

Kardiovaskuläre Effekte oraler Antidiabetika

Burkhard L. Herrmann¹, Raimund Erbel², Onno E. Janssen¹, Klaus Mann^{1,3}

Zusammenfassung

Das Interesse der Wirkung oraler Antidiabetika auf das kardiovaskuläre System wurde in den letzten Jahren geweckt. Dies stützt sich auf Beobachtungen, dass Thiazolidindione, die als Agonisten des nukleären Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptors- γ (PPAR- γ) wirken, antiatherogene Eigenschaften haben und Sulfonylharnstoffderivate fähig sind, den myokardialen ATP-abhängigen Kaliumkanal mit der Folge einer Arrhythmieeigung zu schließen. Ihre antiatherogene Wirkung üben PPAR- γ -Agonisten aus durch Hemmung der monozytären Zytokinproduktion, Expressionshemmung von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen, Proliferationshemmung glatter Muskelzellen und antioxidative Effekte. Die 1998 publizierte United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wies keinen Anstieg der kardiovaskulären Mortalität unter

Sulfonylharnstoffen nach und zeigte, dass die Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit der Abnahme kardiovaskulärer Todesfälle assoziiert war. Kürzlich konnte durch die STOP-NIDDM-Studie gezeigt werden, dass bei Patienten mit bereits gestörter Glucosetoleranz, die mit dem α -Glucosidaseninhibitor Acarbose behandelt wurden, kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant abnahmen.

Gegenwärtig ist die UKPDS die einzige verfügbare klinische Studie, deren Ergebnisse als Empfehlung zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern vorliegen. Wenn die Therapie des Typ-2-Diabetes ein orales Antidiabetikum erfordert und dieses nicht kontraindiziert ist, dann ist Metformin das Therapeutikum der ersten Wahl für Übergewichtige und Sulfonylharnstoffe oder Glinide (Repaglinid bzw. Nateglinid) die Therapeutika der ersten Wahl für Normgewichtige.

Schlüsselwörter: ■■Autor: bitte 3–6 Schlüsselwörter einfügen■■■

Herz 2004;29:1–X

DOI 10.1007/s00059-004-2563-7

Autor: ■■Bitte Englische Überschrift einfügen■■■

Abstract

In the recent years there has been increasing interest in the effects of oral hypoglycemic drugs on the cardiovascular system. This has arisen because of recognitions that thiazolidinediones, peroxisome proliferators-activated receptor γ (PPAR- γ), may have antiatherogenic actions and that sulphonylureas are capable of closing the ATP-dependent potassium channel. PPAR- γ agonists exert antiatherogenic action by inhibition the production of monocyte inflammatory cytokines, inhibition of expression of adhesion molecules in endothelial cells, inhibition of the proliferation of vascular smooth muscle cells and have antioxidative effects. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), published in 1998, found that the use of sulphonylureas had no increase in cardiovascular mortality

and that metformin therapy in obese individuals with type 2 diabetes mellitus was associated with reduced cardiovascular death. Recently, the STOP-NIDDM trial has been shown that patients with impaired glucose tolerance treated with the α -glucosidase inhibitor acarbose had a significant reduction in the risk of cardiovascular disease.

Currently, the results of the UKPDS trial are the only available clinical data on which to base the choice of treatment for type 2 diabetic patients. When a glucose-lowering oral drug is considered necessary and is not contraindicated, the first-line choice is a sulphonylurea or a glinide (repaglinide or nateglinide) for diabetics who are not overweight and metformin for those who are.

Key Words: ■■Autor: bitte 3–6 Key Words einfügen■■■

¹ Klinik für Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen,

² Klinik für Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen,

³ Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen.

Einleitung

Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetiker, bei dessen Einstellung die intensivierete Insulintherapie der Goldstandard ist, werden Typ-2-Diabetiker initial vorwiegend mit oralen Antidiabetika behandelt. Mindestens 80% aller Typ-2-Diabetiker sind übergewichtig und haben aufgrund der begleitenden arteriellen Hypertonie und Hyperlipidämie ein metabolisches Syndrom [1]. Dieses birgt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, so ist primäres Ziel, neben der Optimierung des Glucosestoffwechsels auch die Hypertonie und Hyperlipidämie effektiv zu behandeln [2]. Kern des metabolischen Syndroms ist die Insulinresistenz, die durch die Akkumulation des viszeralen Fettes entsteht [3, 4]. Die Insulinresistenz wird vorwiegend durch die Hyperglykämie, aber auch durch die arterielle Hypertonie aufrechterhalten und kann schon durch eine geänderte Lebensgewohnheit, durch körperliche Aktivität wie auch kalorienreduzierte Kost positiv beeinflusst werden [5]. Die Insulinresistenz bleibt bei Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom anfangs häufig verborgen, da sich die Hyperglykämie vorwiegend postprandial bemerkbar macht [6]. Jedoch entstehen bereits in diesem frühen Stadium mikrovaskuläre Störungen (Abbildung 1), die sich z.B. in einer erhöhten Intima-Media-Dicke oder durch eine gestörte endotheliale Funktion bemerkbar machen [7].

Primäres Ziel sollte somit sein, das metabolische Syndrom mit gestörter Glucosehomöostase/Glucose-toleranz frühzeitig zu behandeln, um weitere kardiovaskuläre Veränderungen zu verhindern [8]. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit 40–50% die Haupttodesursache bei Typ-2-Diabetikern [9]. In der UK-PDS konnte bereits gezeigt werden, dass die suffiziente Einstellung von Typ-2-Diabetikern mit oralen Antidiabetika hinsichtlich makrovaskulärer Veränderungen der Insulintherapie mindestens gleichwertig ist [10,

11]. Die Einnahme des Biguanides Metformin verhindert darüber hinaus signifikant häufiger mikrovaskuläre Komplikationen [11]. Neben Sulfonylharnstoffderivaten, Biguaniden, postprandialen Glucoseregulatoren (Gliniden), α -Glucosidaseinhibitoren sind für die Behandlung des Typ-2-Diabetes auch Thiazolidindione (Glitazone) zugelassen. Diese Substanzklasse senkt nicht nur den Blutzucker, sondern beeinflusst auch direkt die Endothelfunktion [12, 13]. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über indirekte und direkte kardiovaskuläre Wirkungen oraler Antidiabetika.

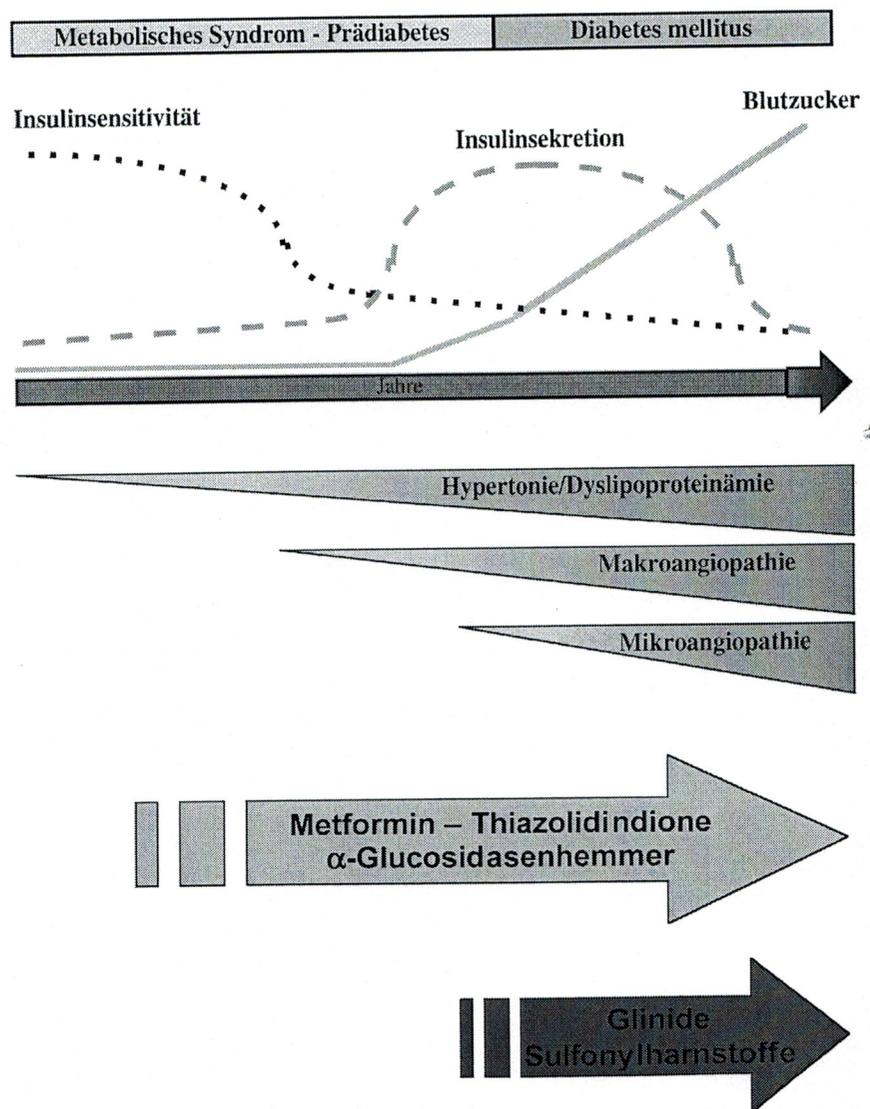


Abbildung 1. Zeitverlauf des metabolischen Syndroms und Einsatz oraler Antidiabetika.
Figure 1. ■■■■ (bitte englische Übersetzung einfügen!!! ■■■■. ■■■■ (bitte englische Übersetzung einfügen!!! ■■■■.

Einteilung oraler Antidiabetika

Orale Antidiabetika greifen an den Insulin produzierenden β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas an oder verbessern die Glucoseaufnahme im peripheren Gewebe, vorwiegend in der Muskulatur. Somit muss grundsätzlich bei oralen Antidiabetika zwischen insulinotropen und nichtinsulinotropen Substanzen unterschieden werden (Tabelle 1). Zu den insulinotropen Substanzklassen gehören die Sulfonylharnstoffderivate, wie das Glibenclamid oder das Glimpirid, die eine β -Zell-Stimulation mit konsekutiver Insulinsekretion induzieren. Die postprandialen Glucoseregulatoren (Glinide), wie das Repaglinid oder das Nateglinid, steigern über eine Inhibition der ATP-sensitiven Kaliumkanäle ebenfalls die Insulinsekretion, im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen jedoch vorwiegend nahrungsabhängig [14, 15].

Zu den nichtinsulinotropen Substanzen zählt das Biguanid Metformin, welches über extrapancreatische Effekte den Blutzucker senkt. Es hemmt die hepatische Gluconeogenese und steigert die muskuläre Glucoseaufnahme. α -Glucosidaseninhibitoren wie Acarbose oder Miglitol senken durch ihre kompetitive Hemmung enteraler Glucosidasen der Bürstensaummembran postprandiale Blutzuckerspitzen und in der Folge auch die postprandialen Insulinspiegel [16, 17]. Darüber hinaus gelangen unter der Therapie mit Acarbose oder Miglitol ungespaltene Kohlenhydrate in den unteren Dünndarm und stimulieren dort das Enterohormon GLP-1 (Glucagon-Like Peptide), welches die β -Zelle auf Glucosereize sensibilisiert [18]. Thiazolidindiones, die auch kurz Glitzone genannt werden, erhöhen als so genannte Insulinsensitizer die Glucoseaufnahme in das periphere Gewebe, vorwiegend in die Muskulatur.

Nichtinsulinotrope Antidiabetika

a) Biguanide

Das am häufigsten verordnete und in Deutschland zugelassene Biguanid Metformin hemmt die bei Typ-2-

Diabetikern gesteigerte Gluconeogenese und die daraus resultierende erhöhte Glucoseproduktion der Leber und kann somit Nüchternblutglucosewerte reduzieren. Ein Teil der erhöhten prandialen und postprandialen Werte bei Typ-2-Diabetikern resultiert aus der zu geringen Hemmung der Glucoseproduktion der Leber durch das Insulin (Insulinresistenz der Leber). Metformin kann die Glucoseproduktion der Leber auch unter diesen Bedingungen reduzieren und somit zur Verbesserung der prandialen und postprandialen Blutglucosewerte beitragen [19, 20].

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Insulinresistenz von Leber und Muskulatur mit dem intra- bzw. perizellulären Fettgehalt des jeweiligen Organs korreliert. Über direkte oder indirekte Effekte, z.B. durch die leicht appetithemmende Wirkung, kann Metformin zu einer Reduktion des Fettgehaltes dieser Organe beitragen und so die Insulinresistenz dieser Organe vermindern. Interessante In-vitro-Befunde sprechen auch für eine positive Beeinflussung der durch Hyperglykämie (Glucosetoxizität) und erhöhtes Angebot freier Fettsäuren (Lipotoxizität) veränderten Insulinsekretionsfähigkeit der β -Zellen und für eine Zunahme der Glucoseaufnahme in verschiedenen Geweben bei Insulinresistenz [21, 22].

Die frühen Stadien des Typ-2-Diabetes sind häufig neben einem Defizit der Insulinsekretion durch eine Insulinresistenz gekennzeichnet. Klinische Zeichen sind Übergewicht mit androgener Fettverteilung bzw. Adipositas und Bewegungsmangel. Substanzen wie Metformin, die sich über die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese günstig auf die Insulinsensitivität auswirken, sind in diesen Fällen orale Antidiabetika der ersten Wahl. Seit der UKPDS gilt Metformin als Basisantidiabetikum zur oralen Therapie übergewichtiger Typ-2-Diabetiker [10].

Bis heute ist Metformin die einzige Monosubstanz für die – evidenzbasiert – eine signifikante Verminderung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen ist [11]. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen entfaltet Metformin vorwiegend über indirekte Mechanismen seine Wirkung auf das kardiovaskuläre System. Hierzu zählen neben dem Blutzucker senkenden Effekt die Steigerung des HDL-Cholesterins, die Gewichtsabnahme und die damit in Zusammenhang stehende erhöhte Insulinsensitivität. In der UKPDS erzielte Metformin eine Risikoreduktion von 32% für jeden diabetesbezogenen Endpunkt und eine Risikoreduktion von 36% für die Gesamtmor-

Tabelle 1. Nichtinsulinotrope und insulinotrope Antidiabetika.

Table 1. ■■■■ (bitte englische Übersetzung einfügen!!! ■■■■)

I. Nichtinsulinotrope Antidiabetika

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| a) Biguanide | Metformin |
| b) α -Glucosidaseinhibitoren | Acarbose, Miglitol, Voglibose |
| c) Thiazolidindione (Glitzone) | Pioglitazon, Rosiglitazon |

II. Insulinotrope Antidiabetika

- | | |
|---|------------------------------|
| a) Sulfonylharnstoffe | Glibenclamid, Glimpirid etc. |
| b) Postprandiale Glucoseregulatoren (Glinide) | Repaglinid, Nateglinid |

talität. Darüber hinaus war die Risikoreduktion unter Metformin für jeden diabetesbezogenen Endpunkt (19%), hinsichtlich Gesamtmortalität und Schlaganfallhäufigkeit, größer als unter den Sulfonylharnstoffen Chlorpropramid, Glibenclamid sowie Insulin [10].

Somit reduziert Metformin das Risiko diabetesbezogener Endpunkte bei übergewichtigen Diabetikern und ist mit geringerer Gewichtszunahme und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden als Insulin und Sulfonylharnstoffe. Metformin kann somit als First-Line-Medikament bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern empfohlen werden [23].

b) Thiazolidindione (Glitazone)

Pioglitazon und Rosiglitazon sind Thiazolidindione, die als Agonisten des nukleären Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptors- γ (PPAR- γ) wirken. PPAR gehören wie die Rezeptoren für Steroid- und Schilddrüsenhormone zur Familie von ligandenaktivierbaren Transkriptionsfaktoren [24, 25]. Bereits 1983 wurde die Blutzucker und Triglyzerid senkende Wirkung des Ciglitazons, einem Vorläufer der heutigen Glitazone, beschrieben, die mit einer gleichzeitigen Reduktion der Insulinspiegel einherging [26, 27].

PPAR- γ formt zusammen mit einem weiteren Rezeptor, dem RXR, einen Komplex, welcher die Transkription von Proteinen im Zellkern stimuliert. Diese verstärken das Insulinsignal intrazellulär und stimulieren den Glucose-Uptake generell und vor allem in der Muskulatur. Gewebespezifisch kommt es im Fettgewebe zu vermehrter Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und einer Umverteilung von viszeralem zu subkutanem Fett [28–30]. Eine Abnahme des viszeralen Fettes führt konsekutiv zu einer erhöhten Insulinempfindlichkeit und somit zur Besserung der Glucosehomöostase.

In der Leber werden die Gluconeogenese und Glykogenolyse gebremst und die Glykogensynthese und Lipogenese gesteigert. Die Wirkung kommt damit über eine gesteigerte Insulinsensitivität im Zielgewebe zustande, was zu einer Entlastung der Inselzellen führt. Trotz sinkender Blutzucker- und HbA1c-Werte liegen dementsprechend die Insulin- und C-Peptid-Werte tiefer als ohne Glitazone [30, 31]. Aufgrund der Wirkung über gesteigerte Transkription von Proteinen für den insulinabhängigen Glucosestoffwechsel sind der stark verzögerte Wirkungseintritt wie auch die verlängert anhaltende Wirkung nach Absetzen verständlich.

Troglitazon, ein Vorläuferpräparat, musste wegen Hepatopathien vom Markt genommen werden. Bei bei-

den derzeit erhältlichen Glitazonen (Rosiglitazon und Pioglitazon) sind einzelne Fälle von reversiblen Leberschädigungen beschrieben worden. Momentan scheint die Inzidenz mit anderen oralen Antidiabetika in etwa vergleichbar zu sein [32].

Die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle (VCAM-1) und interzellulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) ist eine der primären Phasen in der Entwicklung der Atherosklerose [33]. Da PPAR- γ in den atherosklerotischen Plaques und in Endothelzellen exprimiert wird, wurde der Effekt von PPAR- γ -Agonisten untersucht. Unter der Gabe des PPAR- γ -Agonisten Troglitazon konnten eine Hemmung der Expression von VCAM-1 und ICAM-1 in aktivierten Endothelzellen und eine signifikante Abnahme der Akkumulation von Monozyten und Makrophagen in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen werden [13]. Thiazolidindione wirken somit über antiinflammatorische Effekte der Entstehung der Atherosklerose entgegen.

PPAR- γ -Agonisten hemmen direkt die Proliferation und Migration von glatter Gefäßmuskulatur, was einen entscheidenden Einfluss auf die Atherosklerose und Restenose hat [34]. Weiterhin induziert die Aktivierung des PPAR- γ durch Hemmung des Calciumflux der glatten Gefäßmuskulatur eine Vasodilatation [35].

Antioxidative Effekte am LDL-Cholesterin durch Aktivierung des PPAR- γ sind bislang nur unter Troglitazon gezeigt worden [36, 37]. Die Thiazolidindione führen zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins. Allerdings kommt es unter Pioglitazon bei stabilem LDL-Cholesterin zu einer Verbesserung des Quotienten und gleichzeitigem Absinken der Triglyzeride, während unter Rosiglitazon das LDL-Cholesterin ebenfalls ansteigt. Wenngleich der Anstieg des LDL-Cholesterins und die initialen Beobachtungen einer gesteigerten LDL-Oxidation und gesteigerten Differenzierung von Monozyten/Makrophagen einen atherogenen Effekt vermuten lassen [38, 39], so überwiegen in der Summe die oben aufgeführten antiatherogenen Effekte [40]. Klinisch manifestiert sich die positive Wirkung in einer reduzierten Intima-Media-Dicke der Arteria carotis bei Typ-2-Diabetikern nach Therapie mit Thiazolidindionen [40, 41].

Neben vielen positiven kardiovaskulären Wirkungen, die diese Substanzklasse entfaltet, bleibt zu erwähnen, dass als Nebenwirkung eine Flüssigkeitsretention auftreten kann, die bei bestehender Herzinsuffizienz diese aggravieren kann. Durch die derzeit laufende

PROactive-Studie (Prospective Actos Clinical Trial In macroVascular Events) soll die Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern evaluiert werden. Primäre Endpunkte der Studie sind Herzinfarkte, Schlaganfall, Amputation, revaskularisierende Maßnahmen sowie kardiovaskuläre Mortalität. Als Studiendauer ist ein Zeitraum von 4 Jahren vorgesehen.

c) α -Glucosidaseinhibitoren

Acarbose, der erste verfügbare α -Glucosidaseinhibitor, ist ein Pseudotetrasaccharid, während es sich bei Miglitol um ein chemisches Derivat des 1-Deoxynojirimycin handelt [17, 42]. Voglibose, der dritte α -Glucosidaseinhibitor, wird durch reduktive Alkylierung von Valiolamin gewonnen [43]. Über eine kompetitive Bindung an α -Glucosidasen (Glykoamylase, Sucrase, Maltase und Dextranase) und Aktivitätshemmung bewirken diese Medikamente eine reduzierte Spaltung von Oligo- und Disacchariden zu Monosacchariden.

Die α -Glucosidaseinhibitoren unterscheiden sich in der Stärke ihrer Bindung und Hemmung der Aktivität der verschiedenen Enzyme. Bis auf Miglitol werden sie im Dünndarm selbst kaum resorbiert, sondern entfalten ihre Wirkung lokal im Gastrointestinaltrakt. Die Hemmung der Aktivität der α -Glucosidasen bewirkt eine zeitliche Verzögerung und Verlängerung der Resorption von Glucose. Da die Störung der frühen Phase der Insulinsekretion in der Ätiologie des Typ-2-Diabetes mellitus eine wichtige Rolle spielt, kann durch die langsame Anflutung der resorbierten Glucose in die Blutbahn die verringerte oder sogar fehlende erste Phase der Insulinsekretion kompensiert werden. Durch die Verlängerung der Resorption unter Acarbose verringert sich die Resorptionsrate pro Zeiteinheit und die Verstoffwechslung der Glucose verbessert sich, so dass trotz der verlängerten Resorption die Konzentration der Glucose im Blut relativ niedrig bleibt [17].

Der verminderte Anstieg der Blutglucose und die relativ niedrigen Blutglucosekonzentrationen gehen mit einem reduzierten Insulinbedarf und demzufolge mit einer geringeren Insulinsekretion einher. Da hohe Insulinkonzentrationen im Blut bei normaler oder wenig reduzierter Insulinempfindlichkeit der Gewebe die Lipolyse hemmen, die Lipogenese stimulieren und ausgeprägte anabole Wirkungen haben, führt eine Abnahme der Insulinpiegel zu einer Normalisierung der „hyperanabolen“ Stoffwechselsituation und zur Gewichtsreduktion.

Voraussetzung für die effektive Wirkung der Substanzen ist naturgemäß ihre Einnahme mit dem ersten Bissen der Hauptmahlzeit sowie eine Ernährungsweise mit Betonung komplexer Kohlenhydrate oder wenigstens von Disacchariden, da bei Zufuhr von Monosacchariden die α -Glucosidaseinhibitoren wirkungslos sind [44].

Zusätzlich zu den direkten Effekten der α -Glucosidaseinhibitoren lassen sich wahrscheinlich indirekte Wirkungen auf die Sekretion der Inkretine GIP (Gastric-Inhibiting Peptide) und GLP-1 (Glucagon-Like Peptide) nachweisen, denen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Insulinsekretion zukommt. So kommt es nach Gabe von α -Glucosidaseinhibitoren zu einem deutlichen Anstieg von GLP-1 in der späten postprandialen Phase (60–240 Minuten nach Nahrungsaufnahme). Diese Wirkung kann neben dem Effekt einer Reduktion der glucosetoxisch bedingten Insulinresistenz auch zur Verbesserung der Nüchternblutglucosewerte unter dieser Therapie beitragen [18].

In den letzten Jahren gab es zunehmend Hinweise, dass die postprandiale Glucosetoxizität ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten ist, die bereits einen manifesten Diabetes haben oder sich in einem Vorstadium (gestörte Glucosehomöostase mit einem Nüchtern-Plasmaglucosespiegel von 110–126 mg/dl oder gestörter Glucosetoleranz mit einem 2-Stunden-Plasmaglucosespiegel von 140–200 mg/dl im oGTT) befinden [6]. So konnte gezeigt werden, dass bei Typ-2-Diabetikern mit einer gestörten Glucosetoleranz die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis größer ist als bei Nichtdiabetikern [7]. Der α -Glucosidaseinhibitor Acarbose ist einer der „First-Line-Drugs“ zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern und vermindert durch seinen Wirkungsmechanismus postprandiale Glucosespitzen.

In der STOP-NIDDM-Studie konnte durch die Abnahme der postprandialen Hyperglykämie durch Acarbose eine Risikoreduktion aller kardiovaskulären Ereignisse von 49% erreicht werden [45]. Bei Patienten mit einer gestörten Glucosetoleranz waren 91% weniger Myokardinfarkte aufgetreten. In einer Metaanalyse an 1 248 Patienten, die über mindestens 52 Wochen mit Acarbose behandelt wurden, im Vergleich zu 932 Patienten mit Placebo zeigte sich ähnlich wie in der STOP-NIDDM-Studie eine 68%ige Reduktion der Herzinfarktinzidenz und eine Reduktion aller kardiovaskulären Ereignisse von 41%.

Die Ursachen der positiven kardiovaskulären Effekte von Acarbose scheinen am ehesten indirekt zu

sein. In der STOPP-NIDDM-Studie nahmen unter Acarbose neben den postprandialen Glucosespiegeln das Körpergewicht, der Taillenumfang, der Blutdruck und die Triglyzeridspiegel ab. Durch den günstigen Einfluss von Acarbose auf die glucosetoxisch bedingte Insulinresistenz, die eine Ursache für die Reduktion der Aktivität der endothelialen Lipoproteinlipase darstellt, können somit die Plasmatriglyzeride günstig beeinflusst werden und so zur Normalisierung der diabetischen Dyslipidämie beitragen [45].

Darüber hinaus sinkt nach Reduktion der postprandialen Hyperglykämie der oxidative Stress, der bekanntermaßen mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert ist [46–48]. Es konnte bereits bei mit β -Zell-toxischem Streptozotocin behandelten Ratten die direkte Verbesserung der endothelialen Dysfunktion nach Gabe von Acarbose gezeigt werden [49].

Insulinotrope Antidiabetika

a) Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid) bewirken nach Bindung an Membranproteine der β -Zelle eine Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit der ATP-abhängigen Kaliumkanäle und führen damit zu einer Depolarisation der Zellmembran. Diese geht mit einer Öffnung der spannungsabhängigen Calciumkanäle und einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration mit konsekutiver Insulinsekretion einher [50, 51].

Trotz der definitionsgemäßen strukturellen Ähnlichkeiten unterscheiden sich die in großem Umfang eingesetzten beiden Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid sowohl in der Interaktion mit ihren Rezeptormolekülen als auch in ihren therapeutischen Wirkungsweisen. Während sich Glibenclamid an den Sulfonylharnstoffrezeptor SUR 1 (Molekulargewicht: 140 kDa) bindet, interagiert Glimepirid mit dem Sulfonylharnstoffrezeptor SUR X (Molekulargewicht: 65 kDa). Glibenclamid und Glimepirid haben unterschiedliche Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeiten bei der Interaktion mit ihren Rezeptoren. Diese führen bei Glibenclamid zu einer massiven und lang anhaltenden Stimulation der Insulinsekretion, während sie bei Glimepirid der β -Zelle eine gewisse Anpassung der Insulinsekretion an den verminderten Insulinbedarf, z.B. unter körperlicher Belastung, ermöglichen. Daraus resultiert im therapeutischen Alltag ein vermindertes Hypoglykämierisiko unter Glimepirid [51].

Neben der insulinotropen Wirkung verfügt Glimepirid auch über einen extrapancreatischen Effekt. So

erhöht sich bei glucosetoleranten Familienangehörigen von Typ-2-Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glimepirid unter den Bedingungen einer milden bis moderaten Hyperinsulinämie die periphere Insulinsensitivität [52].

Für die Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist der ATP-abhängige Kaliumkanalkomplex verantwortlich, der aus dem nach innen gerichteten Kaliumkanal und dem Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR) besteht [53]. Die gewebespezifische Heterogenität der Sulfonylharnstoffrezeptoren liegt in mehreren Isoformen vor (SUR1, SUR2A und SUR2B). Die SUR1-Isoform ist durch den pankreatischen ATP-abhängigen Kaliumkanal und SUR2A und SUR2B durch den myokardialen sowie vaskulären ATP-abhängigen Kaliumkanal präsentiert. ATP-abhängige Kaliumkanäle, die durch Sulfonylharnstoffe blockiert werden, existieren somit nicht nur an der β -Zelle, sondern liegen in mehreren Organismen vor einschließlich dem kardiovaskulärem System [54–56].

Es liegen derzeit mehrere Studien vor, die den Einfluss von oralen Sulfonylharnstoffderivaten auf das kardiovaskuläre System beschreiben. Diese Daten sind jedoch limitiert, da es sich um tierexperimentelle Studien handelt, in denen einerseits andere Dosisäquivalente gewählt wurden und andererseits bei Tieren die Proteinbindung vermindert ist. In den tierexperimentellen Studien wurden deutlich höhere körperrgewichtsadaptierte Dosen eingesetzt als bei der Behandlung von Typ-2-Diabetikern. Zudem wurden bei den überwiegenden tierexperimentellen Studien nur die Akuteffekte und keine Langzeiteffekte untersucht. Die UKPDS ist die erste Studie, die einen negativen kardiovaskulären Effekt von Sulfonylharnstoffen klar widerlegen konnte [10].

Grundsätzlich sind bei den kardiovaskulären Effekten die sich positiv auswirkenden antiarrhythmogenen Eigenschaften von der sich negativ auswirkenden progressiven Myokardinfarktgröße, z.B. unter Einnahme von Glibenclamid, zu unterscheiden.

Das „University Group Diabetes Program“ wies bei Typ-2-Diabetikern bereits 1970 unter der Einnahme von Tolbutamid eine zweifach erhöhte Mortalitätsrate aufgrund kardiovaskulärer Todesfälle nach [57]. Nichtsdestotrotz wurden insbesondere durch die Weiterentwicklung und Einführung weiterer Substanzen Sulfonylharnstoffe in der Therapie von Typ-2-Diabetikern eingesetzt und konnten hinsichtlich Arrhythmien einen kardioprotektiven Effekt nachweisen [58]. Das transmembranöse Aktionspotential und die nachfolgende

kardiale Kontraktion sind durch einen stetigen Kaliumstrom begleitet. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration wird durch die ATP-abhängige Natrium/Kalium-Pumpe aufrechterhalten.

Mehrere Arbeiten konnten bereits nachweisen, dass durch die Gabe der Sulfonylharnstoffderivate Glibenclamid und Glyburid durch die Blockierung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle eine Hyperpolarisation induziert wird und sich somit seine antiarrhythmogene Wirkung bei Typ-2-Diabetikern in der akuten Postinfarktperiode entfalten kann [58, 59].

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die ischämiebedingte Öffnung myokardialer ATP-abhängiger Kaliumkanäle ein endogener kardioprotektiver Mechanismus gegen einen ischämie- und reperfusionsbedingten Schaden ist. So wies Cole [60] nach, dass die Infarktgröße unter Einfluss von Glibenclamid bei Schweinen zunimmt. Die ATP-abhängigen Kaliumkanäle im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur können durch den Vasodilatator Diazoxide geöffnet und durch Glibenclamid geschlossen werden. Darüber hinaus hemmt Glibenclamid die gefäßdilatorische Wirkung von Adenosine und Acetylcholin [61]. Neben der ATP-abhängigen Kaliumkanalblockierung können Sulfonylharnstoffe auch die Prostanoid-induzierte Kontraktion (■1) der Aorta [62] und der Koronararterien im Tiermodell hemmen [63].

Die ischämische Präkonditionierung ist ein Phänomen, wobei sich das Myokard nach wiederholter ischämischer Belastung vor weiteren Ischämien schützt. Dies wurde in vivo bei Patienten nach wiederholten Angioplastien beobachtet, bei denen die myokardiale Ischämie bei der zweiten Ballonangioplastie geringer war als nach der ersten [64]. Die Öffnung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle initiiert den Effekt der ischämischen Präkonditionierung. Es konnte gezeigt werden, dass dieser positive Effekt durch die Gabe von Sulfonylharnstoffen gehemmt werden kann [65].

Neuere Studien belegen, dass das Sulfonylharnstoffderivat Gliclazide in vitro und in vivo die Adhäsionsfähigkeit von Monozyten an Endothelzellen hemmt und die Konzentrationen von oxidiertem LDL-Cholesterin reduziert [66, 67]. Somit können Sulfonylharnstoffe direkte antiinflammatorische und antiatherogene Eigenschaften entfalten.

b) Postprandiale Glucoseregulatoren (Glinide)

Zu der Gruppe der so genannten postprandialen Glucoseregulatoren, auch Glinide genannt, gehören Repagli-

nid und Nateglinid. Bei Nateglinid handelt es sich um eine Aminosäure, einen Abkömmling des D-Phenylalanins, während Repaglinid zur Familie der Carbamoyl-Methyl-Benzoesäuren gehört. Sie werden nicht aufgrund ihrer chemischen Struktur, sondern nur aufgrund ihres ähnlichen Wirkprinzips in einer Gruppe zusammengefasst. Beide wirken über eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus den Betazellen der Pankreasinseln [68–70].

Wie bei den Sulfonylharnstoffen kommt die Wirkung über einen Verschluss des ATP-abhängigen Kaliumkanals der Zellmembran der Inselzelle zustande, allerdings durch Aktivierung an einem anderen Bindungsort. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zelle, was wiederum eine vermehrte Insulinfreisetzung bewirkt. Repaglinid wirkt ausschließlich über diesen Mechanismus, während Nateglinid, wie auch die Sulfonylharnstoffe, zusätzlich intrazellulär die Insulinfreisetzung steigern kann. Hauptunterschied zu den Sulfonylharnstoffen sind ein rascher Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkungsdauer [71].

Die Wirkung ist bei beiden Substanzen von der Glucosekonzentration abhängig und findet in vitro nur bei Glucosekonzentrationen < 3 mmol/l (104 mg/dl) statt. Die Wirkung setzt bei Repaglinid zirka 30 Minuten nach Einnahme ein und dauert 2–3 Stunden an. Bei Nateglinid erfolgt der Wirkungseintritt innerhalb 5–10 Minuten und dauert 30–60 Minuten an. Therapieziel ist eine vermehrte Insulinfreisetzung während der Mahlzeiten und ein physiologischer Abfall der Insulinspiegel zwischen den Mahlzeiten. Dies ermöglicht eine optimale Therapie der postprandialen Blutzuckerspitzen [72].

Ähnlich wie bei den Sulfonylharnstoffderivaten werden über Sulfonylharnstoffrezeptoren (SUR) die Kaliumkanäle durch ATP geschlossen. Mg-ADP hingegen öffnet die Kanäle und potenziert die Wirkung nach Gabe von Repaglinid. Dieser Effekt konnte jedoch nur bei SUR1 im Bereich der β -Zelle und SUR2B im Bereich der glatten Muskulatur beobachtet werden, jedoch nicht am SUR2A-Rezeptor des Myokards. Diese fehlende Mg-ADP-abhängige Potenzierung am Kaliumkanal des Myokards impliziert ggf. die geringeren kardialen Nebenwirkungen unter den Glitazonen [73]. Gegenüber Repaglinid und dem Sulfonylharnstoff Glyburid wies Nateglinid eine höhere β -Zell-spezifische Selektivität hinsichtlich der Blockierung ATP-abhängiger Kaliumkanäle im Vergleich zu Myokard, Aorta und Koronararterie im Rattenmodell auf [74, 75].

Schlussfolgerung

Orale Antidiabetika können durch Senkung des Blutglucosespiegels, des Gewichtes, Blutdrucks und LDL-Cholesterins das kardiovaskuläre System direkt beeinflussen und haben insbesondere durch die Thiazolidindione und den α -Glucosidaseninhibitor Acarbose auch eine direkte protektive kardiovaskuläre Wirkung. So können durch die Gabe von Thiazolidindionen der oxidative Stress vermindert und die Progression der Atherosklerose vermindert werden. Langzeitdaten sowie der kardioprotektive Nachweis durch Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse liegen derzeit nicht vor, da diese Substanzen erst seit einigen Jahren zur Verfügung stehen.

Metformin ist die Substanz, für die in der bisher größten Studie (UKPDS) bei neu erkrankten Übergewichtigen Typ-2-Diabetikern neben einer besseren Blutglucoseeinstellung und günstiger Wirkung auf die mikrovaskulären Diabetesspätfolgen eine signifikante Reduktion der Herzinfarkttrate nachgewiesen werden konnte. Die STOP-NIDDM-Studie konnte bereits bei Patienten mit Prädiabetes (gestörte Glucosetoleranz) nachweisen, dass aufgrund der Abnahme der postprandialen Hyperglykämie durch frühzeitige Gabe von Acarbose eine Risikoreduktion aller kardiovaskulären Ereignisse von 49% erreicht wird.

Das günstige Wirkungsprofil von Metformin bezüglich einer Reduktion der hepatischen Insulinresistenz mit der Fähigkeit zur Reduktion der Nüchternblutglucosewerte bei gleichzeitiger positiver Beeinflussung wesentlicher Komponenten des metabolischen Syndroms lässt dieses Medikament als Therapeutikum der ersten Wahl bei insulinresistenten, übergewichtigen Typ-2-Diabetikern erscheinen.

Literatur

- Alberti KG, Zimmet PZ. New diagnostic criteria and classification of diabetes – again? *Diabet Med* 1998;15:535–6.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286–8.
- Reaven GM. Insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: which defect is primary? *Diabetes Care* 1984;7:Suppl 1:17–24.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- Hanefeld M. Postprandial state abnormalities: neglected cardiovascular risk factors in diabetes. Introduction. *Eur J Clin Invest* 2000;30:Suppl 2:1–2.
- Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. [Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:193–7.
- Schmermund A, Lange S, Sehnert C, et al. [Electron beam tomography in coronary disease. Prevalence and distribution of coronary calcifications and their relationship with coronary risk factors in 650 patients]. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120:1229–35.
- de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756–61.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–65.
- Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82–6.
- Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation* 2000;101:235–8.
- Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001;61:1625–60.
- Melander A. Oral antidiabetic drugs: an overview. *Diabet Med* 1996;13:5143–7.
- Herrmann BL, Schatz H, Pfeiffer A. [Continuous blood glucose monitoring: the acute effect of acarbose on blood glucose variations]. *Med Klin* 1998;93:651–5.
- Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993;46:1025–54.
- DeLeon MJ, Chandurkar V, Albert SC, Mooradian AD. Glucagon-like peptide-1 response to acarbose in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:101–6.
- Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987;36:632–40.
- Benzi L, Trischitta V, Ciccarone A, et al. Improvement with metformin in insulin internalization and processing in monocytes from NIDDM patients. *Diabetes* 1990;39:844–9.
- Del Prato S, Marchetto S, Pipitone A, Zanon M, Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A. Metformin and free fatty acid metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:Suppl 1:533–41.
- Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000;49:735–40.
- Charles MA, Eschwege E. Prevention of type 2 diabetes: role of metformin. *Drugs* 1999;58:Suppl 1:71–3;discussion 75–82.
- Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661–9.
- Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002;51:2341–7.
- Chang AY, Wyse BM, Gilchrist BJ, Peterson T, Diani AR. Ciglitazone, a new hypoglycemic agent. I. Studies in ob/ob and db/db mice, diabetic Chinese hamsters, and normal and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 1983;32:830–8.
- Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, et al. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes* 1983;32:804–10.

28. Gervois P, Fruchart JC. [PPAR gamma: a major nuclear receptor in adipogenesis]. *Med Sci (Paris)* 2003;19:20–2.
29. MacDougald OA, Lane MD. Adipocyte differentiation. When precursors are also regulators. *Curr Biol* 1995;5:618–21.
30. Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003;144:2201–7.
31. Hegarty BD, Furler SM, Ye J, Cooney GJ, Kraegen EW. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand* 2003;178:373–83.
32. Scheen AJ. Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab* 2001;27:305–13.
33. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
34. Law RE, Meehan WP, Xi XP, et al. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1996;98:1897–905.
35. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, et al. Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995;96:354–60.
36. Noguchi N, Sakai H, Kato Y, et al. Inhibition of oxidation of low density lipoprotein by troglitazone. *Atherosclerosis* 1996;123:227–34.
37. Inoue I, Katayama S, Takahashi K, et al. Troglitazone has a scavenging effect on reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:113–6.
38. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR-gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241–52.
39. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998;93:229–40.
40. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3452–6.
41. Minamikawa J, Yamauchi M, Tanaka S, Koshiyama H. Carotid arterial intimal-medial thickening and plaque formation in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:323–4.
42. Scott LJ, Spencer CM. Miglitol: a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;59:521–49.
43. Hara T, Hotta N. [Voglibose]. *Nippon Rinsho* 1997;55:Suppl:114–9.
44. Toeller M. Nutritional recommendations for diabetic patients and treatment with alpha-glucosidase inhibitors. *Drugs* 1992;44:Suppl 3:13–20.
45. Hanefeld M. STOP-NIDDM: a new paradigm for diabetes prevention? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:253–8.
46. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1529–33.
47. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1998;28:329–33.
48. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001;108:635–6.
49. Vallejo S, Angulo J, Peiro C, et al. Treatment with acarbose may improve endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:255–62.
50. Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycaemic agents: part 1. *Drugs* 1981;22:211–45.
51. Langtry HD, Balfour JA. Glimperide. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998;55:563–84.
52. Holstein A, Plaschke A, Hammer C, Egberts EH. Characteristics and time course of severe glimepiride- versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:91–7.
53. Wascher TC, Boes U. Ischemia in type 2 diabetes: tissue selectivity of sulphonylureas and clinical implications. *Metabolism* 2003;52:3–5.
54. Ashford ML, Bond CT, Blair TA, Adelman JP. Cloning and functional expression of a rat heart KATP channel. *Nature* 1994;370:456–9.
55. Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K⁺ channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature* 1997;387:179–83.
56. Edwards G, Weston AH. Potassium channel openers and vascular smooth muscle relaxation. *Pharmacol Ther* 1990;48:237–58.
57. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19:Suppl:789–830.
58. Lomuscio A, Vergani D, Marano L, Castagnone M, Fiorentini C. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994;5:767–71.
59. Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, Das DK. Diabetes and ATP-sensitive potassium channel openers and blockers in isolated ischemic/reperfused hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1115–23.
60. Cole WC. ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac ischemia: an endogenous mechanism for protection of the heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:Suppl 3:527–37.
61. Smits P, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Implications for the treatment of NIDDM? *Diabetologia* 1995;38:116–21.
62. Delaey C, Van de Voorde J. Prostanoid-induced contractions are blocked by sulphonylureas. *Eur J Pharmacol* 1995;280:179–84.
63. Nielsen-Kudsk JE, Bang L. Effects of pinacidil and other cyanoguanidine derivatives on guinea-pig isolated trachea, aorta and pulmonary artery. *Eur J Pharmacol* 1991;201:97–102.
64. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Jr., Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044–51.
65. Schulz R, Rose J, Heusch G. Involvement of activation of ATP-dependent potassium channels in ischemic preconditioning in swine. *Am J Physiol* 1994;267:H1341–52.
66. Renier G, Mamputu JC, Serri O. Benefits of gliclazide in the atherosclerotic process: decrease in monocyte adhesion to endothelial cells. *Metabolism* 2003;52:13–8.
67. Renier G, Mamputu JC, Desfaits AC, Serri O. Monocyte adhesion in diabetic angiopathy: effects of free-radical scavenging. *J Diabetes Complications* 2003;17:20–9.
68. Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:1455–67.
69. Guay DR. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1998;18:1195–204.
70. Kotapati S. Nateglinide, a new agent for postprandial glucose control in type 2 diabetes. *Conn Med* 2002;66:269–72.
71. Takiya L, Chawla S. Therapeutic options for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2002;8:1009–23;quiz 1024–7.
72. Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. *Drugs* 2000;60:607–15; discussion 616–7.
73. 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.

74. Hu S, Wang S, Dunning BE. Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: study on cardiovascular and beta-cell K(ATP) channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:1372-9.
75. Hu S, Wang S, Dunning BE. Glucose-dependent and glucose-sensitizing insulinotropic effect of nateglinide: comparison to sulfonylureas and repaglinide. *Int J Exp Diabetes Res* 2001;2:63-72.

Korrespondenzanschrift

Dr. Burkhard L. Herrmann
Klinik für Endokrinologie
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Deutschland
Telefon (+49/201) 723-2821, Fax -5972
E-Mail: burkhard.herrmann@uni-essen.de

Anmerkung des Lektorats:

(■1) Im Manuskript ursprünglich "Kontraindikation".
Abänderung in Kontraktion o.k.?■)