

Peter Proks, Frances M. Ashcroft

University Laboratory of Physiology, Oxford

# Nowe spojrzenie na specyficzność tkankową pochodnych sulfonilomocznika

New insights into the tissue specificity of sulphonylureas

## STRESZCZENIE

Pochodne sulfonilomocznika, podawane chorym na cukrzycę typu 2, stymulują wydzielanie insuliny poprzez zamknięcie ATP-zależnych kanałów potasowych ( $K_{ATP}$ ) w błonie komórkowej komórek  $\beta$  trzustki. Leki te wiążą się z podjednostką kanału potasowego, będącą receptorem dla pochodnych sulfonilomocznika (SUR 1). Kanały  $K_{ATP}$  są zbudowane z 2 różnych typów podjednostek: podjednostki tworzącej światło kanału (zwykle Kir 6.2) oraz receptora dla pochodnych sulfonilomocznika (SUR), które wspólnie tworzą heteromeryczny kompleks 4:4. Obecnie znanych jest kilka izoform podjednostek receptora SUR, które występują w kanałach  $K_{ATP}$  w różnych tkankach: kanały  $K_{ATP}$  w komórkach  $\beta$  trzustki zawierają podjednostkę SUR 1, kardiomiocyty — podjednostkę SUR 2A, a komórki mięśni gładkich — podjednostkę SUR 2B. Wrażliwość kanałów  $K_{ATP}$  na pochodne sulfonilomocznika zależy od typu podjednostki SUR. Gliklazyd i tolbutamid z dużym powinowactwem hamują przewodnictwo w kanałach komórek  $\beta$  trzustki, lecz nie w kanałach  $K_{ATP}$  kardiomiocytów i komórek mięśni gładkich. W przeciwieństwie do tych leków, glibenklamid i glimepiryd blokują wszystkie 3 typy kanałów  $K_{ATP}$  z podobną siłą. Pochodne sulfonilomocznika różnią się również odwracalnością wiązania z re-

ceptorami — tolbutamid i gliklazyd zamykają wszystkie typy kanałów  $K_{ATP}$  w sposób odwracalny, podczas gdy glibenklamid i glimepiryd powodują wprowadzić odwracalną blokadę kanałów sercowych, ale nie kanałów  $K_{ATP}$  w komórkach  $\beta$  trzustki. Wrażliwość kanałów  $K_{ATP}$  na pochodne sulfonilomocznika reguluje znajdujący się wewnątrz komórki MgADP, który nasila zamykanie kanałów  $K_{ATP}$  wywołane przez pochodne sulfonilomocznika w komórkach  $\beta$ , a osłabia tę blokadę w kardiomiocytach. W niniejszej pracy przedstawiono najnowsze osiągnięcia dotyczące mechanizmów działania pochodnych sulfonilomocznika na kanały  $K_{ATP}$  oraz omówiono ich konsekwencje w przypadku stosowania tej grupy leków w terapii cukrzycy typu 2.

**Słowa kluczowe:** pochodna sulfonilomocznika, wydzielanie insuliny, cukrzyca

## ABSTRACT

Sulphonylureas stimulate insulin secretion in type-2 diabetic patients by closing ATP-sensitive ( $K_{ATP}$ ) potassium channels in the plasma membrane of pancreatic  $\beta$ -cells. This effect is mediated by binding of the drug to the sulphonylurea receptor (SUR 1) subunit of the channel.  $K_{ATP}$  channels are formed of two different types of subunit: a pore-forming subunit (usually Kir 6.2) and a sulphonylurea receptor subunit (SUR), which associate in a 4:4 heteromeric complex. Several different isoforms of SUR are known and  $K_{ATP}$  channels in different tissues possess different types of SUR subunit (SUR 1 in  $\beta$ -cells, SUR 2A in heart, and SUR 2B in smooth muscle). The sulphonylurea-sensitivity of  $K_{ATP}$  channels varies with the type of SUR subunit: thus, gliclazide and tolbutamide potently block the  $\beta$ -cell, but not the cardiac or smo-

Adres do korespondencji: Prof. Frances M. Ashcroft, FRS  
University Laboratory of Physiology  
Parks Road, Oxford OX1 3PT, UK  
tel.: 01865 27 24 78  
fax: 01865 27 24 69  
e-mail: frances.ashcroft@physiol.ox.ac.uk

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, supl. C, 1–6  
Copyright ©2001 Via Medica  
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska

oth muscle types of  $K_{ATP}$  channel. In contrast, glibenclamide and gliclazide block all three types of  $K_{ATP}$  channel with similar potency. The reversibility of sulphonylurea block also varies, with tolbutamide and gliclazide producing reversible block all types of  $K_{ATP}$  channels, whereas glibenclamide and gliclazide have a reversible effect on cardiac, but not  $\beta$ -cell,  $K_{ATP}$  channels. The apparent sensitivity of  $K_{ATP}$  channels to sulphonylureas is modulated by internal MgADP: thus, sulphonylurea block of  $\beta$ -cell  $K_{ATP}$  channels is enhanced whereas block of cardiac  $K_{ATP}$  channels is reduced, by internal MgADP. This review focuses on recent advances in the understanding of the mechanism of sulphonylurea action on  $K_{ATP}$  channels and discusses the implications of these findings for the use of sulphonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** sulphonylurea, insulin secretion, diabetes

## Wstęp

Pochodne sulfonilomocznika stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 od ponad 50 lat. Leki te nasilają wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki poprzez zamykanie ATP-zależnych kanałów potasowych ( $K_{ATP}$ ) w błonie komórkowej komórek  $\beta$  [1]. Trzustkowe kanały  $K_{ATP}$  są ogniwem łączącym stężenie glukozy w surowicy krwi z szybkością wydzielania insuliny [2]. Kanały  $K_{ATP}$  odgrywają także istotną rolę w tkankach innych niż trzustka, między innymi w kardiomiocytach, komórkach mięśni gładkich i prążkowanych, gdzie regulują aktywność elektryczną oraz kurczą się w odpowiedzi na stres metaboliczny lub pod wpływem neurotransmiterów [3–5]. Ponadto stwierdzono występowanie kanałów  $K_{ATP}$  w takich organellach jak mitochondria, gdzie prawdopodobnie odgrywają one pewną rolę w mechanizmie hartowania przez niedokrwienie [6]. Ponieważ występowanie ATP-zależnych kanałów potasowych stwierdzono w wielu różnych tkankach, szczególnie interesująca wydaje się odpowiedź na pytanie, czy pochodne sulfonilomocznika wchodzi w reakcję z kanałami potasowymi w tkankach innych niż trzustka.

## Kanał potasowy ATP-zależny w komórkach beta

Kanały potasowe ATP-zależne w błonie komórkowej komórek  $\beta$  odgrywają istotną rolę w odpowiedzi na takie bodźce fizjologiczne, jak glukoza oraz związki farmakologiczne, na przykład pochodne sulfonilomocznika (ryc. 1). Przy niskich stężeniach

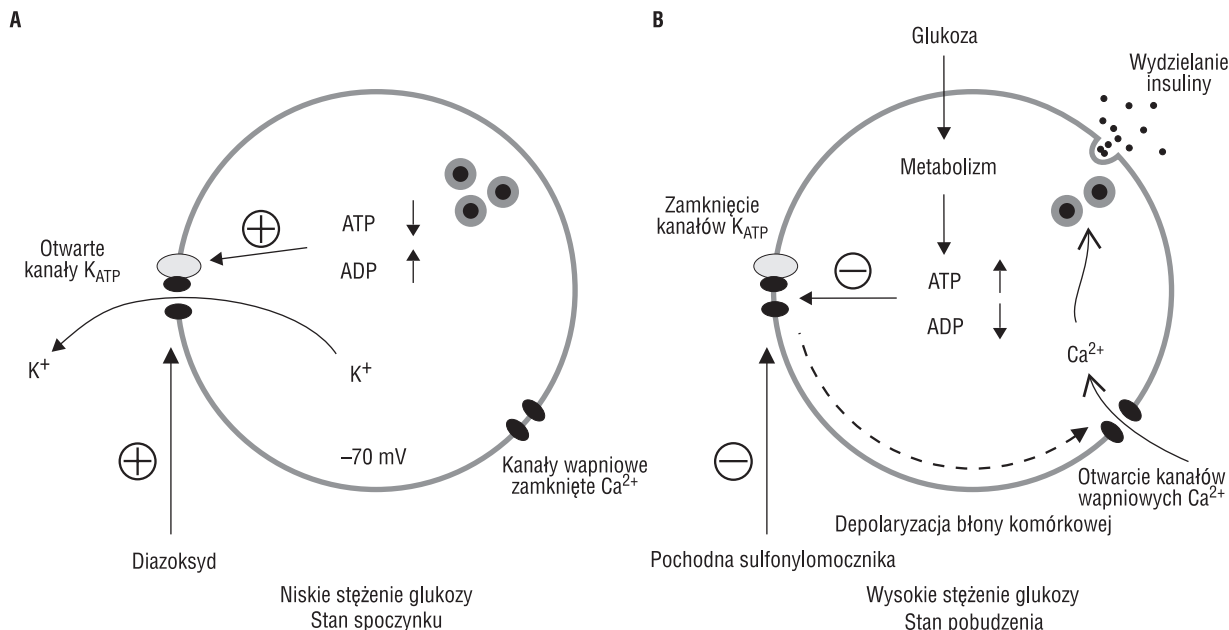
glukozy kanał potasowy komórek  $\beta$  jest otwarty, co umożliwia swobodny wypływ jonów potasu ( $K^+$ ) z komórki. Powoduje to powstanie ujemnego potencjału spoczynkowego błony komórkowej, który wynosi w przybliżeniu  $-70$  mV. W tych warunkach dochodzi do zamknięcia regulowanych napięciem kanałów wapniowych błony komórkowej. Kiedy stężenie glukozy w osoczu wzrasta, zwiększa się wychwyty i metabolizm glukozy w komórkach  $\beta$ , co powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego ATP oraz zmniejszenie stężenia ADP. Nukleotydy te wpływają na czynność kanału  $K_{ATP}$ : ATP hamuje przewodnictwo w kanale, podczas gdy MgADP stymuluje jego aktywność. Pobudzenie metabolizmu glukozy wywołuje zamknięcie kanałów  $K_{ATP}$ , co prowadzi do zmniejszenia wypływu jonów  $K^+$  z komórki. Dochodzi wtedy do depolaryzacji błony komórki  $\beta$ , otwarcia regulowanych napięciem kanałów wapniowych i w rezultacie — do napływu jonów wapnia do wnętrza komórki. Napływ jonów wapnia aktywuje mechanizm wydzielniczy, w rezultacie którego następuje egzocytoza insuliny z pęcherzyków wydzielniczych. Bezpośrednie zamykanie kanałów  $K_{ATP}$  przez pochodne sulfonilomocznika zapoczątkowuje ten sam łańcuch reakcji. Prowadzi to do aktywacji mechanizmu wydzielania insuliny.

## Kanały $K_{ATP}$ w innych tkankach

Kanały potasowe ATP-zależne, które znajdują się w tkankach pozatrzustkowych, również są regulowane przez nukleotydy adeninowe, ale w tych tkankach zmiany w stężeniu nukleotydów odzwierciedlają raczej dostępność tlenu niż glukozy [3–5]. Zmniejszenie stężenia ATP wewnątrz komórki na skutek niedotlenienia powoduje otwarcie kanałów  $K_{ATP}$  i wypływ jonów potasu z komórki, czego rezultatem jest hiperpolaryzacja błony komórkowej. W mięśni sercowym powoduje to skrócenie potencjału czynnościowego [3], a w mięśniówce gładkiej naczyń nasila relaksację [4].

## Struktura ATP-zależnych kanałów potasowych

Kanały potasowe ATP-zależne składają się z 2 różnych typów podjednostek: z podjednostki tworzącej światło kanału (zwykle Kir 6.2) i z receptora dla pochodnych sulfonilomocznika (SUR), które wspólnie tworzą heteromeryczne kompleksy 4:4. Obie podjednostki są niezbędne, aby powstał funkcjonujący kanał. Podjednostka Kir 6.2, tworząca jego światło, zawiera miejsce wiążące ATP, które powoduje zamknięcie kanału [8]. Receptor dla pochod-



**Rycina 1.** Model wydzielania insuliny; **A.** Stan spoczynku. Przy niskich stężeniach glukozy na zewnątrz komórek ( $< 3\text{ mmol/l}$ ) kanały  $K_{ATP}$  są otwarte, co pozwala na swobodny wypływ jonów  $K^+$  z komórki i powoduje powstanie ujemnego potencjału spoczynkowego błony komórkowej (w przybliżeniu  $-70\text{ mV}$ ). W obecności wysokich stężeń glukozy hiperpolaryzacja błony komórkowej można wywołać za pomocą diazoksydu, który otwierając kanał, hamuje wydzielanie insuliny; **B.** Stan pobudzenia. Kiedy stężenie glukozy wzrasta, jest ona pobierana i metabolizowana przez komórki  $\beta$ . Powoduje to wzrost stężenia ATP i spadek stężenia ADP w komórce — zmiany te wywołują zamknięcie kanałów  $K_{ATP}$ . Na skutek zamknięcia kanałów dochodzi do depolaryzacji błony komórkowej, co prowadzi z kolei do otwarcia aktywowanych potencjałem kanałów wapniowych. Napływ jonów wapnia do komórki powoduje wzrost stężenia wapnia w cytoplazmie, co stanowi najważniejszy bodziec uruchamiający mechanizm wydzielania insuliny. Pochodne sulfonilomocznika zamykają kanały  $K_{ATP}$  i w ten sposób zapoczątkowują proces wydzielania insuliny nawet przy braku glukozy (wg [11]).

nych sulfonilomocznika jest podjednostką regulacyjną, odpowiadającą za wrażliwość kanału na  $MgADP$ , takie leki, jak pochodne sulfonilomocznika, oraz związki otwierające kanał [8]. Przyłączenie pochodnej sulfonilomocznika do podjednostki SUR powoduje zamknięcie kanału, podczas gdy związanie  $MgADP$  lub diazoksydu pobudza jego aktywność. Dotychczas opisano 2 różne geny kodujące podjednostki SUR (SUR 1 i SUR 2), a dalsze różnicowanie wynika z odmiennego łączenia (*splicing*) białek podjednostki SUR 2 [9, 10]. Kanał potasowy komórek  $\beta$  trzustki tworzą podjednostki Kir 6.2 i SUR 1 [7, 10–12], podczas gdy kanały potasowe mięśni szkieletowych oraz kardiomiocytów budują podjednostki Kir 6.2 i SUR 2A [12]. Kanały potasowe mięśni gładkich składają się z podjednostek SUR 2B i Kir 6.2 lub Kir 6.1 [13, 14]. Kanały potasowe ATP-zależne różnych tkanek istotnie się różnią pod względem wrażliwości na poszczególne pochodne sulfonilomocznika. To interesujące zagadnienie o znaczeniu klinicznym omówiono poniżej.

## Specyficzność tkankowa pochodnych sulfonilomocznika

### 1. Porównanie ATP-zależnych kanałów potasowych w tkankach natywnych

W wielu badaniach wykazano, że różne typy natywnych kanałów  $K_{ATP}$  cechują się określoną specyficznością w odniesieniu do poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika. Tolbutamid hamuje z wysokim powinowactwem przewodnictwo w kanałach potasowych komórek  $\beta$ , ale nie w kanałach  $K_{ATP}$  kardiomiocytów ( $IC_{50} \sim 7\text{ }\mu\text{mol/l}$  i  $1\text{ mmol/l}$  odpowiednio dla kanałów potasowych komórek  $\beta$  i kardiomiocytów [15–17]). Niedawno porównano wpływ gliklazydu i glibenklamidu na natywne kanały  $K_{ATP}$  w komórkach  $\beta$  trzustki, kardiomiocytach i komórkach mięśni gładkich [18]. Gliklazyd hamował przewodnictwo w kanałach  $K_{ATP}$  całej komórki  $\beta$  z  $IC_{50}$  równym  $184\text{ nmol/l}$ , ale znacznie mniej skutecznie oddziaływał na komórki kardiomiocytów i komórki mięśni gładkich ( $IC_{50}$  odpowiednio:  $19,5\text{ }\mu\text{mol/l}$  i  $37,9\text{ }\mu\text{mol/l}$ ). Natomiast glibenklamid hamował przewodnictwo za-

równy w trzustkowych, jak i w sercowych kanałach ATP z podobnym powinowactwem —  $IC_{50}$  dla kanałów komórek  $\beta$  i kardiomiocytów wynosiło odpowiednio 4 nmol/l i 8 nmol/l. Zatem tolbutamid i gliklazyd wykazują istotną selektywność w stosunku do komórek  $\beta$  trzustki, w przeciwieństwie do glibenklamidu i glimepirydu, które z wysokim powinowactwem hamują przewodnictwo zarówno w natywnych, jak i w sklonowanych kanałach  $K_{ATP}$  trzustki i kardiomiocytów.

We wszystkich trzech wspomnianych wyżej tkankach hamowanie przewodnictwa w kanale  $K_{ATP}$  wywołane przez gliklazyd było łatwo odwracalne. Wcześniej wykazano, że podobnymi właściwościami w stosunku do kanałów  $K_{ATP}$  komórek  $\beta$  trzustki i kardiomiocytów charakteryzuje się tolbutamid [15, 17]. Wiązanie glibenklamidu z kanałem  $K_{ATP}$  typu sercowego SUR było odwracalne, nie wykazano jednak odwracalności w przypadku wiązania glibenklamidu z receptorem komórek  $\beta$  trzustki [15].

## 2. Porównanie rekombinowanych kanałów $K_{ATP}$

Na rycinie 2 porównano wpływ dwóch pochodnych sulfonilomocznika, gliklazynu i glibenklamidu, na różne typy rekombinowanych kanałów  $K_{ATP}$ . Sklonowane kanały  $K_{ATP}$  — Kir 6.2/SUR 1 (typ występujący w komórkach  $\beta$  trzustki) i Kir 6.2/SUR 2A (typ sercowy kanału  $K_{ATP}$ ) — uległy ekspresji na oocytach gatunku *Xenopus*, po czym dokonano rejestracji prądów makroskopowych z wyciętych fragmentów błony komórkowej. Pochodne sulfonilomocznika dodawano do wewnątrzkomórkowego roztworu inkubacyjnego.

W przypadku stosowania obu leków krzywa dawka-odpowiedź dla zahamowania przewodnictwa w rekombinowanym kanale komórek  $\beta$  (Kir 6.2/SUR 1) najbardziej odpowiada założeniu, że lek wchodzi w reakcję z 2 miejscami wiążącymi kanału — o wysokim i o niskim powinowactwie (ryc. 2). Miejsce o niskim powinowactwie znajduje się w obrębie podjednostki Kir 6.2, ponieważ występowanie bloku kanału o niskim powinowactwie obserwuje się, kiedy ekspresji ulega wyłącznie Kir 6.2 [19]. Blok ten nie ma znaczenia klinicznego, ze względu na występowanie tylko w przypadku stężeń leku znacznie przekraczających stężenia terapeutyczne. Blok o wysokim powinowactwie występuje tylko w obecności podjednostki SUR 1, co wskazuje, że miejsce o wysokim powinowactwie wiązania leży w obrębie tej podjednostki [20, 21]. Gliklazyd powodował zahamowanie przewodnictwa o wysokim powinowactwie kanałów Kir 6.2/SUR 1 ( $IC_{50}$  ~50 nmol/l), który wywołał redukcję amplitudy przewodnictwa mak-

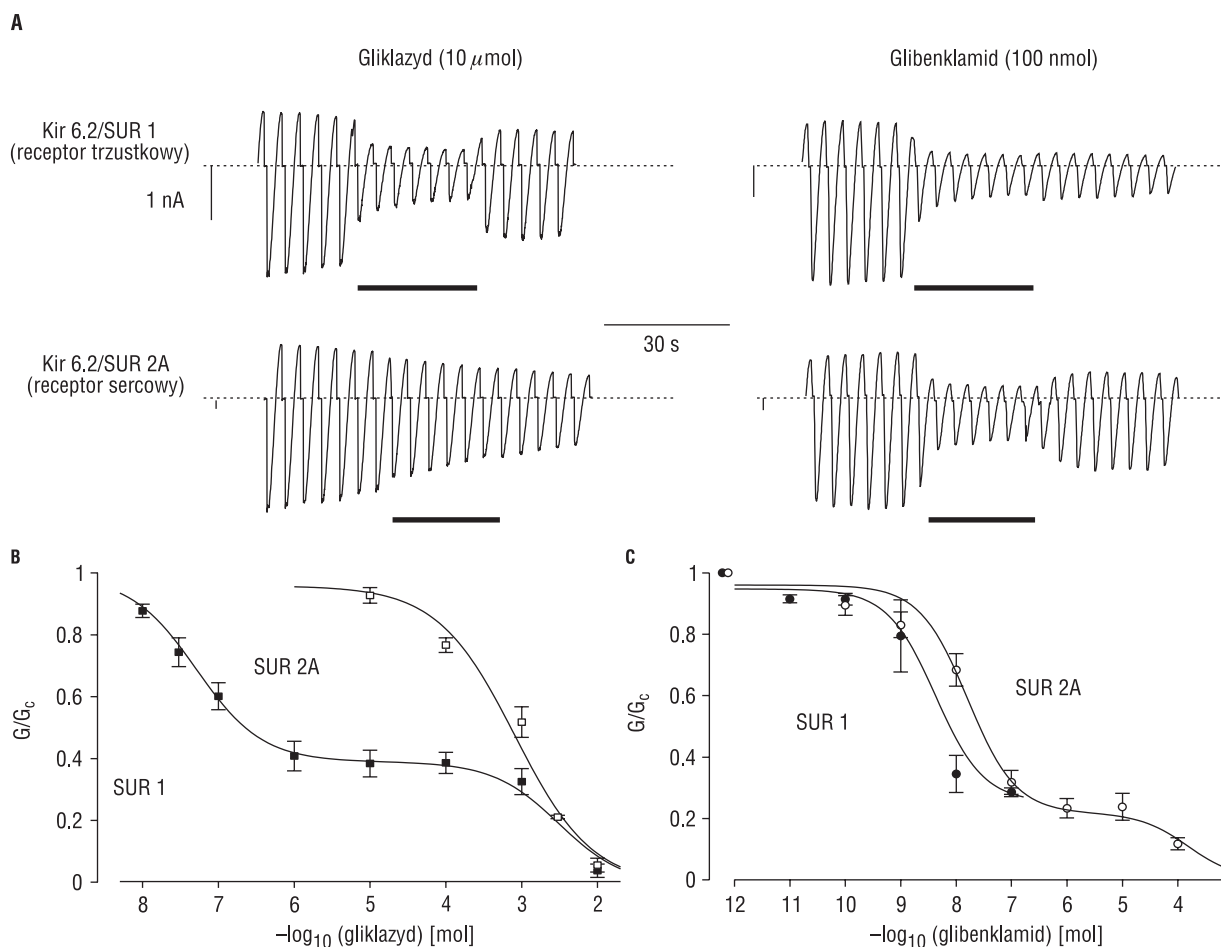
symalnie o ~60% [21]. Glibenklamid również wywołał silne zahamowanie przewodnictwa o wysokim powinowactwie ( $IC_{50}$  ~4 nmol/l) z maksymalnym hamowaniem amplitudy o ~80%. Jakościowo zbliżone wyniki na rekombinowanych kanałach Kir 6.2/SUR 1 opisywano wcześniej dla tolbutamidu:  $IC_{50}$  dla zahamowania przewodnictwa o wysokim powinowactwie wynosiło ~2  $\mu$ mol/l, a poziom maksymalnego zahamowania osiągnął ~50% [19].

W przeciwieństwie do hamowania przewodnictwa w kanałach trzustkowych Kir 6.2/SUR 1, gliklazyd hamował przewodnictwo kanałów sercowych Kir 6.2/SUR 2A tylko poprzez miejsce o niskim powinowactwie ( $IC_{50}$  ~3 nmol/l), które znajduje się na podjednostce Kir 6.2 [19, 21]. Dlatego mało prawdopodobne jest, aby terapeutyczne stężenia gliklazynu ( $\leq 1$   $\mu$ mol/l) mogły wpływać na kanały  $K_{ATP}$  w sercu, mięśniach szkieletowych i gładkich, które są utworzone przez podjednostki Kir 6.2 i SUR 2. Glibenklamid hamował natomiast z wysokim powinowactwem przewodnictwo zarówno w kanałach trzustkowych Kir 6.2/SUR 1, jak i w kanałach sercowych Kir 6.2/SUR 2A;  $IC_{50}$  wynosiło odpowiednio ~4 nmol/l i ~27 nmol/l [20]. Podobne właściwości opisano w przypadku glimepirydu, którego struktura jest zbliżona do struktury glibenklamidu [22].

Podobnie jak w badaniach na tkankach natywnych, tak i w przypadku kanałów rekombinowanych hamowanie przewodnictwa kanałów trzustkowych Kir 6.2/SUR 1 i kanałów sercowych Kir 6.2/SUR 2A wywołane przez gliklazyd i tolbutamid było łatwo odwracalne [19, 21]. Glibenklamid i glimepiryd powodowały powstanie odwracalnego zahamowania przewodnictwa w kanałach Kir 6.2/SUR 2, zaś w przypadku kanałów trzustkowych Kir 6.2/SUR 1 blok ten był nieodwracalny [20, 22] (ryc. 2).

## Interakcje pomiędzy pochodnymi sulfonilomocznika a nukleotydami

Opisane powyżej wyniki są zgodne z hipotezą, że tolbutamid i gliklazyd cechują się większą selektywnością w stosunku do komórek  $\beta$  niż glibenklamid. Sytuacja staje się jednak bardziej skomplikowana, jeżeli weźmie się pod uwagę wpływ nukleotydów wewnątrzkomórkowych. Od dawna wiadomo, że tolbutamid w większym stopniu hamuje kanały komórek  $\beta$ , jeżeli w wewnątrzkomórkowym roztworze znajdują się nukleotydy [23]. Zjawisko to można wyjaśnić za pomocą modelu, w którym przyłączenie pochodnej sulfonilomocznika do receptora SUR zapobiega aktywującemu wpływowi MgADP. Powoduje to ujawnienie hamującego działania MgADP za pośrednictwem podjednostki Kir 6.2 [19], co tłu-



**Rycina 2.** Hamowanie przewodnictwa w kanałach trzustkowych Kir 6.2/SUR 1 i kanałach sercowych Kir 6.2/SUR 2A przez gliklazyd i glibenklamid. **A.** Wpływy gliklazylu (10  $\mu$ mol/l) lub glibenklamidu (100 nmol/l) na sklonowane kanały  $K_{ATP}$  komórek  $\beta$  trzustki (Kir 6.2/SUR 1) i serca (Kir 6.2/SUR 2A) (wg [20, 21]); **B, C.** Krzywa dawka-odpowiedź dla hamowania przewodnictwa przez gliklazyd (**B**) i glibenklamid (**C**) w kanałach trzustkowych Kir 6.2/SUR 1 i w kanałach sercowych Kir 6.2/SUR 2A. Przewodnictwo w obecności pochodnej sulfonylomocznika ( $G$ ) jest wyrażone jako ułamek przewodnictwa przy braku leku ( $G_c$ ). Do oocytów wstrzyknięto mRNA kodujące Kir 6.2 i SUR 1 lub SUR 2A oraz zarejestrowano makroskopowe przewodnictwo z fragmentów błony komórkowej, powstające w odpowiedzi na serię 3-sekundowych progów napięciowych o wartości  $-110$  mV do  $+110$  mV (wg [20, 21]).

maczy obserwowane w obecności nukleotydów nasilenie bloku o wysokim powinowactwie wywołanego przez pochodne sulfonylomocznika. Zatem obserwuje się całkowite zahamowanie przewodnictwa w kanale trzustkowym Kir 6.2/SUR 1, gdy bada się wpływ leków na nienaruszonych komórkach (kiedy obecne są nukleotydy wewnątrzkomórkowe), podczas gdy maksymalne zahamowanie przewodnictwa o wysokim powinowactwie w kanałach  $K_{ATP}$  w izolowanych fragmentach błony komórkowej jest zredukowane do około 50%.

Stymulującego wpływu MgADP na zamknięcie kanału wywołane przez pochodne sulfonylomocznika nie obserwuje się w przypadku badania przewodnictwa w kanale sercowym Kir 6.2/SUR 2A oraz w natywnych kanałach  $K_{ATP}$  kardiomiocytów

[17, 20]. Natomiast hamowanie przewodnictwa w sercowych kanałach  $K_{ATP}$  przez glibenklamid wydaje się zredukowane w obecności MgADP. Prawdopodobnie jest to spowodowane faktem, że nukleotydy wypiera wiązanie leku [24].

### Znaczenie fizjologiczne i terapeutyczne

Badania prowadzone zarówno na natywnych, jak i rekombinowanych kanałach  $K_{ATP}$  wykazują podobny model hamowania przewodnictwa przez pochodne sulfonylomocznika. Takie leki, jak tolbutamid i gliklazyd cechują się wysoką selektywnością w odniesieniu do kanałów  $K_{ATP}$  komórek  $\beta$  trzustki, podczas gdy takie leki, jak glibenklamid i glimepiryd hamują przewodnictwo kanałów  $K_{ATP}$  w podobnym stopniu zarówno w trzustce, jak i w kardiomiocy-

tach oraz w komórkach mięśni gładkich. Nie ustalono jeszcze, jaka jest wrażliwość mitochondrialnych kanałów  $K_{ATP}$  w stosunku do poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika — może to mieć istotne znaczenie, biorąc pod uwagę ich sugerowaną rolę w mechanizmie hartowania przez niedokrwienie [25].

Odpowiedź na pytanie, czy interakcja pochodnych sulfonilomocznika z kanałami  $K_{ATP}$  tkanek pozatrzustkowych może wywołać objawy uboczne, istotne z klinicznego punktu widzenia, jest kontrowersyjna. Należy jednak zauważyć, że w badaniu *UK Prospective Diabetes Study*, w którym obserwowano chorych leczonych insuliną, glibenklamidem lub chlorpropamidem, nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności z przyczyn sercowych pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi [26], co może być spowodowane między innymi faktem, że w większości przypadków kanały  $K_{ATP}$  w sercu pozostają zamknięte, a otwierają się tylko w warunkach niedokrwienia. Zatem jakiegokolwiek możliwe objawy uboczne wywoływane przez stosowanie nieselektywnych pochodnych sulfonilomocznika mogą dotyczyć jedynie wybranych grup chorych. Ponadto regulacja przez MgADP kanału  $K_{ATP}$  zamkniętego przez wiązanie z pochodną sulfonilomocznika powoduje obniżenie skuteczności hamowania przewodnictwa w odniesieniu do sercowych kanałów  $K_{ATP}$  i nasilenie hamowania w kanałach komórek  $\beta$  trzustki.

## PIŚMIENNICTWO

- Ashcroft F.M., Gribble F.M.: ATP-sensitive  $K^+$  channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42: 903–919.
- Ashcroft F.M., Rorsman P.: Electrophysiology of the pancreatic  $\beta$ -cell. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 1989; 54: 87–143.
- Nichols C.G., Lederer W.J.: Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H1675–H1686.
- Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B.: ATP-sensitive and inwardly-rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol. Rev.* 1997; 77: 1165–1232.
- Davis N.W., Standen N.B., Stanfield P.R.: ATP-dependent potassium channels of muscle cells: their properties, regulation, and possible functions. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1991; 23: 509–535.
- Gross G.J., Fryer R.M.: Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels and myocardial preconditioning. *Circ. Res.* 1999; 84: 973–979.
- Clement IV J.P., Kunjilwar K., Gonzalez G. i wsp.: Association and stoichiometry of  $K_{ATP}$  channel subunits. *Neuron* 1997; 18: 827–838.
- Tucker S.J., Gribble F.M., Zhao C., Trapp S., Ashcroft F.M.: Truncation of Kir 6.2 produces ATP-sensitive K-channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature* 1997; 387: 179–180.
- Inagaki N., Gonoi T., Clement J.P. i wsp.: A family of sulphonylurea receptors determines the properties of ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Neuron* 1996; 16: 1011–1017.
- Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W. i wsp.: Cloning of the  $\beta$ -cell high-affinity sulphonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423–425.
- Sakura H., Ämmälä C., Smith P.A., Gribble F.M., Ashcroft F.M.: Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel expressed in pancreatic  $\beta$ -cells, brain, heart and skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1995; 377: 338–344.
- Inagaki N., Gonoi T., Clement IV J.P. i wsp.: Reconstitution of  $I_{ATP}$ : an inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166–1169.
- Isomoto S., Kondo C., Yamada M. i wsp.: A novel sulphonylurea receptor forms with BIR (Kir 6.2) a smooth muscle type of ATP-sensitive  $K^+$  channel. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 24321–24325.
- Yamada M., Isomoto S., Matsumoto S. i wsp.: Sulphonylurea receptor SUR 2B and Kir 6.1 form a sulphonylurea-sensitive but ATP-insensitive  $K^+$  channel. *J. Physiol.* 1997; 499: 715–720.
- Trube G., Rorsman P., Ohnoshosaku T.: Opposite effects of tolbutamide and diazoxide on the ATP-dependent  $K^+$  channel in mouse pancreatic  $\beta$ -cells. *Pflüg. Arch.* 1986; 407: 493–499.
- Zünckler B.J., Henning B., Ott T., Hildebrandt A.G., Fleck E.: Effects of tolbutamide on ATP-sensitive  $K^+$  channels from human right atrial myocytes. *Pharmacol. Toxicol.* 1989; 69–75.
- Venkatesh N., Lamp S.T., Weiss J.N.: Sulphonylureas, ATP-sensitive  $K^+$  channels and cellular  $K^+$  loss during hypoxia, ischemia and metabolic inhibition in mammalian ventricle. *Circ. Res.* 1991; 69: 623–637.
- Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C. i wsp.: Gliclazide produces high-affinity block of  $K_{ATP}$  channels in mouse isolated pancreatic  $\beta$ -cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 2001; 44: 1019–1025.
- Gribble F.M., Tucker S.J., Ashcroft F.M.: The interaction of nucleotides with the tolbutamide block of K-ATP currents: a reinterpretation. *J. Physiol.* 1997; 504: 35–45.
- Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M.: Tissue specificity of sulphonylureas: studies on cloned cardiac and  $\beta$ -cell  $K_{ATP}$  channels. *Diabetes* 1998; 47: 1412–1418.
- Gribble F.M., Ashcroft F.M.: Differential sensitivity of  $\beta$ -cell and extrapancreatic  $K_{ATP}$  channels to gliclazide. *Diabetologia* 1999; 42: 845–848.
- Song D., Ashcroft F.M.: Glimperide block of cloned  $\beta$ -cell, cardiac and smooth muscle  $K_{ATP}$  channels. *Brit. J. Pharmacol.* 2001; 133: 193–199.
- Zünckler B.J., Lins S., Ohno-Shosaku T., Trube G., Panten U.: Cytosolic ADP enhances the sensitivity of tolbutamide of ATP-dependent  $K^+$  channels from pancreatic  $\beta$ -cells. *FEBS Lett.* 1988; 239: 241–244.
- Zhu Q.L., He H.M., Xiao W.B., Wang H.: Modulation by nucleotides of binding sites for [H-3] glibenclamide in rat aorta and cardiac ventricular membranes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 37: 522–531.
- O'Rourke B.: Myocardial K-ATP channels in preconditioning. *Circ. Res.* 2000; 87: 845–855.
- UKPDS; Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.