

Christina Schwanstecher und Mathias Schwanstecher
 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität Braunschweig,
 Mendelssohnstraße 1, 38106 Braunschweig

Mutationen in ATP-sensitiven Kalium-Kanälen als Ursache für Störungen der Insulinsekretion

Abstract: Insulin is of key importance in glucose metabolism. Secretion of this hormone from the pancreatic β -cell is controlled by so-called ATP-sensitive potassium channels. These channels are closed following an increase of the ATP/ADP-ratio in the cytoplasm of the β -cell. Insulin release is thus triggered by an elevation of the blood glucose concentration. This article focuses on pathophysiologically relevant gene defects in the subunits of the pancreatic β -cell K_{ATP} channel, which by modulating channel activity are causative for hyperinsulinism of infancy, predisposition for type 2 diabetes or neonatal diabetes mellitus.

Abstrakt: Insulin spielt eine zentrale Rolle im Glucosestoffwechsel. Für seine Freisetzung aus der β -Zelle des Pankreas ist der so genannte ATP-sensitive Kalium-Kanal von zentraler Bedeutung. Dieser Kanal wird dann geschlossen, wenn der ATP/ADP-Quotient im Zytoplasma der β -Zelle steigt. Ein Anstieg der Glucosekonzentration im Blut führt auf diese Weise zur Sekretion von Insulin. Dieser Artikel beschäftigt sich mit Gen-Defekten in den Untereinheiten des ATP-sensitiven Kalium-Kanals der β -Zelle, die zu einer veränderten Kanalaktivität führen und damit ursächlich sind für Hyperinsulinismus im Kindesalter, Prädisposition für Typ 2-Diabetes oder Diabetes mellitus bei Neugeborenen.

Rolle von ATP-sensitiven Kalium-Kanälen bei der Insulinsekretion

Die sekretorische Aktivität der β -Zelle des Pankreas ist in kritischer Weise an ihre ATP-sensitiven Kalium-Kanäle (K_{ATP}) gekoppelt (1, 2, 3) (Abbildung 1). Die Öffnung dieser Kanäle wird nach Nahrungsaufnahme mit folgendem Anstieg der Glucosekonzentration im Blut durch die Erhöhung des intrazellulären Verhältnisses von ATP-zu-ADP ($[ATP]/[ADP]$) unterdrückt. Relatives Überwiegen von Na^+ -Leckströmen führt dann zu einer Depolarisation der Plasmamembran mit Aktivierung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle, nachfolgendem Anstieg der cytosolischen Ca^{2+} -Konzentration und Stimulation der Insulinsekretion. Orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe oder Glinide senken den Blutzucker, indem sie nach Passieren der Plasmamembran durch Bindung von der cytoplasmatischen Seite die Offenwahrscheinlichkeit reduzieren (Abbildung 2). Der Wirkmechanismus der Substanzen unterstreicht damit die zentrale Rolle des K_{ATP} -Kanals für die Steuerung der β -Zelle.

Basierend auf diesem Modell sollte jede Änderung der Ströme durch K_{ATP} -Kanäle (iK_{ATP}) die Insulinfreisetzung beeinflussen. Reduzierte Empfindlichkeit gegenüber aktivierenden Nukleotiden ($iK_{ATP(A)}$) sollte die Sekretion verstärken, während es umgekehrt bei Abschwächung der Sensitivität für inhibitorische Nukleotide ($iK_{ATP(I)}$) zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung kommen sollte (4).

Molekulare Struktur und Kontrolle des K_{ATP} -Kanals der β -Zelle

Die Pore der K_{ATP} -Kanäle besteht aus vier einwärts-gleichrichtenden Kalium-Kanal-Untereinheiten (Kir6.2). Jedes dieser Proteine ist an

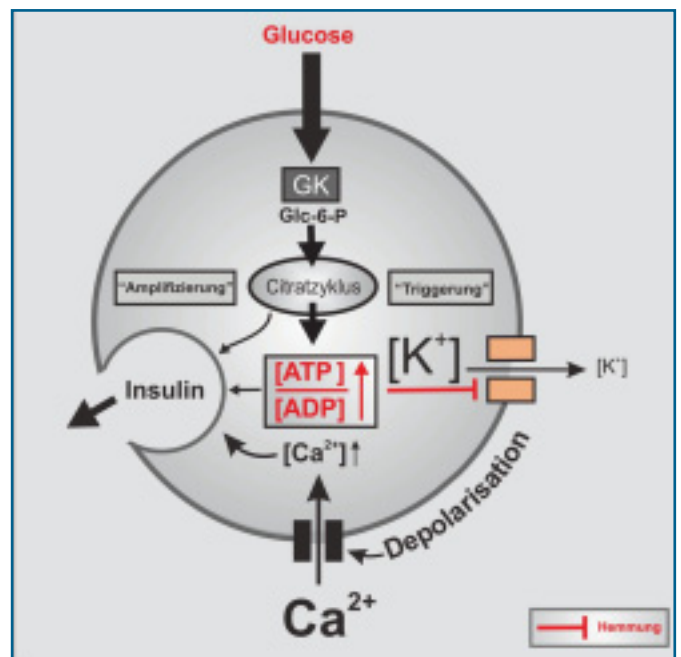


Abbildung 1: Rolle von ATP-sensitiven Kalium-Kanälen bei der Insulinsekretion.

Glucose gelangt über erleichterte Diffusion in die β -Zelle des Pankreas und wird im Zytoplasma zu Acetyl-CoA verstoffwechselt, das in den Citratcyclus einfließt. Durch Anstieg des intrazellulären Verhältnisses von ATP zu ADP kommt es über das Schließen der ATP-sensitiven Kalium-Kanäle (K_{ATP}) zur Depolarisation der Plasmamembran, Aktivierung spannungsabhängiger L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle und „Triggerung“ der Exocytose von Insulin. Die Stärke der Sekretion kann dabei über weitere K_{ATP} -unabhängige Mechanismen moduliert werden, wobei die Signale für diese „Amplifizierung“ ebenfalls dem Glucosestoffwechsel entstammen (ATP/ADP-Verhältnis und andere Metabolite des Stoffwechsels).

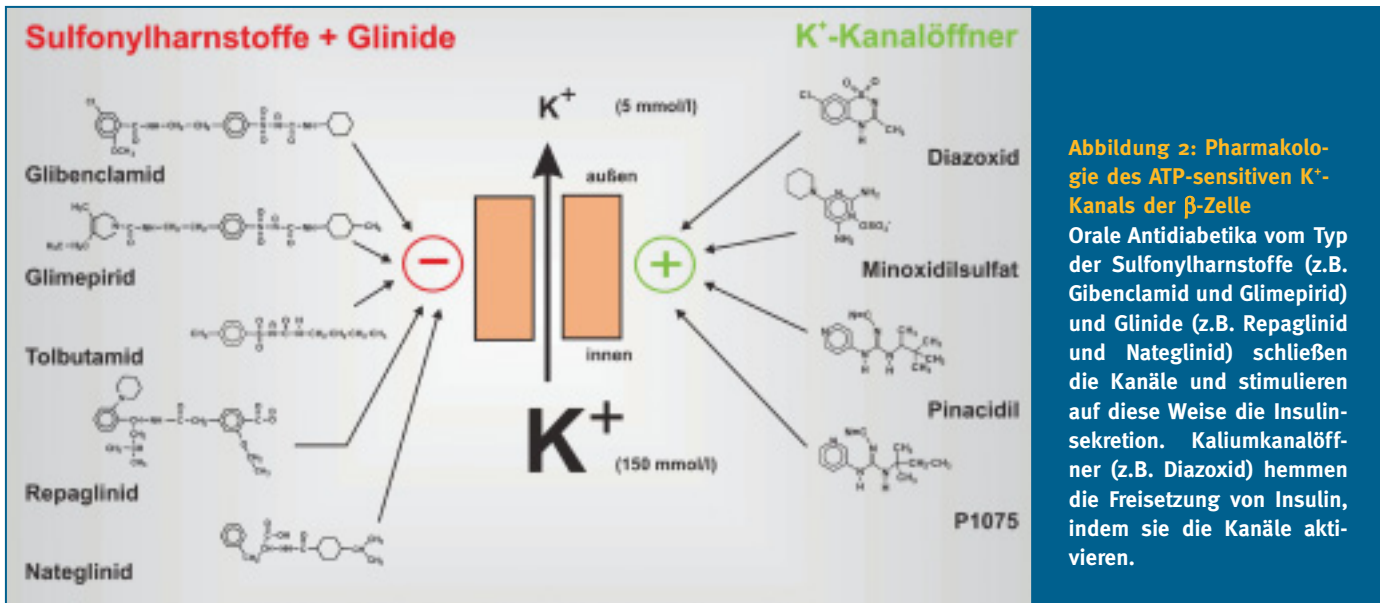


Abbildung 2: Pharmakologie des ATP-sensitiven K⁺-Kanals der β-Zelle
 Orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid und Glimperid) und Glinide (z.B. Repaglinid und Nateglinid) schließen die Kanäle und stimulieren auf diese Weise die Insulinsekretion. Kaliumkanalöffner (z.B. Diazoxid) hemmen die Freisetzung von Insulin, indem sie die Kanäle aktivieren.

einen Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR1) gekoppelt, so dass sich ein aus vier Dimeren bestehender Komplex ergibt (5, 6). SUR1 ist ein Mitglied der ATP-Bindungskassettenfamilie (ABC) mit 17 transmembranären Domänen und zwei Nukleotid-bindenden cytosolischen Schleifen (NBFs). Die NBFs von SUR1 besitzen zentrale Bedeutung für die Kontrolle der Kanalaktivität (7) (Abbildung 3).

Sulfonylharnstoffe und Kaliumkanal-Öffner (z.B. Diazoxid) entfalten ihre Effekte auf die Kanalaktivität durch Interaktion mit SUR1 (Abbildung 4). Ebenfalls auf SUR1 ist die Bindungsstelle lokalisiert, über die MgADP den Kanal aktiviert. Die Rezeptorbindungstasche für das inhibitorische ATP liegt hingegen auf Kir6.2.

Das definierende Charakteristikum des K_{ATP}-Kanals ist die Hemmung der Offenwahrscheinlichkeit durch den Anstieg des intrazellulären ATP, wobei die halbmaximal-inhibitorische Konzentration in der intakten β-Zelle bei etwa 1 mmol/l liegt. Neben diesem Effekt ist die Aktivierung durch MgADP von besonderer Bedeutung für die metabolische Kontrolle (s.u.).

K_{ATP}-Hypoaktivität als Ursache für Hyperinsulinismus

Der kindliche Hyperinsulinismus (HI) resultiert aus einer gesteigerten Insulinsekretion trotz niedriger Blutglucose. Als ursächlich wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Mutationen in SUR1 und Kir6.2 identifiziert (HI-K_{ATP}).

Das SUR1-Gen (ABCC8) enthält 39 Exons (DNA-Abschnitte, die für die Proteinsequenz codieren) und ist mit dem Kir6.2-Gen (KCNJ11) assoziiert, das nur aus einem einzigen Exon besteht und am 3' Ende von ABCC8 auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 liegt (Ch.11p15) (5) (Abbildung 5). Mehr als 100 Hyperinsulinismus-verursachende Mutationen sind bis jetzt in den beiden Genen identifiziert (8). Diese Mutationen führen typischerweise zu einer reduzierten Aktivierung durch MgADP oder verminderter Kanaldichte, wodurch es zu einer permanenten Depolarisation der β-Zelle und unkontrolliert stimulierter Insulinsekretion kommt.

Es gibt zwei Haupttypen des HI-K_{ATP}: die diffuse Störung der β-Zellfunktion (Di-HI) und die fokale adenomatöse Hyperplasie (Fo-HI; herdförmig überschießende gutartige Neubildung von β-Zellen) (9, 10). Die diffuse Form beruht in der Regel auf autosomal rezessiv vererbten Mutationen im K_{ATP}-Kanal. Bei der fokalen Erkrankung zeigt sich hingegen kein Mendelscher Erbgang. Hier führen nicht auf die genetische Information zurückzuführende (sog. epigenetische) Phä-

nomene zu einem Verlust eines Teiles des mütterlichen Chromosoms 11p15 (11). Die fokale Hyperplasie erklärt sich dann durch den Ausfall der mütterlichen Tumorsuppressor-Gene, die in den verlorenen Genabschnitten lokalisiert sind (H19 and p57kip2). Auf beide Formen sind jeweils etwa 50% der HI-K_{ATP}-Fälle zurückzuführen (12).

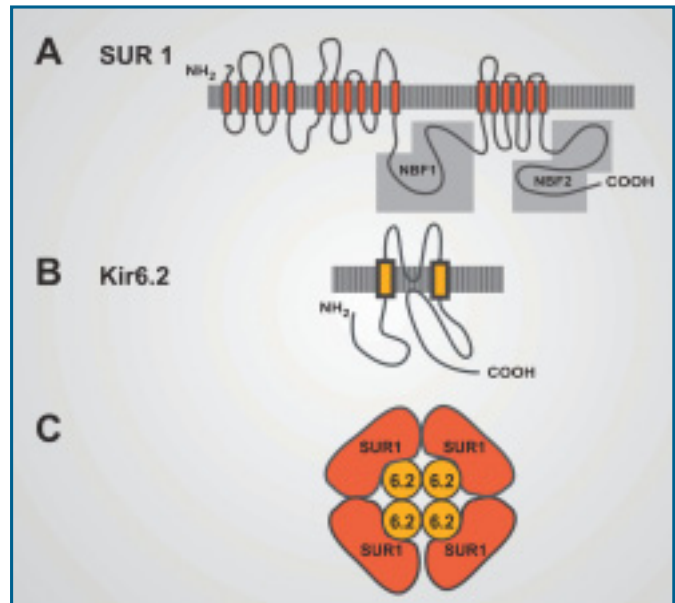


Abbildung 3: Molekulare Struktur ATP-sensitiver K⁺-Kanäle

Die K_{ATP}-Kanäle der β-Zelle des Pankreas sind aus einer regulatorischen β-Untereinheit (SUR1) und einer poren-bildenden α-Untereinheit (Kir6.2) aufgebaut. (A) SUR1 ist Mitglied der Familie der Sulfonylharnstoffrezeptoren und besitzt 17 transmembranäre Domänen und zwei Nukleotid-bindende cytosolische Schleifen (NBF1 und NBF2). (B) Kir6.2 gehört zur Familie der einwärts-gleichrichtenden Kalium-Kanäle mit zwei transmembranären Domänen und intrazellulärem Amino- und Carboxyterminus. (C) Die intakten Kanäle zeigen eine tetradimere Stöchiometrie, wobei der innere Ring aus vier α-Untereinheiten besteht und vermutlich von einem äußeren Ring aus vier β-Untereinheiten umgeben ist (6).

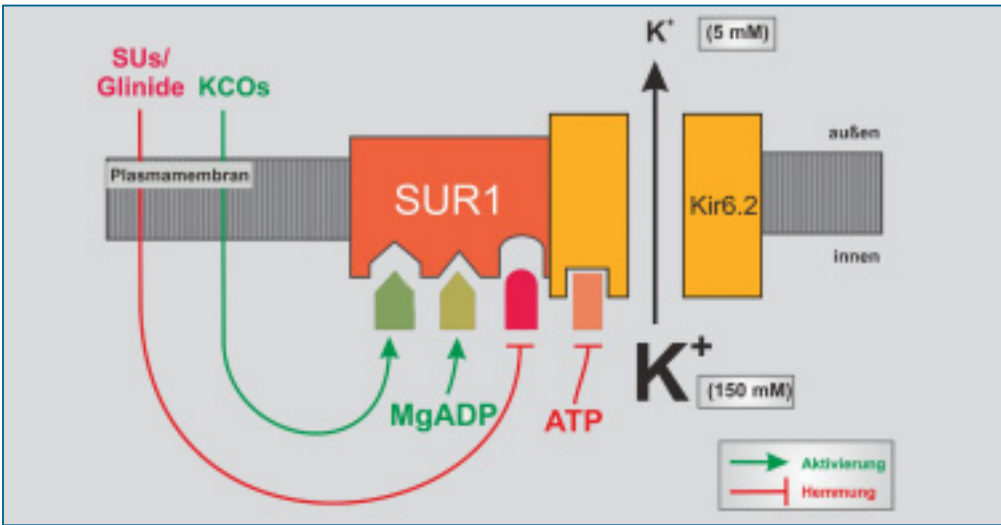


Abb. 4: Regulation ATP-sensitiver K⁺-Kanäle durch Pharmaka und Nucleotide
 Die Bindungsstellen für Kaliumkanal-Öffner (KCOs), aktivierende Nucleosiddiphosphate (z.B. MgADP) und Sulfonylharnstoffe (SUs) oder Glinide sind auf der SUR1-Untereinheit lokalisiert. Die Rezeptorbindungstasche für das inhibitorische Nucleotid ATP liegt hingegen auf Kir6.2 .

Die meisten Fälle von Hyperinsulinismus durch defekte K_{ATP}-Kanäle (HI-K_{ATP}) sind sporadisch (d.h. Einzelfälle ohne familiäre Häufung) mit einer geschätzten Inzidenz von 1 auf 27.000 Geburten in Irland und 1 zu 50.000 in Finnland (13). In einigen isolierten Bevölkerungen ist die Krankheitshäufigkeit allerdings sehr viel höher – z.B. 1 zu 3.200 in zentralen Regionen Finnlands und 1 zu 2.500 auf der arabischen Halbinsel.

Die Genanalyse bleibt bei vielen Patienten mit Hyperinsulinismus (~40%) derzeit allerdings ergebnislos, so dass wir von einem vollständigen Verständnis der genetischen Basis des Hyperinsulinismus noch weit entfernt sind.

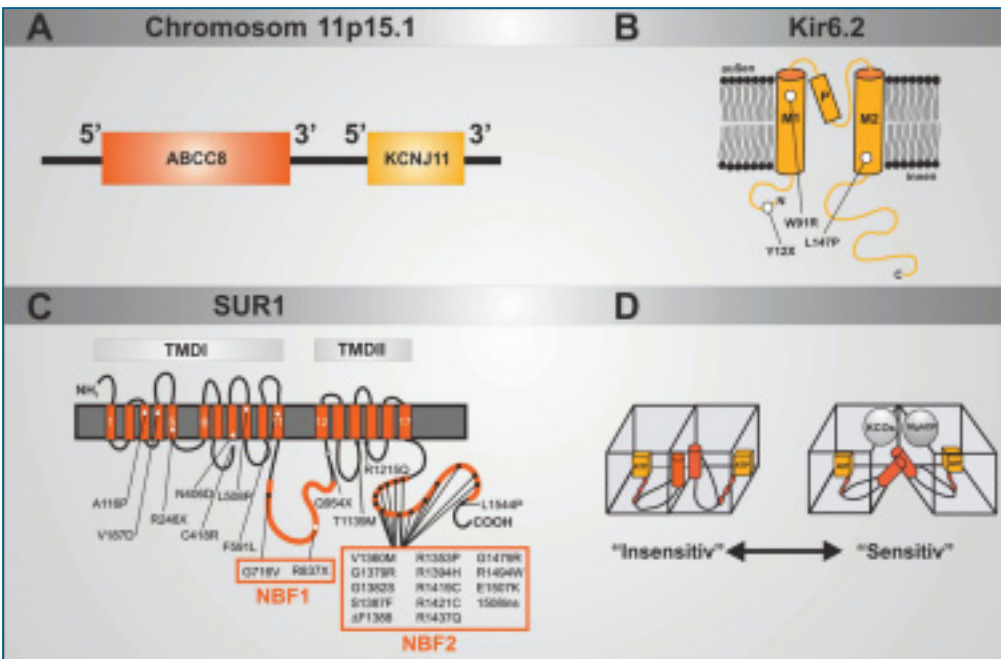


Abbildung 5: K_{ATP}-Kanal Gen-Defekte als Ursache für Hyperinsulinismus (HI)
 (A) Lokalisation der Gene für SUR₁ (ABCC8) und Kir6.2 (KCNJ11) auf dem humanen Chromosom 11. (B) HI-ursachende Mutationen in Kir6.2. (C) HI verursachende Mutationen in SUR₁. Obwohl die Mutationen in allen Bereichen des SUR₁-Gens vorkommen, wird in der zweiten Nucleotid-bindenden Schleife (NBF2) eine Häufung beobachtet. (D) Sulfonylharnstoffrezeptoren vermutlich wie molekulare Schalter (7). In Abwesenheit von ATP befinden sie sich in einem „insensitiven“ Zustand. Bindung und Hydrolyse von ATP in beiden NBFs induziert einen Wechsel in die „sensitive“ Konformation. Kaliumkanalöffner (KCOs, z.B. Diazoxid) und aktivierende Nucleosiddiphosphate (z.B. MgADP) interagieren nur mit dieser sensitiven Konformation und führen durch Besetzung ihrer Bindungsstellen zur Öffnung des Kanals. Zahlreiche Mutationen fixieren den Kanal in der „insensitiven“ Konformation und verhindern so die Kanalaktivierung. Es resultiert eine unkontrollierte Stimulation der Insulinsekretion, die zum Krankheitsbild des frühkindlichen Hyperinsulinismus führt.

Fallbeispiel für kindlichen Hyperinsulinismus (DI-HI-K_{ATP})

Das Neugeborene war das zehnte Kind blutsverwandter saudiarabischer Eltern und das dritte betroffene Kind aus dieser Ehe. Zeichen des pränatalen Hyperinsulinismus waren bei Geburt hohes Gewicht (4.250 g), Makrosomie und Plethora. Unmittelbar nach der Geburt lag der Blutzucker unterhalb der Nachweisgrenze ($< 2\text{ mg}/100\text{ ml}$ bzw. $< 0.1\text{ mmol/l}$) und gleichzeitige intravenöse Infusion von Glucose (17 mg pro kg Körpergewicht und min) und Glukagon (10 μg pro kg Körpergewicht und Stunde) waren erforderlich, um die Konzentration im Blut im Normbereich zu halten. Wegen des hohen Glucosebedarfs, Episoden mit sehr niedrigem Blutzucker und fehlendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie wurden 17 Tage nach der Geburt 95% des Pankreas entfernt. Da die schweren Hypoglykämien trotz dieser Resektion weiter auftraten, wurde eine zweite Operation erforderlich (insgesamt Entfernung von 99% des Pankreas). Danach bestand das Bild eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die Untersuchung des bei den Operationen entfernten Gewebes bestätigte den Verdacht auf die diffuse Form des Hyperinsulinismus (Di-HI). Die genetische Analyse ergab in beiden Allelen von SUR1 die gleiche Punktmutation im 35. Exon des SUR1-Gens. Die funktionelle Analyse dieser Mutation zeigte, dass sie zu einem Kettenabbruch in NBF2 und damit zu einem völligen Fehlen funktionsfähiger K_{ATP}-Kanäle in den β -Zellen des Pankreas führt. Quelle: Ref. 20.

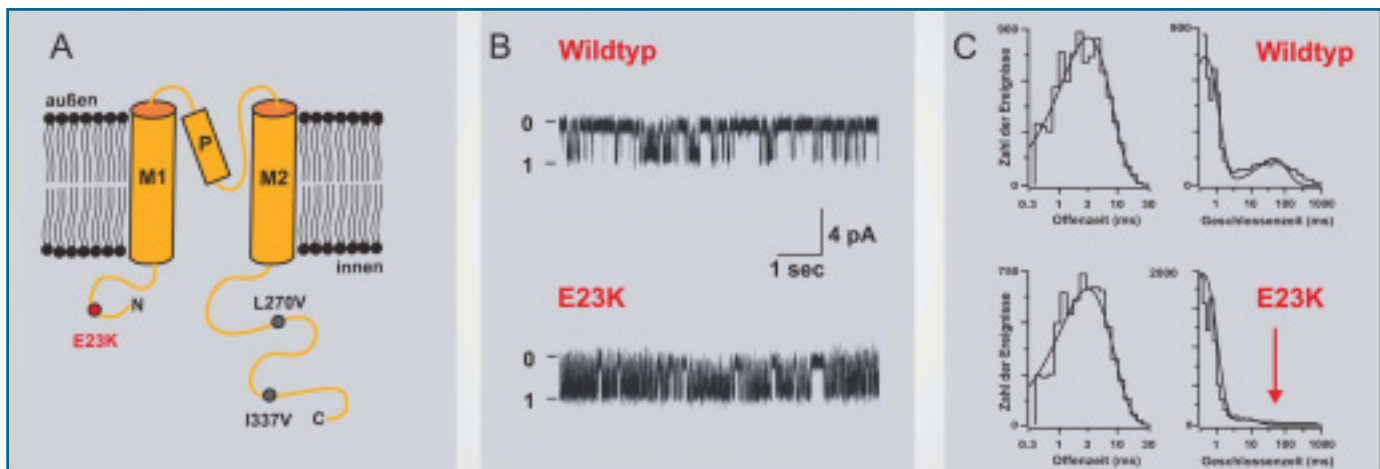


Abbildung 6: E23K aktiviert SUR1/Kir6.2-Kanäle.

(A) Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) in Kir6.2. (B) Einzelkanalableitungen humaner SUR1/Kir6.2-Kanäle in isolierten „Membran-Patches“. E23K mutante Kanäle zeigen eine deutlich höhere spontane Offenwahrscheinlichkeit, zu erkennen an der größeren Schreibaktivität. Eine Öffnung des Kanals entspricht einem „Sprung“ des Schreibers von 0 auf 1. (C) Die durch E23K induzierte Aktivierung ist nicht auf eine Änderung der mittleren Offenzeit, sondern auf einen Verlust der langen Geschlossenzeiten zurückzuführen. (Abbildung in Anlehnung an (14)).

K_{ATP}-Hyperaktivität als Ursache für Typ 2-Diabetes

Bei weißen Kaukasiern liegen im Kir6.2-Gen drei häufige Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) (E23K, L270V, I337V) (14). Während L270V und I337V den rekonstruierten humanen SUR1/Kir6.2-Kanal nicht beeinflussen, führt die Substitution des Lysinrestes (K) gegen Glutamat (E) in Position 23 (E23K) zu einer deutlichen Veränderung der Eigenschaften (Abbildung 6). Beobachtet werden eine Erhöhung der spontanen Offenwahrscheinlichkeit (P_o), reduzierte Empfindlichkeit gegenüber inhibitorischem ATP⁴⁺ und erhöhte Sensitivität für aktivierendes MgADP, so dass eine Hemmung der Insulinsekretion und damit ggf. eine Prädisposition für Typ 2-Diabetes zu erwarten war (14, 15).

In großen populationsbasierten Studien wurde die Assoziation von E23K mit dem Typ 2-Diabetes bestätigt (4, 16). Die Analyse aller bisher verfügbaren Daten deutet darauf hin, dass bei weißen Kaukasiern 10–15% der Typ 2-Diabetes-Fälle auf die diskrete Hemmung der Insulinsekretion durch E23K in Kir6.2 zurückzuführen sind. Der Polymorphismus entspricht damit dem wichtigsten bisher identifizierten genetischen Risikofaktor für Typ 2-Diabetes (4).

K_{ATP}-Hyperaktivität als Ursache für Diabetes bei Neugeborenen

Dauerhafter Diabetes bei Neugeborenen ist eine sehr seltene Erkrankung und findet sich mit einer Häufigkeit von einem Fall auf

400.000–500.000 Geburten. Die Ursachen waren bisher weitgehend unbekannt. Eine aktuelle Studie berichtet jetzt, dass das Syndrom in vermutlich etwa einem Drittel aller Fälle auf einen Defekt im K_{ATP}-Kanal zurückgeführt werden kann (17).

Aktuelle Studie zur Bedeutung von E23K beim Typ 2-Diabetes

In der bisher größten Untersuchung mit > 3.400 Probanden (gesunde Kontrollen und Patienten) wurde die Assoziation des häufigen Einzelnukleotidpolymorphismus E23K in Kir6.2 mit Typ 2-Diabetes bestätigt. Die Studie zeigt, dass bei homozygoten Trägern das Risiko für Typ 2-Diabetes etwa verdoppelt ist. Diesem Genotyp entsprechen etwa 12% der weißen Bevölkerung in den westlichen Industrienationen. Bei den heterozygoten Trägern (ca. 50% der Bevölkerung) ist das Risiko hingegen nur geringfügig erhöht (~10% höheres Risiko). Die Untersuchung betätigt auch, dass die nach einem oralen Glucosetoleranztest sezernierte Menge an Insulin bei homozygoten Trägern um 20–30% niedriger ist als bei Probanden, die den Polymorphismus nicht tragen. Quelle: Ref. 16.

Klinisches Bild bei Mutationen in Position 201 von Kir6.2

Bisher wurden 8 Patienten mit Mutationen in dieser Position identifiziert. Alle zeigten ein deutlich erniedrigtes Geburtsgewicht (meist < 2.300 g) als Zeichen des pränatalen Insulinmangels. Diabetes wurde im Mittel 7 Wochen nach der Geburt diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt war der Blutzuckerspiegel stark erhöht (270 bis 950 mg/100 ml bzw. 15 bis 54 mmol/l) und bei einigen der Neugeborenen lag eine Ketoazidose vor. Bei keinem der Patienten wurden erhöhte Konzentrationen von Typ 1-Diabetes-assoziierten Autoantikörpern beobachtet. Quelle: Ref. 17.

Gloyn und Kollegen (17) haben das Gen (KCNJ11) für die porenbildende Untereinheit des Kanals (Kir6.2) bei 29 Patienten mit neonatalem Diabetes sequenziert. Bei 13 Patienten wurden Defekte in dem Gen entdeckt. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um den Austausch eines Argininrestes im C-Terminus des Proteins (R201H oder R201C).

Dieser Austausch bewirkt eine deutliche Herabsetzung der Empfindlichkeit des Kanals gegenüber ATP, der deshalb auch dann, wenn der Defekt nur heterozygot (d.h. entweder im mütterlichen oder väterlichen Gen, aber nicht in beiden) vorliegt, nicht mehr vollständig geschlossen werden kann (Abbildung 7 A und B). Dies führt bei den Patienten zu einer völligen Aufhebung der regulierten Insulinsekretion.

Bei den übrigen Fällen wurden Defekte in drei weiteren Positionen des Kanalproteins nachgewiesen (Q52R, V59M, V59G und I296L). Bei den meisten Patienten lag hierbei eine Symptomatik vor, die sich deutlich von der bei Austausch des Argininrestes in Position 201 unterschied. Neben dem neonatalen Diabetes kam es zu erheblichen Störungen der motorischen, intellektuellen und sozialen Entwicklung und einer allgemeinen Schwäche der Skelettmuskulatur. Außerdem wurden Epilepsie und Fehlbildungen bei Mund, Augen und Beinen beobachtet.

Diese zusätzlichen Symptome kommen wahrscheinlich dadurch zustande, dass Kir6.2 auch am Aufbau ATP-sensitiver Kaliumkanäle in der Skelettmuskulatur (SUR2A/Kir6.2) und dem Nervensystem (SUR1/Kir6.2) beteiligt ist. Unklar ist derzeit allerdings noch, warum die erweiterte Symptomatik nur von einigen Kanaldefekten hervorgerufen wird (Q52R, V59M, V59G und I296L, nicht aber durch R201H und R201C).

Trotz kompletten Fehlens der Glucose-induzierten Insulinsekretion wurde bei einigen der Patienten mit einem Austausch des Argininrestes in Position 201 ein intaktes Ansprechen auf Tolbutamid oder Glibenclamid beobachtet (17, 18, 19) (Abbildung 7C). Orale Antidiabetika könnten deshalb bei bestimmten Patienten mit neonatalem Diabetes zur Therapie der Wahl werden und die Behandlung mit Insulin ersetzen.

Zusammenfassung und Ausblick

Jüngste Fortschritte haben die kritische Bedeutung des K_{ATP} -Kanals der β -Zelle für die Insulinsekretion bestätigt. Gendefekte, welche die Kanalaktivität deutlich herabsetzen, sind Hauptursache für den schweren frühkindlichen Hyperinsulinismus. Bei einem weit verbreiteten Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP-E23K) in der porenbil-

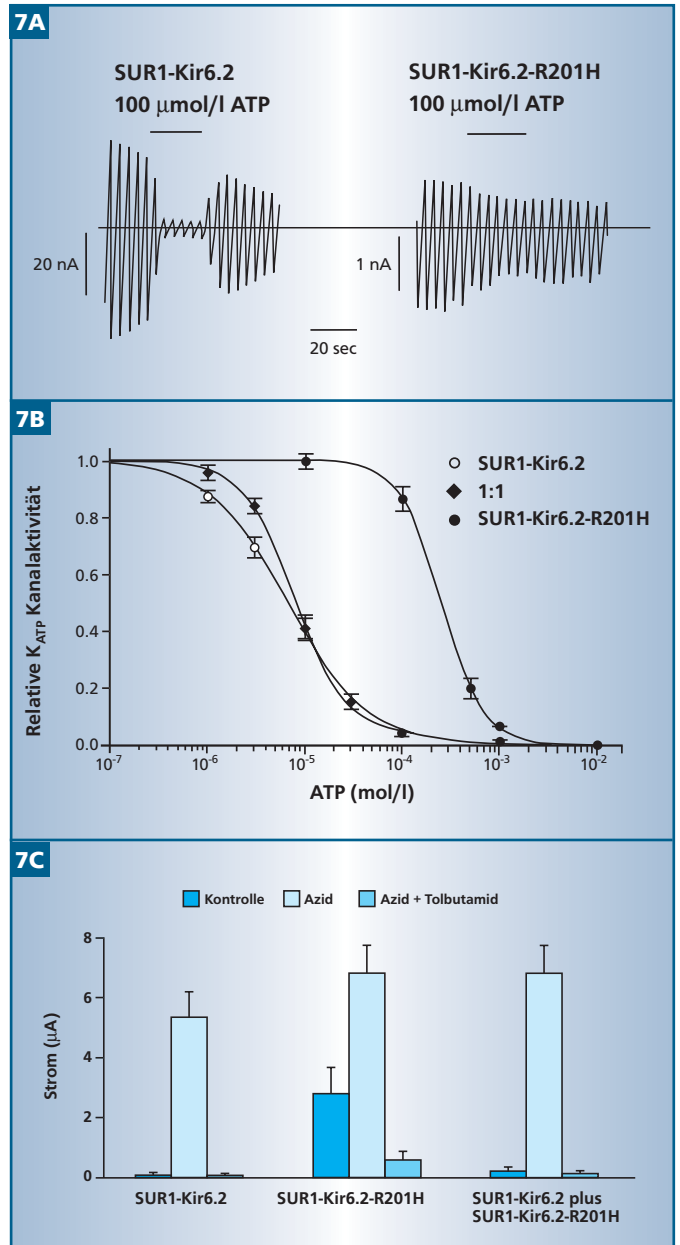


Abbildung 7: Funktionelle Analyse der Kir6.2-R201H-Mutation
(A) In isolierten „Membran-Patches“ lässt sich die Aktivität von R201H mutanten Kanälen durch 100 µM ATP nicht unterdrücken.
(B) Die Konzentrationshemmbeziehung für die Unterdrückung der Kanalaktivität ist für die mutanten Kanäle im Vergleich zu den Wildtyp-Kanälen entsprechend stark rechts verschoben. Im Modell für den heterozygoten Genotyp (Koxexpression Wildtyp und mutanter Kanal 1 : 1) verläuft die Kurve steiler und die Kanalaktivität lässt sich nicht komplett hemmen.
(C) Nach Aktivierung durch Azid in intakten Zellen (Hemmung der Zellatmung mit Abfall des intrazellulären ATP/ADP-Verhältnisses) zeigen die mutanten Kanäle Empfindlichkeit gegenüber dem Sulfonylharnstoff Tolbutamid. Dies gilt sowohl für die rein mutanten Kanäle (SUR1-Kir6.2-R201H), als auch für das heterozygote Modell nach 1 : 1-Koxexpression von Wildtyp und mutantem Kir6.2 (Abbildung in Anlehnung an (17)).

denden Untereinheit von Kir6.2 findet sich hingegen erhöhte Offenwahrscheinlichkeit mit nachfolgender Hemmung der Insulinsekretion und Prädisposition zu Typ 2-Diabetes. Analoge Aktivitätserhöhende Defekte sind ursächlich für etwa ein Drittel aller Fälle des permanenten Diabetes bei Neugeborenen.

K_{ATP}-Kanäle sind Angriffspunkt für in der Standardtherapie des Typ 2-Diabetes eingesetzte orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid) und Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid). In Folgestudien wird zu klären sein, ob das Ansprechen auf diese Substanzen mit dem Genotyp in Position 23 von Kir6.2 variiert. Mit Hilfe neu zu entwickelnder Gentests könnten dann möglicherweise die Patienten identifiziert werden, welche besonders von der Therapie mit Insulinsekretagoga profitieren.

Bei einem Teil der zu neonatalem Diabetes führenden Defekte bleibt die Empfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen erhalten. Hier werden weitere Studien zeigen, ob diese Patienten auf orale Antidiabetika umgestellt werden können.

Abkürzungen

ABC, ATP-bindendes Kassettenprotein; Di-HI, diffuse Form des kindlichen Hyperinsulinismus;
 Fo-HI, fokale (adenomatöse) Form des kindlichen Hyperinsulinismus;
 HI, kindlicher Hyperinsulinismus;
 HI-K_{ATP}, kindlicher Hyperinsulinismus durch genetische Defekte in den Untereinheiten des K_{ATP}-Kanals;
 iK_{ATP}, Strom durch den ATP-sensitiven Kaliumkanal;
 K_{ATP}, ATP-sensitiver Kaliumkanal;
 Kir6.2, einwärts-gerichtete porenbildende Kalium-Kanal-Untereinheit;
 NBF, intrazelluläre Nukleotid-bindende Schleife;
 SNP, Einzelnukleotidpolymorphismus;
 SUR1, regulatorische Sulfonylharnstoffrezeptor-Untereinheit 1.

Lektorat

Prof. Dr. med. Werner Scherbaum
 Apothekerin Susanne Haase, Wachtberg
 Apotheker Dr. Jürgen Dietrich, Rathaus-Apotheke, Grünwald

Literatur

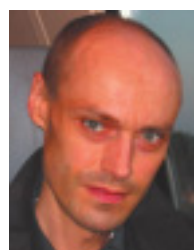
- (1) Henquin JC Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 2000; 49:1751-1760
- (2) Rorsman P The pancreatic beta-cell as a fuel sensor: an electrophysiologist's viewpoint. *Diabetologia* 1997; 40:487-495
- (3) Wollheim CB Beta-cell mitochondria in the regulation of insulin secretion: a new culprit in type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43:265-277
- (4) Schwanstecher C, Schwanstecher M Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:S358-S362
- (5) Aguilar-Bryan L, Bryan J Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999; 20:101-135
- (6) Clement JP 4th, Kunjilwar K, Gonzalez G, Schwanstecher M, Panten U, Aguilar-Bryan L, Bryan J Association and stoichiometry of KATP channel subunits. *Neuron* 1997; 18:827-838
- (7) Schwanstecher M, Sieverding C, Dörschner H, Gross I, Aguilar-Bryan L, Schwanstecher C and Bryan J Potassium channel openers require ATP to bind to and act through sulfonylurea receptors. *EMBO J* 1998; 17:5529-5535
- (8) Fournet JC, Junien C The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Hormone Research* 2003; 59:30-34
- (9) Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, de Longlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley JK The practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child* 2000; 82: F98-F107
- (10) Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 2004; 84:239-275
- (11) Fournet JC, Mayaud C, de Longlay P, Gross-Morand MS, Verkarre V, Castanet M, Devillers M, Rahier J, Brunelle F, Robert JJ, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Junien C Unbalanced expression of 11p15 imprinted genes in focal forms of congenital hyperinsulinism: association with a reduction to homozygosity of a mutation in ABC8 or KCNJ11. *Am J Pathol* 2001; 158:2177-2184
- (12) Stanley C Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4857-4859

Die Autoren

Frau Privatdozentin Dr. med. Christina Schwanstecher ist in Höxter geboren, hat in Göttingen Humanmedizin studiert und wurde dort zum Dr. med. promoviert.

Von 1987–1994 war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Pharmakologie in Göttingen und ist seit 1994 Dozentin am

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU Braunschweig. Frau Dr. Schwanstecher ist Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie und seit 1998 für dieses Fach habilitiert.



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. habil. Mathias Schwanstecher ist in Hildesheim geboren und hat in Göttingen Humanmedizin und Mathematik studiert. Er ist mit der Ärztin und Privatdozentin Dr. med. Christina Schwanstecher verheiratet.

Prof. Schwanstecher promovierte an der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität Göttingen und war dort von 1987-1994 als wissenschaftlicher Assistent und Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie am Zentrum für Pharmakologie tätig. Nach Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie in Göttingen 1995 und Umhabilitation an die TU Braunschweig 1996 ist er hier seit 1999 Professor am Institut für Pharmakologie und Toxikologie.

- (13) Glaser B, Thornton PS, Otonkoski T, Junien C: The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2000; 82:79-86
- (14) Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M KIR6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic β -cell ATP-sensitive potassium channels. *Diabetes* 2002; 51:875-879
- (15) Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M E23K in KIR6.2 sensitizes pancreatic β -cell ATP-sensitive potassium channels towards activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes* 2002; 51:S363-S367
- (16) Florez JC, Burt N, De Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, Gaudet D, Hudson TJ, Schaffner SF, Daly MJ, Hirschhorn JN, Groop L, Altshuler D Haplotype Structure and Genotype-Phenotype Correlations of the Sulfonylurea Receptor and the Islet ATP-Sensitive Potassium Channel Gene Region. *Diabetes* 2004; 53:1360-1368
- (17) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1838-1849
- (18) Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Sovik O, Njolstad PR Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53:2713-2718
- (19) Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5504-5507
- (20) Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, Aynsley-Green A, Lu S, Clement JP 4th, Lindley KJ, Seino S, Aguilar-Bryan L Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336:703-706

Fortbildungs-Fragebogen 5/2005

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Welche der folgenden Aussagen zum Strom durch den ATP-sensitiven Kalium-Kanal der β -Zelle des Pankreas (iK_{ATP}) trifft nicht zu?

- A) Hemmung führt durch Überwiegen von Na-Strömen zu Hyperpolarisation.
B) Repräsentiert die Schnittstelle zwischen Metabolismus und elektrischer Aktivität.
C) Ist abhängig vom cytosolischen ATP/ADP-Verhältnis.
D) Dominiert das Ruhemembranpotential.
E) Keine.

2. Welche der folgenden Aussagen zur molekularen Pharmakologie des K_{ATP} -Kanals der β -Zelle des Pankreas trifft nicht zu?

- A) Glinide wirken über eine cytosolische Bindungsstelle auf SUR.
B) Diazoxid hemmt die Insulinsekretion durch Interaktion mit SUR.
C) Die Bindungsstelle für Glimpirid ist auf Kir6.2 lokalisiert.
D) Jeder Kanal besitzt vier Bindungsstellen für Sulfonylharnstoffe.
E) Keine.

3. Welche der folgenden Aussagen zur molekularen Struktur des K_{ATP} -Kanals der β -Zelle des Pankreas trifft nicht zu?

- A) Der Kanal besteht aus SUR1 und Kir6.2.
B) Ist ein tetradimerer Komplex.
C) Die Bindungsstelle für MgADP ist auf SUR lokalisiert.
D) Die NBFs von SUR1 sind kritisch für die Aktivierung des Kanals.
E) Keine.

4. Welche der folgenden Aussagen zu HI- K_{ATP} (kindlicher Hyperinsulinismus durch Defekte im K_{ATP} -Kanal der β -Zelle des Pankreas) trifft nicht zu?

- A) Die diffuse Form wird autosomal rezessiv vererbt.
B) Die fokale Form basiert auf dem Verlust eines Teils des maternalen Chromosoms 11.

- C) Häufig sind Mutationen in NBF2 von SUR1 ursächlich.
D) Reduzierte Kanalaktivität führt zu unkontrolliert überschießender Insulinsekretion.
E) Keine.

5. Welche der folgenden Aussagen trifft auf den SNP E23K in Kir6.2 zu?

- A) Er unterscheidet sich funktionell kaum von L270V und I337V.
B) Induziert eine starke Hemmung der Insulinsekretion.
C) Fast jeder homozygote Träger wird Typ 2-Diabetiker.
D) Führt zu einer diskreten Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit.
E) Ist Ursache für neonatalen Diabetes.

6. Wieviel Prozent aller Typ 2-Diabetes-Fälle sind bei weißen Kaukasiern vermutlich auf den SNP E23K in Kir6.2 zurückzuführen?

- A) 1 -2% B) 2-5% C) 5-10%
D) 10-15% E) 15-20%

7. Wie häufig ist der neonatale Diabetes?

- A) 1 : 100 Geburten B) 1 : 1.000 Geburten
C) 1 : 10.000 Geburten D) 1 : 100.000 Geburten
E) 1 : 500.000 Geburten

8. Welche der folgenden Aussagen zum neonatalen Diabetes trifft nicht zu?

- A) Etwa ein Drittel aller Fälle ist auf Defekte in KCNJ11 zurückzuführen.
B) Die defekten Kanäle verlieren ihre Sulfonylharnstoffsensitivität.
C) Es resultiert ein Verlust der ATP-Empfindlichkeit.
D) Die Patienten sind heterozygote Träger.
E) Keine.



02 11 / 81-1 47 81



Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden.

Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.
Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Ich möchte den Arzneimittelpass für Schwangere bestellen

Ich bestelle den Arzneimittelpass für Schwangere zum Preis von 10,00 EUR (Einheit mit 50 Stück incl. MWST) plus Versand/Porto (Inland: 2,50 EUR).

Profile - zertifizierte Fortbildung, Gotening 33, 50679 Köln
profile-fortbildung@t-online.de, Telefon 0172-20 69 667, Fax 01805 060 348 871 35

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift