

# A szulfonilureák cardiovascularis hatásai

Nieszner Éva, Baranyi Éva, Préda István

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében bázisgyógyszerként használatos szulfonilurea-készítmények specifikusan blokkolják az adozin-trifoszfát-dependens káliumion-csatornákat. Ezeknek a csatornáknak a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben az inzulinválasztásban és ezzel egyidejűleg a cardiovascularis rendszer adaptációs mechanizmusaiiban meghatározó a szerepük. Az egyes szövetekben az ioncsatorna-morfológia hasonlósága, azonban a kóreltani hatások eltérőek az emberi szervezetben. Felmerül a kérdés: szulfonilurea-kezelés során az inzulinválasztás fokozása mellett szükséges-e a cardiovascularis protektív mechanizmusok károsodásával számolnunk. Ez valóban lényeges kérdésfelvetés ma a klinikumban? A szulfonilureák eltérő szövetspecifikus hatása adja meg a választ.

**cukorbetegség,  
ATP-dependens káliumcsatornák,  
szulfonilureák, cardiovascularis hatások**

## CARDIOVASCULAR EFFECTS OF SULFONYLUREAS

Sulfonylureas, used as base therapy in type 2 diabetes, specifically block ATP-dependent potassium channels ( $K^+_{ATP}$ ). While in pancreatic beta cells these channels have an essential role in insulin release, they are also involved in cardiovascular adaptive mechanisms. Ion channels with similar morphology may have different pathophysiological effects in the human body. This raises the question, is it necessary to count with some damage to the cardiovascular protective mechanism when using sulfonylurea to induce insulin secretion. Is this indeed a relevant clinical problem today? The answer may lay in the different organ-specific effects of sulfonylureas.

**diabetes mellitus,  
ATP-dependent potassium channels,  
sulfonylureas, cardiovascular effects**

dr. Nieszner Éva (levelező szerző/correspondent), dr. Baranyi Éva, dr. Préda István:  
Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály/  
National Health Institute, Department of Cardiology and Internal Medicine;  
H-1135 Szabolcs u. 33–35. E-mail: nieszner@ogyik.hu

Érkezett: 2006. október 22. Elfogadva: 2006. december 12.

A szulfonilureák szív- és érrendszeri hatásaira a 70-es években a University Group Diabetes Program (UGDP) hívta fel a figyelmet (1). A vizsgálat kimutatta, hogy a tolbutamiddal kezelt cukorbeteg körében csaknem kétszeres a szív- és érrendszeri halálozás, mint az inzulinnal, placebóval vagy csupán diétával kezelt betegek esetében. Bár ma már az első generációs szulfonilurea-készítmények (tolbutamid, chlorpropamid, carbutamid) nem használatosak a klinikai gyakorlatban, azóta is többször előtérbe kerül a kérdés: lehet-e a szulfonilurea-kezelés káros hatással a cardiovascularis rendszerre. Van-e a ma használatos szulfonilurea-készítményeknek extrapancreaticus hatásuk, és ha igen, mi ennek a klinikai jelentősége?

A kérdésfelvetés háttérében a cardiovascularis rendszerben is leírt és az adaptációs folyamatokban szerepet játszó adozin-trifoszfát- (ATP-) függő káliumcsatornák ( $K^+_{ATP}$ ) jelenléte, valamint az in vitro kísérletekben e csatornák specifikus blokkolójaként alkalmazott szulfonilurea-készítmények – diabeteses anyagcsere-zavarban még kevésbé ismert – kölcsönhatása áll.

## ATP-függő káliumcsatornák

### Extrapancreaticus jelenlét

A szulfonilureák hatásmechanizmusa az egyes szervekben eltérően érvényesül. Erre akkor derült fény, amikor

*Noma* a szívizomsejtekben (2), valamint *Sturgess* a pancreas  $\beta$ -sejtjeiben (3) – közel azonos időben – leírták a  $K^+_{ATP}$ -csatornákat.

Azóta ezeknek az ioncsatornáknak a jelenlétét számos más sejtféleségben is igazolták. Jelen vannak a simaizomban (4), az endothelsejtben (5), a mirigyhámiban, az agyi neuronokban, a sarcolemmalis és a mitochondrialis membránban egyaránt.

A szulfonilurea-készítmények a  $K^+_{ATP}$ -csatorna-aktivitást az e csatornákhöz tartozó, összetett fehérjekomplexhez, *szulfonilurea-receptorhoz* (SUR) kapcsolódva szabályozzák.

Az UGDP tanulmányt követően több kisebb klinikai tanulmány is oki összefüggést feltételezett a szulfonilurea-kezelés és a cardiovascularis mortalitás között, mivel a szulfonilureával kezelt és előzőleg szívizominfarktust szenvedett betegek halálózása mind prospektív, mind retrospektív elemzéssel jelentősen meghaladta a csupán diétával kezeltéket.

Állatkísérletes eredmények igazolták e klinikai észlelések vélt patomechanizmusát, amelyek szerint a nagy dózisban alkalmazott, első generációs szulfonilurea-készítmények (tolbutamid, chlorpropamid, carbutamid) fokozták a Purkinje-rostok automatizációját,

foszfodiészterázgátló, illetve adenil-cikláz-aktiváló, pozitív inotrop és chronotrop hatással rendelkeztek. Számos humán vizsgálat között hazai szerzők is beszámoltak a szulfonilureák eltérő szív-érrendszeri, ezen belül az első generációs szulfonilureák cardiovascularis mortalitást fokozó hatásáról (6–8).

## Szövetspecifikus megjelenés

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében ma széles körben alkalmazott, kis dózisban is hatásos, második és harmadik generációs szulfonilureák elsődlegesen szintén a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejt-membránjának  $K^+_{ATP}$ -csatornáin fejtik ki hatásukat.

A  $K^+_{ATP}$ -csatorna aktivitása során létrejött  $K^+$ -ion-áramlásnak jelátvivő szerepe van a sejtben, ami a  $K^+_{ATP}$ -csatornával rendelkező membránokon eltérő biológiai következményekkel járhat.

A *Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeiben* jelen lévő  $K^+_{ATP}$ -csatornák kulcsfeladatot látnak el az inger-szekréció kapcsolatban. A  $\beta$ -sejtek elektromos aktivitást mutatnak, amelyben számos más ioncsatornán (Na-K pumpa, feszültségdependens és -independens ioncsatornák) túl a sejt glükózszint-módosulása is szerepet kap. A vércukorszint-emelkedés (0–20 mM között) következtében növekszik az intracelluláris ATP-tartalom, és ennek hatására a  $\beta$ -sejt plazmamembránjában csökken a káliumion vezetőképessége, mert a nyugalmi potenciál kialakításában meghatározó, ATP-függő  $K^+$ -ion-csatornák záródnak. A  $K^+_{ATP}$  központi részét képező, „befelé egyenirányító” (IR) káliumion-csatorna záródása a nyugalmi potenciált depolarizálja (körülbelül 15 mV), amely így eléri a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatorna aktiválódását igénylő küszöbpotenciált. Az ily módon a  $\beta$ -sejtbe jutó  $Ca^{2+}$ -ionok szintjének növekedése további kémiai folyamatokat vált ki, amelyek az inzulin exocytosisát eredményezik (9).

A  $K^+_{ATP}$ -csatornák aktivitását a  $\beta$ -sejt energetikai állapotváltozása mellett a szulfonilureareceptor-fehérje állapotváltozása is módosíthatja, amely a csatorna aktivitását akadályozva szintén inzulinelválasztást indukál.

Ugyanakkor a *Noma* által leírt, a *szívizomsejt sarcolemmalis felszínén* lévő  $K^+_{ATP}$ -csatornák – intakt anyagcsere-állapotú szívizomban – nyugalomban zárt állapotúak. A csatorna aktivitását az intracelluláris ATP-szint csökkenése váltja ki. Így az elektromosan aktív szívizomsejtekben (például Purkinje-rost, sinus-csomó stb.) fiziológiásan csupán az akciós potenciál késői fázisában van szerepük. Ischaemia, necrosis esetén a csatornák jelentős része az intracelluláris ATP-szint-csökkenés kapcsán metabolikus úton aktiválódhat (2, 10). A  $K^+_{ATP}$ -csatorna nyitása a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatornák aktivitását csökkenti, ami az izomsejt összehúzódásának mérséklődését eredményezi (8, 10). Így a szívizomban, a cardiovascularis rendszer endothelsejtjeiben, valamint a simaizomban elhelyezkedő  $K^+_{ATP}$ -csatornák egyaránt részt vesznek a szívizom kontrakció-relaxációjában és az automatia létrejöttében, az értónus kialakításában, valamint a vérnyomás szabályozásában.

A  $K^+_{ATP}$ -csatorna hypoxia, illetve ischaemia által provokált aktivitása ellentmondásos következményekkel is járhat: az ischaemia tekintetében kardioprotektív (dilatáció, relaxáció), de elektrofiziológiai szempontból proarrhythmogen hatású is lehet (7, 11). A ritmuszavar genezisére a sarcolemmalis membránon aktív és inaktív  $K^+_{ATP}$ -csatornák egymás melletti jelenléte, az eltérő időtartamú akciós potenciálok adnak lehetőséget (12). A prekondicionáló hatás kifejlődésében a  $K^+_{ATP}$ -csatorna aktivációja szintén szerephez jut (13–15).

Mivel a  $K^+_{ATP}$ -csatornák aktivitása a sejt energetikai állapotának függvénye (15), egyes szerzők 2-es típusú diabetesben – a cardiovascularis rendszerben – e csatornák folyamatos aktivitásával számolnak, ugyanakkor a cukorbetegség kezelése során alkalmazott szulfonilureák ezeket a folyamatokat a csatornaaktivitást gátló hatásukkal módosíthatják. Ez részben megkérdőjelezi a protektív folyamatok további kiválthatóságát, ugyanakkor a szulfonilurea-hatásnak hasnyálmirigyen kívül is fokozott érvényesülését feltételezi, amely az adaptációs folyamatokra nézve szintén hátrányos lehet.

A fentiek alapján tehát felmerülhet a kérdés: terápiás dózist adva észlelhetők-e a jelenleg használatos szulfonilurea-készítmények csatornablokkoló hatásai a cardiovascularis rendszerben? Jelent-e fokozott car-

**A szulfonilureával kezelt és előzőleg szívizominfarktust szenvedett betegek halálózása jelentősen meghaladta a csupán diétával kezeltéket.**

**Észlelhetők-e a jelenleg használatos szulfonilurea-készítmények csatornablokkoló hatásai a cardiovascularis rendszerben?**

1. TÁBLÁZAT

A szulfonilurea-receptorok szövetspecifikus megjelenése és szulfonilurea-érzékenysége. A  $K^+_{ATP}$ -csatornák eltérő szulfonilurea-érzékenysége az *in vitro* irodalmi adatok alapján (2–9)

A hasnyálmirigy- $\beta$ -sejt, a szívizomsejt és az érfali simaizom  $K^+_{ATP}$ -csatornái 4:4 arányban tartalmazzák a  $K^+$ -ion-vándorlást biztosító, centrális elhelyezkedésű (Kir6.2) ioncsatornát, valamint az annak áteresztőképességét moduláló SUR1 ( $\beta$ -sejt), SUR2A (szívizomsejt), és SUR2B (érfali simaizom) receptorfehérjét valamint a nukleinkötő (65 kD és 140 kD) alegységeket.

	SUR1/Kir6.2 (pancreas- $\beta$ -sejt)	SUR2A/Kir6.2 (szívizomsejt)
Glibenclamid	4,0 nM	27,0 nM
Glimepirid	3,0 nM	5,4 nM
Gliclazid	50,0 nM	0,8 mM
Tolbutamid	5,0 mM	?

SUR: szulfonilurea-receptor; Kir: befelé egyenirányító káliumioncsatorna

diovascularis veszélyeztetettséget a szulfonilureák használata diabeteses anyagcserezavarban?

A kérdések megválaszolását a szulfonilureák differenciált, szövetspecifikus receptorkötődése, így az egyes szövetekben eltérő módon érvényre jutó – ma még csak részlegesen ismert – csatornablokkoló hatás nehezíti (16).

*In vitro* klónozott  $K^+_{ATP}$ -csatornákon igazolódott a csatorna oktamer szerkezete, amely 4:4 arányban tartalmazza a befelé egyenirányító – az ionáramlást biztosító – pórust képző  $K^+$ -ion-csatornát (Kir6.2/Kir6.1) és a csatorna áteresztőképességét moduláló, egyben a szulfonilureák megkötésére alkalmas fehérjealegységet (SUR).

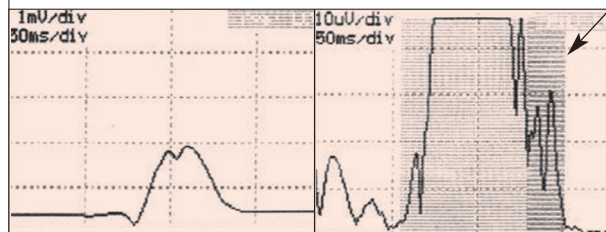
A  $K^+_{ATP}$ -csatorna egyes szövetekre jellemző morfológiája a csatornát alkotó alegységek összetételéből adódóan különböző (1. táblázat), így a szulfonilureák receptormoduláló hatása is eltérhet egymástól az egyes szövetekben. A szulfonilureák extrapancreaticus szöveti hatásait tovább bonyolítja, hogy a receptorfehérje (SUR) különböző affinitású, és molekulásúlyuk alapján – ~65 kD, illetve ~140 kD – jól elkülöníthető alegységein át kötődik az egyes szulfonilurea-készítményekhez.

Így a szulfonilureák az egyes szövetekben eltérő dinamikával és koncentrációban modulálják a  $K^+_{ATP}$ -csatorna aktivitását. A receptorkinetika következtében kialakulhat tartós kötés és rövid ideig tartó, reverzibilis hatás (16). Ezzel az eltérő morfológiával és receptorkinetikával magyarázható, hogy megkülönböztethetünk kardioprotektív szulfonilureát (gliclazid), amely a cardiovascularis rendszer szulfonilurea-receptoraival nem lép kölcsönhatásba, illetve a receptordinamikát és szulfonilurea-kötődés affinitását figyelembe véve gyengébb és erősebb szulfonilurea-hatásról beszélhetünk (gliclazid < glimepirid < glibenclamid).

1. ÁBRA

Utópotenciál ábrázolása. Triaxiocardiometriás vizsgálat, XYZ ortogonális elvezetések

Jelátlagolt EKG készítésekor a QRS terminális szakaszában (bal oldali görbe) a nagy amplitúdójú jelek szűrésével (jobb oldali görbe) a zajsintet alig meghaladó, alacsony amplitúdójú (RMS: 56,4 V), feszültség-ingadozások (utópotenciál) megjeleníthetők, amelyek az akciós potenciál terminális szakaszában (időtartam < 40 ms) ritmuszavarok forrásai lehetnek.



Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály, EKG-laboratórium

A szulfonilureák extrapancreaticus hatása

A glibenclamidot specifikus  $K^+_{ATP}$ -csatorna-blokkolóként alkalmazó farmakológiai tanulmányok többsége egészséges anyagcsere-állapotú szervben vagy sejtben észleltekről számolnak be. A 2-es típusú diabetes mellitus gyógyításában jelenleg alkalmazott szulfonilurea-származékok ugyanakkor a szénhidrátanyagcserezavar miatt már metabolikusan modulált  $K^+_{ATP}$ -csatornákon fejtik ki hatásukat (15).

Az alacsony és magas affinitású kötőhelyhez egyaránt kötődő, így SUR1A és SUR2A receptoron (pancreas, szív, érendothel) is tartósan jelen lévő glibenclamid alkalmazása – a korábban nagy dózisban használt első generációs szulfonilurea-kezeléshez képest – kedvezőbb, hiszen azoktól eltérően nem fokozza a digitálisz toxicitását (17). Antiarrhythmias hatása azonban van. Csökkenti az akut myocardialis infarctus kapcsán fellépő kamrafibrilláció lehetőségét (18). A szívizom nekrozisa esetén a sejtek elektromos instabilitásából adódó, kis demarkációs áramok eredőjeként – az ischaemia ideje alatt – ritmuszavarok keletkezhetnek. Ezek az alacsony amplitúdójú feszültség-ingadozások, jelátlagolt EKG készítésekor, utópotenciál (late potential: LP) formájában ábrázolhatók is (1., 2. ábra).

Az utóbbi időben talán nagyobb figyelmet kapott a glibenclamid értágulatot gátló hatása, amely a közép-nagy artériákon és a végtagi mikrocirkulációban egyaránt kimutatható (19, 20).

A hyperglykaemia maga is gátolja mind az áramlásfüggő értágulatot, mind a szívizom prekonkondicionálhatóságát. Így diabeteses anyagcsere-állapotban a szulfonilureák ioncsatornagátló hatása és ennek hemodinamikai következménye csak az anyagcsere-állapot minőségének függvényében (aktivált csatorna/szulfonilurea arány) érvényesülhet (21, 22).

Így a szulfonilurea-receptor affinitását (SUR2A/2B)

2. TÁBLÁZAT

A szulfonilureák hatása a coronariaarteriák tágulására  
 Glibenclamidkezelés során az arteria coronaria dipiridamollal (0,56 mg/ttkg) kiváltott vasodilatációjának mértéke coronariabetegségtől és az anyagcsere-állapot minőségétől függetlenül elmarad a kívánttól (coronariaáramlás a 4. percben:  $CFR_{4,perc}$ : 1,33 vs.  $2 \times$  alapáramlás); nő az isovolumiás relaxációs idő és a decelerációs idő. Azonos anyagcsere-körülmények között glimepiridkezelés során ez a hátrányos hemodinamikai hatás nem, illetve kevésbé érvényesül ( $CFR_{4,perc}$ , IVRT, DT glibenclamid vs. glimepirid  $p < 0,003$ ) (22)

	IVRT (ms)	DT (ms)	$CFR_{4,perc}$	$CFR_{max}$	P	HBA <sub>1c</sub> (%)	Vércukor <sub>akt</sub> (mmol/l)	P
Glibenclamid*	214	246	1,33±0,32	1,38±0,21	$p < 0,003$	7,3	5,0±0,3	p=NS
Glimepirid*	146	205	2,10±0,21	2,30±0,21		7,9	6,4±1,0	

\*Ischaemiás szívbetegség nélkül.  
 IVRT: isovolumiás relaxációs idő; DT: decelerációs idő;  $CFR_{4,perc}$ : coronariaáramlás-fokozódás a dipiridamolhatás 4. percében (relatív egység);  $CFR_{max}$ : dipiridamolhatásra létrejött maximális coronariaáramlás; HBA<sub>1c</sub>: hemoglobin A<sub>1c</sub>  
 P: szignifikancia; NS: nem szignifikáns

és kötődési dinamikáját figyelembe véve az inzulin-elválasztásban leghatékonyabbnak tekinthető *glibenclamid* (nagy affinitású, de reverzibilis) a terápiás dózis alsó tartományában nem befolyásolja, csupán csak a klinikumban alkalmazott magasabb dózisokban gyen-

gíti az adaptációs készséget, mind a perifériás mikrocirkuláció, mind a myocardium esetében (20–22).

Extrapancreaticus hatásait tekintve a *gliclazid* mondható a legkedvezőbbnek: sem kardiális, sem érhátása nincs. Mivel a *gliclazid* nem fejt ki csatornagátló hatást sem a szívizomsejt SUR2A, sem a simaizom SUR2B típusú receptorán, alkalmazásakor normoglykaemia biztosítása esetén a cardiovascularis védőmechanizmusok érvényesülhetnek (22–25). Számos klinikai vizsgálat igazolta a *gliclazid* monocytaadhéziót gátló hatását (26). Vércukorszinttől függetlenül gátolja a thrombocytággregációt, fokozza az endothelialis prosztaciklinszintézist és a fibrinolízist, ami miatt antiatherogen és kifejezett antioxidáns hatást tulajdonítunk neki (27).

Betegben a cardiovascularis hatás még az in vitro hasonló tulajdonságú *glibenclamid* és *glimepirid* esetében is különbözhet egymástól. Így a prekondicionálás mechanizmusában is döntő részt vállaló mitochondriális  $K^+_{ATP}$ -csatornát gátló szulfonilureák között a *glibenclamid*dal szemben előnyben részesítjük a *glimepirid* alkalmazását a klinikumban (24, 28). Ennek oka a hemodinamikai és csatornablokkoló hatásától függetlenül érvényre jutó GLUT1/GLUT4 (glükóztranszporterek) transzportaktiváció, valamint a glikogenezis és lipogenezis indukálása mellett alacsonyabb koncentrációban is hatékony szulfonilureareceptor-moduláció (28, 29).

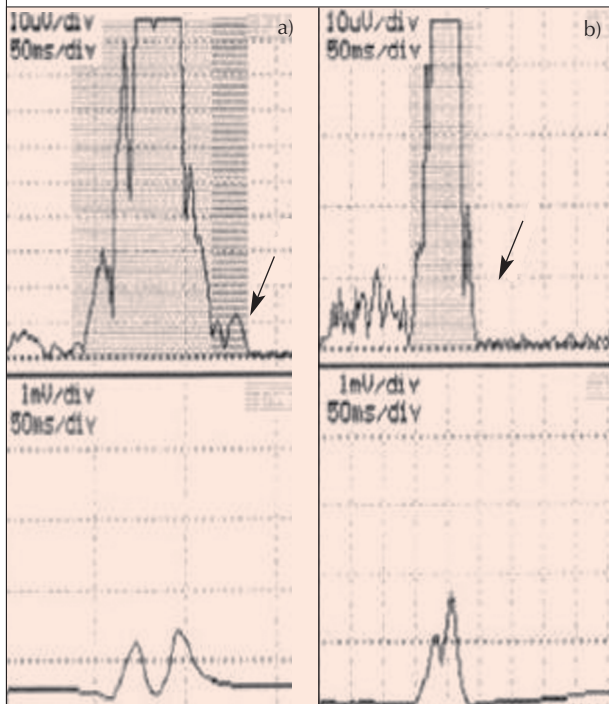
A *glimepirid* alkalmazása mellett a coronariaerekben érvényre jutó prekondicionáló hatásról ma már klinikai bizonyítékok is rendelkezésre állnak (22, 24) (2. táblázat).

Cardiovascularis érintettség esetén a *glimepirid* és a *gliclazid* alkalmazása thrombocytággregációt gátló hatásuk miatt is előnyös (*glimepirid* > *gliclazid* > *gliquidon* > *glibenclamid*) a többi szulfonilureával szemben (27).

A  $K^+_{ATP}$ -csatornák szívizomtúlélését segítő, sejtvédő szerepét az indukciót jelentő ischaemia-hypoxia-metabolikus zavar ideje alatt rendelkezésre álló, aktíválható csatornák száma és azok reperfüzióig elhúzódó aktivitása jelenti (30).

2. ÁBRA

A glibenclamidkezelés utópotenciált gyengítő hatása 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnél myocardialis infarctus lezajlását követően utópotenciál-pozitivitás volt diagnosztizálható. a). A későbbiekben alkalmazott glibenclamidkezelés hatására az utópotenciál megszűnt. b). Triaxicardiometriás vizsgálat, XYZ ortogonális elvezetések



Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály, EKG-laboratórium

A  $K^+$ <sub>ATP</sub>-csatorna aktivitása a sejt anyagcsere-állapotától és a szulfonilurea-receptornak az ionáramot módosító (záró-nyitó), egyidejűleg érvényre jutó hatásától függ (30, 31).

A protektív mechanizmusok kiváltásához ugyanakkor elegendő a sejtmembránban nagy sűrűséggel jelen lévő (5000/sejt)  $K^+$ <sub>ATP</sub>-csatornák csupán kis hányadának aktiválódása (31). Az ischaemiás hatás alatt változatlan intracelluláris ATP-szint mellett is kiváltható  $K^+$ <sub>ATP</sub>-csatorna-aktivitás annak bizonyítéka, hogy e csatornák aktiválásának egyidejűleg több alternatív útja is létezik. Ezeket a metabolikus hatásokat próbáljuk kihasználni, amikor a diabeteses anyagcsere-állapotban a szulfonilurea-kezelés mellett párhuzamosan – az endothelfunkciót javítandó – proteinkináz C- és a bradikininszintet növelő angiotenzin-konvertáz-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló kezelést, vagy a sejt anyagcsere-gazdálkodását optimalizáló trimetazidinkezelést is alkalmazunk (32).

A fentiek klinikai vonatkozása az, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kezelésekor célunk a jó anyagcsere-minőség elérése, mivel ez kedvez a  $K^+$ <sub>ATP</sub>-csatorna aktiválhatóságának. A szulfonilureák extrapancreaticus, cardiovascularis hatásai nem kell hogy aggályokat keltsenek, ha szem előtt tartjuk a differenciált alkalmazást az anyagcsere-állapot rendezése folyamán (33). A gyógyszeres javaslat során előnyben kell részesítenünk a kedvező szulfonilureareceptor-affinitású és receptor-dinamikájú vagy cardiovascularis hatástól mentes szereket. Ha elkerülhetetlen a keringési rendszer  $K^+$ <sub>ATP</sub>-csatornáit is moduláló szulfonilurea-készítmények adása, akkor azokat a szükséges minimális dózisban írjuk elő, és emellett használjuk ki a vércukorszintet más anyagcsereúton előnyösen befolyásoló additív kezelési lehetőségeket (32). Ily módon szulfonilurea alkalmazása mellett is biztosítani tudjuk a cardiovascularis adaptációs folyamatok megőrzését és a sejtvédő mechanizmusok érvényesülését 2-es típusú diabetesben.

## IRODALOM

1. University Group Diabetes Program. A study of the effects with adult onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl II):789-830.
2. Noma A. ATP-regulated  $K^+$  channel in cardiac muscle. *Nature* 1983;305:147-9.
3. Sturgess NC, Cook DL, Ashford MLJ, Halls CN. The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *Lancet* 1982;2:474-5.
4. Braycan JE. Potassium channels in vascular smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:1069-76.
5. Janigro D, West GA, Gordon EI, Win HR. ATP-sensitive  $K^+$  channels in rat aorta and brain endothelial cells. *Am J Physiol* 1993;265:C812-21.
6. Pogátsa G, Koltai MZ, Jermendy G, Simon J, Arányi Z, Ballagi-Pordany G. The effect of sulfonylurea therapy on the outcome of coronary heart disease in diabetic patients. *Acta Med Hung* 1992;49:39-51.
7. Koltai MZ, Simon J, Ballagi-Pordany G, et al. Szív- és érelváltozások cukorbeteggekben az alkalmazott terápia függvényében. *Magy Belorv Arch* 1989;42:267-77.
8. Koltai SM, Kocsis E, Posa I, Hadházy G, Pogátsa G. The diabetic heart: Review of the lifework of Sophie Maria Koltai. *Exp Clin Cardiology* 2003;7(4):205-11.
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K-channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999;42:903-19.
10. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocrine Reviews* 1999;20(2):101-35.
11. Nelson MT, Quale JM. Physiological roles and properties of potassium channels in smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:C799-822.
12. Wilde AAM. ATP and role of IK-ATP during myocardial ischaemia: controversies review. *Cardiovasc Res* 1997;35:181-3.
13. Dzeja PP, Holmuhamedov EL, Ozcan C, Pucar D, Jahangir A, Terzic A. Mitochondria gateway for cytoprotection. *Circ Res* 2001;89:744-6.
14. Rouke BO. Myocardial K-ATP channels in preconditioning. *Circ Res* 2000;87:845-55.
15. Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Evidence for mitochondrial K(ATP) channels as effectors of human myocardial preconditioning. *Cardiovasc Res* 2000;45(4):934-40.
16. Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue specific effects of sulfonylureas. Lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *J Diab Compl* 2000;14:192-6.
17. Pogátsa G, Koltai MZ, Ballagi-Pordany G. Influence of hypoglycaemic sulfonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in non-insulin-dependent diabetic patients treated with digitalis. *Current Ther Res Clin Exp* 1993;53(3):329-39.
18. Lomuscio A, Vergani D, Marano L, et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetes with acute myocardial infarction. *Cor Art Dis* 1994;5:767-71.
19. Schaffer P, Plezmann B, Lang P, Machler H, Rigler B, Koindl B. The sulfonylurea glibenclamide inhibits voltage dependent potassium currents in human atrial and ventricular myocytes. *B J Pharmacol* 1999;128:1175-80.
20. Nieszner É, Vereczkei K, Farkas K, Márkus R, Nádas I, Baranyi É, et al. A glimepirid kedvező hatása a mikrocirkulációban 2-es típusú diabetes mellitus korai stádiumában. *Érbetegségek* 2002;2:49-55.
21. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FGM, Thien T, Smits P. Interaction of sulfonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* 1996;39:1083-90.
22. Nieszner É, Pósa I, Koltai MZ, Pogátsa G. Do sulfonylureas limit protective effect of preconditioning? In: Advances in recent cardiovascular research. Proceeding of the 22nd European Section Meeting of the International Society for Heart Research. 2002;Suppl.1:121-4.
23. Kocsis E, Pacher P, Pósa I, Nieszner É, Pogátsa G. Hyperglycaemia alters the endothelium dependent relaxation of canine coronary arteries. *Acta Physiol Scand* 2000;169:183-7.
24. Klepzig H, Kobert G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. A double-blind, placebo controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999;20:439-46.
25. Posa I, Kocsis E, Nieszner É, Pogátsa G. Haemodynamic and metabolic effects of low daily dose sulphonylureas in diabetic dog heart. *Arzneimittel-Forschung* 2002;52(7):552-9.
26. Itoh M, Omi H, Okouchi M, Imaeda K, Shimizu M, Fukutomi T, et al. The mechanisms of inhibitory actions of gliclazide on neutrophils-endothelial cells adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules mediated by a high glucose concentration. *J Diab Compl* 2003;17(1):22-6.
27. Siluk D, Kaliszán R, Haber J, Petrisevics Z, Sut BG. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002;45(7):1034-7.
28. Massi-Bendetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II. diabetic patients treated with glimepiride and glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28(9):451-5.
29. Bahr M, Holtey M, Müller G, Eckel J. Direct stimulation of myocardial glucose transport and glucose transporter-1 (GLUT-1) and GLUT-4 protein. Expression by the sulphonylurea glimepiride. *Endocrinology* 1995;136:2547-53.
30. Brady PA, Alekseev AE, Terzic A. Operative condition dependent response of cardiac ATP-sensitive  $K^+$  channels towards sulfonylureas. *Circ Res* 1998;82:272-8.
31. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *JACC* 1998;31(5):950-56.
32. Malomvölgyi B, Koltai MZ, Hadházy P, Pogátsa G, Magyar K. Captopril produces endothelium-dependent relaxation of dog isolated renal arteries. Potential role of bradykinin. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1995;330(1):39-52.
33. Baranyi É, Winkler G, Nieszner É, Tóth J. A nem inzulindependens cukorbeteg (NIDDM) kezelésének újabb lehetősége: egyéne szabott sulfonylurea terápia. *Orvosképzés* 1997;72(4):244-7.