

# SULFONILUREE E CARDIOTOSSICITÀ: UN PROBLEMA ANCORA APERTO?

S. MAULE, F. MECCA, P. CAVALLO

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono molto comuni nei pazienti affetti da diabete mellito e sono gravate da una mortalità superiore rispetto alla popolazione non diabetica. Lo studio UGDP (University Group Diabetes Program), concluso nel 1969, segnalò un'aumentata mortalità cardiovascolare nel braccio dei pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con tolbutamide (1). Gli autori ipotizzarono che la tolbutamide potesse indurre una maggiore estensione del danno ischemico miocardico e facilitare l'insorgenza di aritmie attraverso un effetto inotropo positivo e un'aumentata eccitabilità dei miociti cardiaci. È stato successivamente osservato che l'UGDP presenta alcuni limiti, tra cui un periodo di osservazione relativamente breve, la glicemia a digiuno quale unico criterio di compenso glicemico, la mancata tipizzazione dei pazienti per la microalbuminuria e una debolezza dell'analisi statistica per l'assenza di aggiustamento per i possibili fattori confondenti nei confronti multipli. Tuttavia, tale osservazione preliminare ha incoraggiato studi successivi, che hanno però nel loro insieme fornito risultati contraddittori sulla tossicità cardiovascolare delle sulfoniluree. Nel presente articolo, dopo alcuni cenni sulla fisiopatologia dei canali del  $K^+$  ATP-dipendenti e sull'azione delle sulfoniluree, vengono riportati i risultati più importanti delle ricerche finora condotte *in vitro*, *in vivo* e nell'uomo.

## Cenni di fisiopatologia

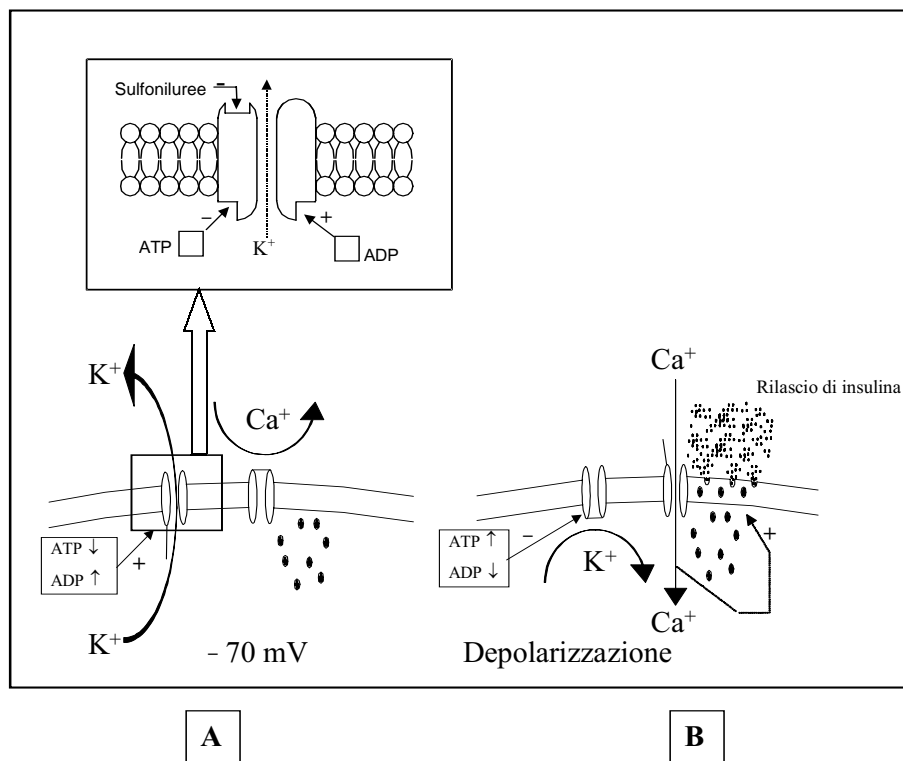
I canali del  $K^+$  ATP-dipendenti sono stati identificati per la prima volta nei miociti cardiaci (1983) e successivamente nelle beta-cellule (1984) e in altri tessuti (cellule muscolari lisce vascolari e muscolari, neuroni, cellule epiteliali) (anni '90). Nel muscolo cardiaco essi controllano l'accorciamento del potenziale

d'azione durante ischemia, nelle  $\beta$ -cellule pancreatiche regolano la secrezione insulinica, nella parete vascolare modulano il tono e quindi il calibro del vaso con effetti sul flusso ematico (2). Il funzionamento di tali canali avviene attraverso il legame con nucleotidi intracellulari, in particolare l'Mg-ADP. I canali del  $K^+$  ATP-dipendenti sono costituiti da due subunità, Kir6.2 (che induce inibizione del canale dopo interazione con Mg-ADP) e SUR (che causa attivazione del canale dopo interazione con Mg-ADP) (3).

Il meccanismo d'azione delle sulfoniluree consiste nella chiusura dei canali del  $K^+$  ATP-dipendenti, che a livello delle  $\beta$ -cellule pancreatiche determina stimolazione del rilascio di insulina (fig. 1). Tali farmaci interagiscono con i canali del  $K^+$  ATP-dipendenti a livello di due siti: 1) un sito a elevata affinità denominato SUR (sulphonylurea receptor), distinto in pancreatico (SUR1), cardiaco (SUR2A) e vascolare (SUR2B); 2) e un sito a bassa affinità denominato Kir6.2.

I diversi tipi di canali del  $K^+$  ATP-dipendenti presentano una differente specificità nei confronti delle varie sulfoniluree. La tolbutamide e la gliclazide inibiscono i canali di tipo pancreatico (Kir6.2/SUR1) ma non quelli di tipo cardiaco (Kir6.2/SUR2A) (4,5). Al contrario, la glibenclamide non è pancreas-specifica e blocca con alta affinità sia i canali del  $K^+$  ATP-dipendenti  $\beta$ -cellulari che quelli cardiaci (3), pur con diversa cinetica. Infatti, il blocco dei canali  $\beta$ -cellulari è irreversibile, mentre quello a livello cardiaco è rapidamente reversibile (2, 3).

I canali del  $K^+$  ATP-dipendenti a livello cardiaco e vascolare si presentano chiusi in condizioni fisiologiche. In condizioni di ipossia o ischemia, si verifica un'apertura dei canali con fuoriuscita extracellulare di ioni  $K$ , iperpolarizzazione della membrana cellulare e accorciamento del potenziale d'azione del miocita, con conseguente prolungamento della sopravvivenza dei miociti cardiaci per ridotta contrattilità e consumo energetico e rilasciamento della muscolatura liscia vasale. D'altra parte, la perdita di  $K^+$  cellulare e



**Fig. 1.** Le sulfoniluree inibiscono i canali del potassio ATP-sensibili a livello delle membrane delle  $\beta$ -cellule pancreatiche determinando una diminuzione della permeabilità al potassio e, di conseguenza, una depolarizzazione cellulare. In seguito alla depolarizzazione i canali del calcio voltaggio-dipendenti vengono aperti consentendo un flusso di Ca<sup>+</sup> ioni in senso intracellulare e la conseguente esocitosi dell'insulina; in condizioni fisiologiche l'apertura o chiusura dei canali del potassio viene determinata dal rapporto tra le concentrazioni di ATP e ADP intracellulari. **A**  $\beta$ -cellula pancreatica a "riposo" esposta a basse concentrazioni plasmatiche di glucosio. **B**  $\beta$ -cellula pancreatica attiva esposta ad alte concentrazioni plasmatiche di glucosio.

l'accumulo di K<sup>+</sup> extracellulare possono facilitare l'insorgenza di aritmie (3). Durante ipossia o ischemia miocardica, il blocco dei canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti indotto dalle sulfoniluree potrebbe perciò ridurre l'insorgenza di aritmie, ma anche aumentare il danno tissutale.

### Studi *in vitro*

La tolbutamide aumenta la contrattilità dei miociti ventricolari cardiaci nel ratto senza modificare l'AMP ciclico; nel cuore isolato di ratto, in cui sia stata indotta ischemia, l'applicazione di tolbutamide esercita un effetto protettivo (6).

Nelle cellule muscolari lisce dell'arteria femorale nel cane, la tolbutamide non determina contrazione, ma stimola l'ossidazione del glucosio con incremento del consumo di ossigeno. Gli effetti della tolbutamide risultano tuttavia diversi da specie a specie: si osserva un effetto inotropo positivo nel coniglio e nel gatto, ma non nel cane; nel cuore intatto di cane, la somministrazione intracoronarica di tolbutamide non determina alterazioni del ritmo cardiaco (7).

In miociti ventricolari isolati da cuori di cavia, la tolbutamide e la glibenclamide determinano la chiusura dei canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti; la riduzione del pH a livello extracellulare in corso di ischemia aumenterebbe la concentrazione efficace di tali farmaci con conseguenti alterazioni cardiovascolari (8, 9).

### Studi nell'animale

L'iniezione e.v. di tolbutamide determina un modesto incremento di pressione arteriosa nel cane anestetizzato; tale incremento non si associa a rilascio di insulina e non risulta mediato dalle catecolamine; tuttavia, l'effetto pressorio della norepinefrina viene potenziato dal pre-trattamento con tolbutamide (10). Il trattamento cronico con tolbutamide nel cane determina un significativo aumento della pressione di riempimento telediastolico nel ventricolo sinistro (11). L'iniezione e.v. di carbutamide, gliclazide e tolbutamide nel coniglio determina effetti ipertensivi e inotropi positivi, che non si osservano con la glibenclamide e la glipizide (12); la terapia cronica con tolbutamide non determina invece alterazioni del trac-

ciato ECG, né effetti sulla frequenza cardiaca o sulla pressione arteriosa (13).

Nel suino a torace aperto, si osserva una riduzione del flusso coronarico, della riserva coronarica e della contrattilità miocardica in seguito a terapia con dosi massimali di glibenclamide (14). Nel cane a torace aperto, l'infusione intra-coronarica di dosi equipolenti di glibenclamide, gliclazide e glimepiride determina una riduzione del flusso coronarico, un aumento delle resistenze coronariche e una riduzione dell'attività meccanica cardiaca; tali effetti risultano di minore entità nel gruppo trattato con glimepiride rispetto a quelli trattati con glibenclamide o gliclazide (8).

Brevi e ripetuti episodi di ischemia miocardica seguiti da riperfusione limiterebbero la dimensione dell'area di infarto in caso di occlusione coronarica completa. Tale concetto viene comunemente denominato preconditionamento ischemico. I canali del  $K^+$  ATP-dipendenti svolgono un ruolo importante nel fenomeno del preconditionamento. Infatti, il blocco dei canali del  $K^+$  ATP-dipendenti cardiaci indotto dalle sulfoniluree durante ischemia può abolire il preconditionamento ischemico e pertanto peggiorare il danno tissutale. Nel coniglio e nel cane tale effetto negativo è stato documentato con la glibenclamide (15,16). D'altra parte, è stato osservato che la somministrazione di glibenclamide per via endovenosa o intracoronarica nel cane attenua le variazioni dell'onda T durante ischemia miocardica acuta (17).

L'apertura dei canali del  $K^+$  ATP-dipendenti con fuoriuscita di ioni  $K$  che si realizza in corso di ipossia o ischemia miocardica facilita l'insorgenza di aritmie. Per tale ragione, gli agenti bloccanti di tali canali, come le sulfoniluree, possono esercitare un effetto antiaritmico. Gli studi finora condotti hanno tuttavia fornito risultati contrastanti: la glibenclamide esercita un effetto antiaritmico nel ratto, ma un effetto proaritmico nel cane con infarto miocardico (8).

## Studi nell'uomo

Negli anni '70, oltre all'UGDP, sono stati condotti altri due studi il primo dei quali ha evidenziato una più elevata mortalità nei pazienti diabetici in terapia con insulina e sulfoniluree rispetto a quelli trattati con sola dieta (18); il secondo (Bedford Study) non ha rilevato invece alcuna differenza nell'insorgenza di eventi vascolari nei pazienti diabetici trattati con sola dieta rispetto a quelli trattati con dieta e sulfoniluree (19). Studi più recenti hanno valutato la mortalità per infarto miocardico acuto nei pazienti diabetici. Le sul-

foniluree, attraverso l'azione sui canali del  $K^+$  ATP-dipendenti, sembrano svolgere un effetto negativo nel periodo critico post-IMA aumentando l'eccitabilità dei miociti cardiaci e impedendo il realizzarsi del preconditionamento ischemico (20). Inoltre, nei diabetici sottoposti ad angioplastica coronarica, la mortalità nell'immediato periodo post-infarto risulta superiore nei pazienti in terapia con sulfoniluree che in quelli insulino-trattati (20). Nei pazienti diabetici sottoposti a trombolisi intracoronarica, invece, la mortalità è superiore nei pazienti in terapia insulinica rispetto a quelli in terapia con sulfoniluree (21). Un recentissimo studio, condotto su pazienti non diabetici sottoposti ad angioplastica coronarica (22), ha valutato l'impatto sul preconditionamento ischemico di due sulfoniluree. La quantificazione dell'ischemia miocardica è stata effettuata mediante registrazione intracoronarica dell'ECG e misura del tempo di insorgenza di angor in seguito a occlusione coronarica. Le sulfoniluree sono state somministrate e.v. Gli autori concludono che la glimepiride mantiene il preconditionamento ischemico, mentre la glibenclamide lo abolisce completamente. La potenziale rilevanza clinica dell'insieme di queste osservazioni rimane a tutt'oggi indefinita.

Lo studio prospettico UKPDS (23), effettuato su oltre 3000 pazienti diabetici di tipo 2 senza patologie cardiovascolari in atto e con un basso profilo di rischio, non ha rilevato differenze significative di morbilità e mortalità cardiovascolare tra i pazienti in terapia insulinica e quelli in terapia con clorpropamide, glibenclamide o glipizide.

In un altro studio prospettico, il DIGAMI, sono stati studiati pazienti diabetici con cardiopatia ischemica, valutati nel post-infarto, e randomizzati a terapia insulinica intensiva o a terapia tradizionale (dieta, ipoglicemizzanti orali e terapia insulinica convenzionale). La mortalità cardiovascolare è risultata inferiore nel gruppo in terapia insulinica intensiva. Gli autori concludono che il risultato possa essere attribuito al miglior compenso glicemico e/o alla sospensione della terapia con sulfoniluree (21).

Recenti studi condotti in soggetti sani (24) hanno valutato la capacità di alcune sulfoniluree di influenzare la risposta vasodilatatoria conseguente all'attivazione dei canali del  $K^+$  ATP-dipendenti a livello vascolare. La glibenclamide, somministrata per via intrarteriosa, inibisce la risposta vasodilatatoria indotta da diazossido misurata nell'avambraccio con metodica pletismografica. Al contrario, la glimepiride non determina alcun tipo di effetto vascolare mentre la tolbutamide dimostra un comportamento intermedio. Tali osservazioni

sono state ottenute in un contesto di somministrazione acuta di sulfonilurea e non possono essere estrapolate agli effetti della terapia cronica nel paziente diabetico.

## Conclusioni

Lo studio UGDP ha sollevato per primo il problema della possibile associazione tra terapia con sulfoniluree e aumento della mortalità cardiovascolare.

I risultati degli studi *in vitro* e *in vivo* sono purtroppo contraddittori. La scoperta che alcune sulfoniluree possono interagire con i canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti cardiaci pone comunque la questione della potenziale rilevanza clinica di tali osservazioni. Secondo Ashcroft e coll. (2), poiché l'efficacia delle sulfoniluree è influenzata dallo stato metabolico della cellula, durante l'inibizione metabolica che si osserva in condizioni di ischemia nei miociti cardiaci l'azione delle sulfoniluree sarebbe incompleta e pertanto riuscirebbe a bloccare solo parzialmente l'attivazione ischemica dei canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti.

Dal punto di vista clinico, per quanto concerne la terapia cronica con sulfoniluree, sono rassicuranti i risultati del recente studio prospettico UKPDS. Le sulfoniluree sono efficaci e prive di dimostrata tossicità cardiovascolare. Non vi sono infatti prove convincenti di peggioramento di ischemia o di effetto proaritmico durante terapia cronica con sulfoniluree rispetto alla somministrazione di insulina. Inoltre, non pare esserci una diversa cardiotoxicità fra le varie sulfoniluree (clorpropamide, glibenclamide o glipizide) utilizzate nell'UKPDS (11). Tuttavia, per ragioni di prudenza potrebbe essere ragionevole evitare la somministrazione di sulfoniluree nel paziente diabetico nelle settimane successive a un episodio di infarto miocardico, almeno fin quando non saranno disponibili ulteriori dati di conferma sulle sulfoniluree di terza generazione come la glimepiride, il cui meccanismo d'azione non coinvolgerebbe i canali del potassio e quindi non interferirebbe negativamente nell'ischemia miocardica.

## Bibliografia

1. University Group Diabetes Program: Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. *Diabetes* **25**, 1129-1253, 1975
2. Ashcroft FM, Gribble FM: ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* **42**, 903-919, 1999
3. Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM: Tissue specificity of sulphonylureas. Studies on cloned cardiac and  $\beta$ -cell KATP channels. *Diabetes* **47**, 1412-1418, 1998
4. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM: The interaction of nucleotides with tolbutamide block of K-ATP currents: a reinterpretation. *J Physiol* **504**, 35-45, 1997
5. Gribble FM, Ashcroft FM: Differential sensitivity of  $\beta$ -cell and extrapancreatic KATP channels to gliclazide. *Diabetologia* **42**, 845-848, 1999
6. Schaffer SW, Poole CG, Lampson WG, Kramer JH: Effect of tolbutamide on the mechanical function of the isolated rat heart subjected to global ischemia. *J Mol Cell Cardiol* **13**, 341-345, 1981
7. Curtis GP, Setchfield J, Lucchesi BR: The cardiac pharmacology of tolbutamide. *J Pharmacol Exp Ther* **194**, 264-273, 1975
8. Geisen K, Végh A, Krause E, Papp JG: Cardiovascular effects of conventional sulphonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* **28**, 496-507, 1996
9. Findlay I: Effects of pH upon the inhibition by sulphonylurea drugs of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *J Pharmacol Exp Ther* **262**, 71-79, 1992
10. Wales JK, Grant AM, Wolff FW: The effect of tolbutamide on blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* **178**, 130-140, 1971
11. Wu CF, Haider B, Ahmed SS, Oldewurtel HA, Lyons MM, Regan TJ: The effects of tolbutamide on the myocardium in experimental diabetes. *Circulation* **55**, 200-205, 1977
12. Ballagi-Pordány G, Koltai M-Z, Aranyi Z, Pogátsa G: Direct cardiovascular effect of hypoglycemic sulphonylurea compounds. *Diabetologia* **33** (suppl), A53, 1990
13. Kleiss D, Rech M: Langzeituntersuchungen an alloxandibetischen Kaninchen – Stoff-wechselverhalten, Allgemeinbefinden, Kreislaufuntersuchungen und Organbefunde – unter chronischer Gabe von Tolbutamid und Methoxy-Methyl-Indolcarbonsäure. Dissertation, University of Heidelberg, 1977
14. Schad H, Heimisch W, Maier-Rudolph W, Mendler M: Effect of glibenclamide on myocardial blood flow and function. *Eur J Physiol* **422** (suppl 1), R111, 1993
15. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ: Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide. *Cardiovasc Res* **27**, 617-622, 1993
16. Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* **70**, 223-233, 1992
17. Kubota I, Yamaki M, Shibata T, Ikeno E, Hosoya Y, Tomoike H: Role of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel on ECG-ST segment elevation during a bout of myocardial ischemia. A study on epicardial mapping in dogs. *Circulation* **88**, 1845-1851, 1993.
18. Soler NG, Pentecost BL, Bennett MA, FitzGerald MG, Lamb P, Malins JM: Coronary care for myocardial infarction in diabetics. *Lancet*, **1**, 475-477, 1974
19. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H: The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics.

- tics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* **22**, 79-84, 1982
20. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes OR Jr: Sulphonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **33**, 119-124, 1999
21. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L on behalf of the DIGAMI Study Group: A randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* **26**, 57-65, 1995
22. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W: Sulphonylureas and ischaemic preconditioning. *Eur Heart J* **20**, 439-446, 1999
23. UKPDS group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* **352**, 837-853, 1998
24. Bijlstra PJ, Russel FGM, Thien T, Lutterman JA, Smits P: Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* **39**, 1083-1090, 1996

---

*Corrispondenza a: Prof. Paolo Cavallo Perin, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Corso A.M. Dogliotti 14, 10126 Torino*

*Pervenuto in Redazione il 16/10/2000 - Accettato per la pubblicazione il 29/1/2001*