Dissoziation) von Tolbutamid (TB), Gliclazid (GZ), Glibenclamid (GB), Glimepirid (GP) und Meglitinid (ME) mit verschiedenen Rezeptoren

	TB	GC	GB	GP	ME
BC (Kir6.2/SUR1)	⊕ RD	⊕ RD	⊕ LD	⊕ LD	⊕ RD
SCM (Kir6.2/SUR2A)	⊖	⊖	⊕ RD	⊕ RD	⊕ RD
SMC (Kir6.1/SUR2B)	?	⊖	⊕ ?	⊕ ?	?

BC: Betazelle, **SCM:** Skelett- und Herzmuskel, **SMC:** glatte Muskelzelle, **RD:** rasche Dissoziation, **LD:** langsame Dissoziation

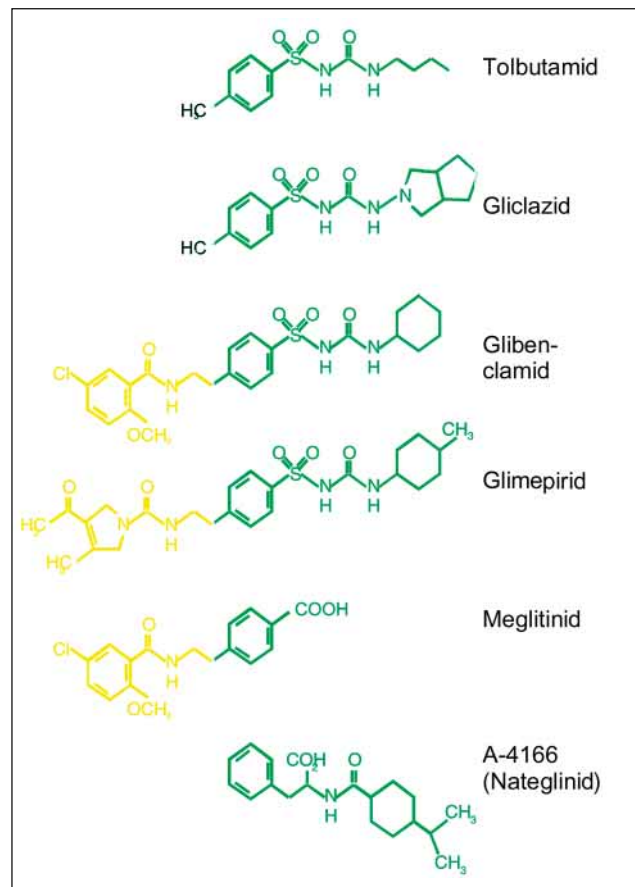


Abbildung 3: Chemische Strukturformeln von verschiedenen Sulfonylharnstoff-derivaten und insulinsekretagog Verbindungen

Glibenclamid und Glimperid die mBA und ergeben auch ein analoges Affinitätsmuster mit allerdings sehr rascher Abdissoziation vom SUR [17]. Die rezenteste Entwicklung auf dem Sektor von insulinsekretagogen Substanzen stellt das Nateglinid (Nat) dar. Chemisch ist es ein Derivat des Acylphenylalanins, strukturell läßt es deutlich Beziehungen zu den mSH erkennen. Obwohl Aminosäuren an sich die Funktion von Sekretionsmodulatoren erfüllen, wirkt Nat durch Schluß der K_{ATP} direkt insulinsekretorisch. Untersuchungen über die Organselektivität dieser Substanz weisen eine nur mäßige Betazell-Selektivität nach [18].

■ Bedeutung der extrapankreatischen Wirkungen von SH

Diabetiker weisen ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko als Stoffwechselgesunde auf [19]. Die Suche nach möglicherweise negativen Effekten der häufig in der Diabetes-Therapie eingesetzten SU auf Herz und Gefäße ist daher von besonderer Bedeutung.

Kardiale Wirkungen

Das Interesse galt der Frage, inwieweit SU in der Lage sind, das IPC, einen natürlichen Schutzmechanismus des ischämischen Myokards, negativ durch pharmakologischen Schluß der myokardialen K_{ATP} , zu unterdrücken. Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß SU mit geringer Betazell-Affinität in der Lage sind, einen ischämischen Schaden zu vergrößern [20]. Unklar blieb vorerst der Grund für das weitgehende Erhaltenbleiben des IPC unter Glimperid [21], das ein analoges Affinitätsmuster wie Glibenclamid, ein potenter Unterdrücker des IPC, aufweist.

Bislang wurde die Ansicht vertreten, daß die molekularbiologischen Vermittler des IPC sarkolemmatische K_{ATP} (sK_{ATP}) sind [22]. Rezent konnte nachgewiesen werden, daß IPC durch 5-Hydroxidecanoat, einen selektiven Hemmer mitochondrialer K_{ATP} (mK_{ATP}), unterdrückt werden kann, was diese Ionenkanäle als die eigentlich für das IPC Verantwortlichen erscheinen läßt [9]. Es konnte nachgewiesen werden, daß Glibenclamid sK_{ATP} und mK_{ATP} blockiert, während Glimperid ausschließlich sK_{ATP} zum Schluß bringt [23]. Diese Beobachtung scheint eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten dieser beiden SU, die eine analoge Spezifität für Organe, nicht aber für subzelluläre Untergruppen der K_{ATP} aufweisen, in bezug auf das IPC zu sein. Für Gliclazid- und Meglitinid-Derivate liegen solche Daten nicht vor.

In klinischen Untersuchungen bei Patienten, die sich einer PTCA unterzogen, zeigte die akute Einmalgabe von 10 mg Glibenclamid eine deutliche Minderung des IPC [24]. Unter ähnlichen Bedingungen verminderte eine Glibenclamid-Infusion das IPC, während Glimperid dies nur in geringerem Ausmaß erkennen ließ [21]. In großen klinischen Therapiestudien, in denen ein Therapiearm mit SU gelaufen ist, finden sich zur Frage einer möglichen schädlichen Wirkung von SU auf das ischämische Herz unterschiedliche Ergebnisse. So zeigten Diabetiker, die mit Tolbutamid behandelt wurden, in der UDGP-Studie [25] eine größere kardiale Mortalität als Patienten anderer Therapiearme, während sich in der UKPDS-Studie [26] die kardiale Mortalität (mit Ausnahme metformin-

behandelter übergewichtiger Diabetiker) nicht von anderen Gruppen unterschied. Da wir heute wissen, daß Tolbutamid hochspezifisch am SUR1/Kir6.2 der Betazelle bindet und keine kardialen Wirkungen hat, dürfte die kardiale Übermortalität in dieser Gruppe andere Gründe haben. Allerdings ist nicht bekannt, ob Tolbutamid am mK_{ATP} des Myokards Effekte entfaltet. Für Glibenclamid ist die Unterdrückung des IPC zwar nachgewiesen, derselbe Mechanismus führt allerdings zur Abnahme der durch Ischämie/Reperfusion induzierten ventrikulären Arrhythmien [27], was sich mindernd auf die Mortalität auswirken könnte.

Vaskuläre Wirkungen

Bedingung für vaskuläre Wirkungen von SU ist eine Affinität am SUR2B/Kir6.1-Komplex glatter Muskelzellen. Dies ist für Glibenclamid nachgewiesen [5] und mehrfach experimentell bestätigt worden [28–30]. Glibenclamid unterdrückt die diazoxidinduzierte Vasodilatation [29] und mindert die basale Perfusion sowie die „Peak Reactive Hyperaemia (PRH)“ in Widerstandsgefäßen nach okklusionsinduzierter Ischämie [30]. Dies ergibt sich durch pharmakologische Antagonisierung der ischämieinduzierten Aktivierung (über den Abfall von ATP) der K_{ATP} vaskulärer glatter Muskelzellen. Demgegenüber weist Gliclazid, bedingt durch die hohe Betazell-Spezifität, keine vaskulären Wirkungen auf [28]. In einer klinischen Studie mit Glibenclamid crossover mit Glimperid über 2×8 Wochen konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der PRH sowie der Induktion einer pharmakologischen Vasodilatation auf Diazoxid, Acetylcholin und Dipyridamol in den beiden Therapiegruppen gefunden werden [31]. In einer analog angelegten Studie mit Glibenclamid und Acarbose, einem α -Glukosidase-Hemmer ohne Wirkung auf den K_{ATP} , wurde die diazoxidinduzierte Zunahme des Vorarmblutflusses ausschließlich unter Glibenclamid signifikant unterdrückt [32]. In einer weiteren klinischen Untersuchung wurde nach akuter Einmalgabe von Glibenclamid oder Gliclazid kein Unterschied auf die reaktive Hyperämie (RH) nach Okklusion der Armzirkulation festgestellt. Nach einer vierwöchigen Therapiezeit war in beiden Therapiegruppen der Ruheblutfluß (RBF) gleich unverändert, während sich nach Gabe der SU ausschließlich in der Glibenclamid-Gruppe eine signifikante Abschwächung der RH nachweisen ließ [33].

Eine Beurteilung vorliegender klinischer Studien im Hinblick auf mögliche negative vaskuläre Effekte von SU wird durch die Heterogenität der Studiendesigns und der somit

Tabelle 4: Unterschiedlicher rezeptorrelevanter Aufbau insulinsekretagoger Verbindungen [Tolbutamid (TB), Gliclazid (GZ), Glibenclamid (GB), Glimperid (GP), Meglitinid (ME), Nateglinid (NA)]

	SH-Gruppe	Benzamido	Acylphenylalanin
TB			
GZ			
GB			
GP			
ME			
NA			
	SUR1	SUR1 SUR2A/B	SUR1 SUR2A/B

schlechten Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. So ist die Auswahl zwischen Probanden und diabetischen Patienten wegen der pathologischen Gefäßreagibilität letzterer [34] von Bedeutung. Wichtig ist auch, zwischen Meßergebnissen nach akuter Einmalgabe [28, 30] und nach chronischer Therapie [31–33] zu unterscheiden, wobei in der Regel eine einzige Messung nach einem gesetzten Stimulus (meist Okklusion der Armzirkulation) durchgeführt wurde [31, 32]. Die Messung des RBF nach längerer Therapiezeit vor der SU-Gabe, mehrere Verlaufsmessungen der RH nach SU-Gabe und gesetztem Hyperämie-Stimulus [33] sind wesentlich geeigneter, vaskuläre Effekte von SU aufzudecken. Weiters sollte berücksichtigt werden, daß es einen Unterschied macht, ob nach SU-Einnahme die Perfusionsmessung im nüchternen oder postprandialen Zustand erfolgt, da bekanntlich allein der postprandiale Zustand in der Lage ist, die RH von Diabetikern zu verschlechtern [35] und im Alltag nach SU-Gabe zumindest morgens auch eine Mahlzeit eingenommen wird.

■ **Schlußfolgerung**

Die Feststellung, daß häufig eingesetzte antihyperglykämische Substanzen in der Behandlung diabetischer Patienten prinzipiell negative extrapankreatische Wirkungen auf Herz und Gefäße entfalten können, ist deshalb von Bedeutung, da diese Patientenpopulation schon aufgrund ihrer Stoffwechselstörung ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweist. Diesbezüglich konnten in experimentellen Untersuchungen und im klinischen Setting für unterschiedliche SU differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf unerwünschte Effekte im genannten Organbereich nachgewiesen werden. Als Erklärung dafür konnten die Interaktion der chemischen Struktur der SU mit unterschiedlich aufgebauten SUR, eine spezielle Organverteilung verschiedener SUR-Isoformen sowie das Vorhandensein von subzellulären Untergruppen von K_{ATP} festgestellt werden. Als weiterer bedeutender Faktor gilt das unterschiedliche Affinitäts- und Dissoziationsverhalten von SU am SUR. Obwohl viele Details aufgedeckt werden konnten, bleibt vieles noch unbeantwortet, etwa mögliche Zusammenhänge in der Steuerung von sarkolematischen und mitochondrialen K_{ATP} . Aus der vorliegenden Datenlage läßt sich keine sichere therapeutische Empfehlung bezüglich der Verwendung von SU in der Diabetestherapie erstellen. Zweifelsohne weisen Tolbutamid und vor allem Gliclazid die überzeugendsten Daten auf. Beide sind hochaffin für die Betazelle, weisen keine vaskulären Wirkungen auf (Widerstandserhöhung) und schwächen nicht das ischämische Preconditioning am Myokard ab. Glibenclamid liegt am anderen Ende der Skala: Die Betazell-Affinität ist gering, vaskuläre Effekte (Minderung der reaktiven Hyperämie) sind vorhanden, das ischämische Preconditioning wird deutlich unterdrückt. Gleichzeitig wird die Neigung zur reperfusionsinduzierten Extrasystolie abgeschwächt, was im Ereignisfall (Myokardinfarkt) die Nachteile des unterdrückten Preconditionings ausgleichen könnte. Glimperid und Derivate von Meglitinid liegen dazwischen: Fehlende Beeinflussung subzellulärer Rezeptoren kommen der ersten, sehr rasche Abdissoziation vom Rezeptor der zweiten Substanz zugute. Empfehlungen auf Basis von Endpunktstudien bezüglich der präferentiellen Verwendung bestimmter SU können zur Zeit nicht gemacht werden.

Literatur:

1. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737–53.
2. Kramer W, Müller G, Gichig F, Gutjahr W, Kowalensky S, Hauz D, Summ H-D. The molecular interaction of sulfonylureas with β -cell ATP-sensitive K-channels. *Diab Res Clin Prac* 1995; 28 (Suppl 1): S67–S80.
3. Cook D L. The β -cell response to oral hypoglycemic agents. *Diab Res Clin Prac* 1995; 28 (Suppl 1): S81–S9.
4. Rhodes CJ, Alarcon C. What betacell defect could lead to hyperproinsulinemia in NIDDM? Some clues from recent advances made in understanding the proinsulinprocessing mechanism. *Diabetes* 1994; 43: 511–7.
5. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42: 903–19.
6. Schmid-Antomarchi H, De Wille J, Fosset M, Lazdunsky M. The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated K⁺ channel in insulin secreting cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 15840–4.
7. Kramer W, Müller G, Gichig F, Gutjahr W. Differential interaction of glibenclamide and glibenclamide with the β -cell sulfonylurea receptor II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [³H] glibenclamide. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1191: 278–90.
8. Edwards G, Weston AH. The role of potassium channels in excitable cells. *Diab Res Clin Prac* 1995; 28 (Suppl): 57–66.
9. Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J, O'Rourke B, Marban E. Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but not sarcolemmal K(ATP) channels in ischemic cardioprotection. *Circulation* 2000; 101: 2418–23.
10. Edwards G, Weston AH. Potassium channel openers and vascular smooth muscle relaxation. *Pharmacol Ther* 1990; 48: 237–58.
11. Francesconi M. Von der Betazelle zum Myokard: Lehren vom Glukose-Sensing für das ischämische Preconditioning. *Arzt & Praxis* 1998; 52: 332–8.
12. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
13. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 514–8.
14. Reimann F, Ashcroft FM, Gribble FM. Structural basis for the interference between nicorandil and sulfonylurea action. *Diabetes* 2001; 50: 2253–9.
15. Thomas PM, Cote GJ, Wohlik N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, Aquilar-Bryan L, Gagel RF, Bryan Y. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426–9.
16. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at longterm follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 386–92.
17. Dabrowski M, Wahl P, Holmes WE, Ashcroft FM. Effect of repaglinide on cloned beta cell, cardiac and smooth muscle types of ATP-sensitive potassium channels. *Diabetologia* 2001; 44: 747–56.
18. Hu S, Wang S, Dunning BE. Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: Study on cardiovascular and β -cell K_{ATP} channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 1372–9.
19. Keen H, Jarrett HJ. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1979; 2: 187–95.
20. Cole W, McPherson C, Sonntag D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemic/reperfusion damage. *Circ Res* 1991; 69: 571–81.
21. Klezig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glibenclamide and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20: 439–46.
22. Gross JG, Auchampach JA. Role of ATP dependent potassium channels in myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1011–6.
23. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF, Lawrence CL, Standen NB, Yellon DM. Glibenclamide, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103: 3111–6.
24. Tomai F, Crea F, Gasparone A, Versaci F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Chiariello L, Giuffrè PA. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700–5.
25. University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset of diabetes. *Diabetes* 1970; 19: 747–830.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
27. Kantor PF, Coetzee WA, Carmeliet EE. Reduction of ischaemic K⁺ loss and arrhythmias in rat hearts. Effect of glibenclamide, a sulphonylurea. *Circ Res* 1990; 66: 478–85.
28. Lawrence CL, Proks P, Rodrigo GC, Jones P, Standen NB, Ashcroft FM. Gliclazid produces high-affinity block of K_{ATP} channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not in rat heart or arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 2001; 14: 192–6.
29. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FG, Thien T, Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular K_{ATP} channels in man. *Diabetologia* 1996; 39: 1083–90.
30. Kosmas EN, Levy PD, Hussain SA. Acute effects of glyburide on the regulation of peripheral blood flow in normal humans. *Eur J Pharmacol* 1995; 274: 193–9.
31. Abbinck EJ, Pickkers P, Jansen van Rosendaal A, Lutterman JA, Tack CJ, Russel FGM. Vascular effects of glibenclamide vs. glibenclamide and mefformin in type-2 diabetic patients. *Diab Med* 2002; 19: 136–43.
32. Abbinck EJ, Pickkers P, Jansen van Rosendaal AJ, Lutterman JA, Tack CJ, Russel FGM. Vascular K(ATP) channel blockade by glibenclamide, but not by acarbose in patients with type-II diabetes. *Clin Sci* 2002; 102: 307–14.
33. Wascher TC, Boes U. Different effects of gliclazid and glibenclamide on vascular reactivity in chronically treated type-2 diabetic patients. *Diab Med*, submitted.
34. Francesconi M, Koizar C, Wascher TC. Determinants of post-ischaemic reactive hyperaemia in patients with diabetes mellitus type II. *Clin Physiol* 1999; 5: 378–84.
35. Francesconi M, Koizar C, Wascher TC. Postprandial impairment of resistance vessel function in insulin treated patients with diabetes mellitus type-2. *Clin Physiol* 2001; 21: 300–7.



Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Mario Francesconi
1950 in Graz geboren, Promotion 1974 in Wien, Ausbildung an der Ersten Med. Univ.-Klinik, Klinik für Thoraxchirurgie, AKH Wien und am Pulmologischen Zentrum der Stadt Wien. Facharzt für Innere Medizin, Angiologie, Hämatonkologie sowie Endokrinologie und Stoffwechsel. 1988 Venia docendi für das Gesamtfach der Inneren Medizin, 1993 Postgraduate-Kurse am Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, Boston, USA. 1995–1999 Vorstandsmitglied der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft. Seit 1998 ärztlicher Leiter des Rehabilitationszentrums für Diabetes der PVA. 1999 Wissenschaftspreis der Medizinischen Gesellschaft NÖ, seit 2000 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Angiologie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Kardiologie

Zeitschrift für Gefäßmedizin



Journal für Hypertonie