

# Влияние сахароснижающих препаратов на ишемическое preconditionирование миокарда

Расширенный реферат статьи Rahmi Garcia R.M., Rezende P.C., Hueb W. Impact of hypoglycemic agents on myocardial ischemic preconditioning // World J Diabetes, 2014, Jun, 15, 5 (3), 258–66.

Подготовлен Г.Е. Руновой

В 1986 г. Murry et al. впервые описали адаптивный защитный механизм, впоследствии получивший название ишемического preconditionирования. Сложные клеточные сигнальные каскады, лежащие в основе этого явления, до настоящего времени остаются спорными и лишь частично изученными. Тем не менее существуют доказательства того, что выброс эндогенного аденозина в результате кратковременной ишемии усиливает высвобождение агонистов рецепторов, сопряженных с G-белком, таких как опиоиды, аденозин, брадикинин и катехоламины, в результате чего происходит активация протеинкиназы, в частности протеинкиназы С. Это приводит к транслокации протеинкиназы С из цитоплазмы в сарколемму, где она стимулирует открытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, придающих устойчивость к ишемии. Известно, что ряд сахароснижающих препаратов, активирующих те же сигнальные каскады, могут мешать реализации защитного феномена ишемического preconditionирования. Данный обзор рассматривает влияние некоторых сахароснижающих средств на ишемическое preconditionирование в клинических исследованиях и испытаниях на животных.

## Ведение

За последние три десятилетия распространенность сахарного диабета у людей старше 18 лет увеличилась в 2 раза [1]. Примерно 50–60 % пациентов с сахарным диабетом умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Среди различных ССЗ острый инфаркт миокарда (ОИМ) сопряжен с высоким уровнем смертности, при этом размер инфаркта является основным фактором, определяющим прогноз у таких пациентов [3–5]. Кроме того, у больных с диабетом чаще, чем у больных без диабета, развивается сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда [6]. Таким образом, развитие новых кардиопротективных стратегий, крайне важно для улучшения клинических исходов у пациентов с диабетом и ишемической болезнью сердца. Более того, гипергликемия является важным фактором риска ишемической болезни сердца и смерти. Однако использование некоторых сахароснижающих препаратов оказывается спорным, а их применение не всегда приводит к снижению смертности. University Group Diabetes Program (UGDP) в 1970 г. показала, что назначение толбутамида (препа-

рат первого поколения сульфонилмочевин) может увеличивать риск сердечно-сосудистой смертности [7].

Ишемическое preconditionирование в качестве кардиопротективного механизма привлекло большое внимание в связи с его способностью существенно снижать размер инфаркта. Этот механизм адаптации был впервые описан Murry et al. в 1986 г. [8]. В экспериментах на собаках было продемонстрировано, что 4 последовательных эпизода коронарной ишемии по 5 минут способны уменьшить размер инфаркта на 75 % в результате последующего периода ишемии длительностью 40 минут. Впервые было продемонстрировано, что теоретически возможно добиться ограничения размеров зоны некроза при инфаркте миокарда.

Феномен ишемического preconditionирования имеет два периода: ранний, или «первое окно», и период «второго защитного окна» (second window of protection SWOP). Ранний период защищает миокард от ишемического повреждения в течение примерно двух часов. Поздний период («второе защитное окно») развивается приблизительно через 24 часа

после начала действия причинного фактора и может продолжаться до трех дней [9].

Хотя изначально под термином «ишемическое preconditionирование» подразумевалась способность кратковременных эпизодов ишемии ограничивать размер инфаркта, некоторые исследователи предложили использовать данный термин в более широком смысле для обозначения положительного влияния данного феномена на аритмии, вызванные реперфузией [10], и на «оглушенный» миокард [11].

Экспериментальные данные об ишемическом preconditionировании не могут быть непосредственно экстраполированы на человека из этических соображений, а также и потому, что биологически человек не идентичен другим видам животных. Механизмы preconditionирования у людей были продемонстрированы *in vitro* с использованием человеческих миоцитов желудочков [12] и предсердных трабекул [13]. Кроме того, оценивались такие суррогатные конечные точки, как сократительная функция миокарда, эхографические признаки ишемии и биохимические маркеры клеточно-го повреждения.

## Клеточные механизмы preconditionирования

Клеточные механизмы, способствующие устойчивости к ишемии, активно изучаются. Тем не менее эти пути остаются спорными и лишь частично понимаемыми [14, 15]. Предполагается, что выброс эндогенного аденозина в результате кратковременной ишемии усиливает высвобождение агонистов рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein coupled receptor, GPCR), таких как опиоиды, аденозин, брадикинин и катехоламины [16–18]. Агонисты GPCR действуют одновременно и однонаправленно для обеспечения ответа на повреждающий фактор. Хотя эти три рецептора имеют разные сигнальные пути, в результате активизируется группа киназ, именуемых RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases), в том числе фосфатидилинозитол-3-киназа, протеинкиназа В и протеинкиназа С [14, 15]. В свою очередь, это приводит к транслокации протеинкиназ из цитоплазмы к рецепторам сарколеммы [19] и митохондриальным мембранам [20], где происходит фосфорилирование белка субстрата — АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов [21]. Marinovic et al. на кардиомиоцитах мышцы продемонстрировали, что открытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов сарколеммы играет важную роль в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов в результате метаболического стресса и может взаимодействовать с митохондриальными каналами [22]. Таким образом, открытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов является важнейшим механизмом в феномене ишемического preconditionирования [23–26]. В связи с увеличивающимся объемом знаний о клеточных механизмах этого защитного феномена необходимо оценить, может ли ишемическое preconditionирование применяться в качестве кардиопротективной терапии у пациентов с ИБС.

## Фармакологические взаимодействия

Фармакологические средства могут либо вмешиваться в сигнальные процессы, либо включать защитные механизмы. Использование фармакологических средств, способных ими-

тировать защитные эффекты preconditionирования, не вызывая кратковременной ишемии, может обеспечить щадящий подход в обеспечении кардиопротекции. Препараты, применяющиеся при ишемической болезни сердца, могут мешать явлению preconditionирования. На изолированных предсердиях и желудочках крыс Penson et al. показали, что активация  $\beta$ -адренорецепторов имитирует preconditionирование [27]. Тем не менее блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов нарушают кардиопротекцию у животных [28]. Другие препараты, такие как блокаторы кальциевых каналов [29] и нестероидные противовоспалительные средства, также могут вмешиваться в процесс preconditionирования [30, 31]. В работе Liu et al. [16] было продемонстрировано, что антагонист рецептора аденозина может блокировать preconditionирование и что аденозин или селективный  $A_1$ -агонист аденозина, вместо кратковременной ишемии, может дублировать защиту миокарда, обеспечиваемую preconditionированием. Другими потенциальными кандидатами на воспроизведение эффектов preconditionирования, проходящими клинические исследования, являются никорандил и diazoxid [32, 33]. Эти препараты влияют на открытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов в ишемизированных кардиомиоцитах и таким образом могут имитировать фармакологическое явление preconditionирования.

## Сахароснижающие средства и ишемическое preconditionирование

Гипергликемия является важным фактором риска развития ишемической болезни сердца и смертности. Тем не менее использование некоторых сахароснижающих средств оказывается спорным, так как при их применении не было показано снижение смертности. Действительно, практикующие врачи сталкиваются с проблемой выбора при назначении новых сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом и высоким сердечно-сосудистым риском. Несколько факторов способствуют этой проблеме, и среди них далеко не последнее место занимает

явление preconditionирования. Как уже упоминалось выше, применение толбутамида может увеличить риск сердечно-сосудистой смертности, этот результат оставался необъяснимым, пока не стали поступать данные о пагубных эффектах некоторых препаратов сульфонилмочевины, в частности глибенкламида, на механизмы preconditionирования [23, 24].

Секретагоги инсулина стимулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [34]. АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы состоят из двух типов субъединиц — внутренних ректификационных  $K^+$ -каналов (Kir6.x) и рецепторов к сульфонилмочевине (SURx), представленных октомерными комплексами (Kir6.x/SURx) [35].

Закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов приводит к деполяризации мембраны и поступлению ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в  $\beta$ -клетки. Повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  вызывает высвобождение инсулина из секреторных гранул  $\beta$ -клеток. АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы также в большом количестве присутствуют в кардиомиоцитах [36, 37] и гладкомышечных клетках артерий [38]. Было показано, что АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы  $\beta$ -клеток и миокарда имеют общую порообразующую субъединицу (Kir6.2), но различные субъединицы рецепторов сульфонилмочевины (SUR1 и SUR2A соответственно). Хотя роль АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов в экстрапанкреатических тканях существенно меньше изучена, вполне вероятно, что они открываются в ответ на метаболический стресс, например во время ишемии миокарда [39]. Таким образом, идеальным препаратом сульфонилмочевины для лечения СД 2 типа будет тот, который взаимодействует только с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами  $\beta$ -клеток.

## Влияние препаратов сульфонилмочевины на ишемическое preconditionирование

Существуют вопросы по поводу влияния препаратов сульфонилмочевины на защиту миокарда, обеспечиваемую ишемическим preconditionи-

ционированием. К сожалению, мало что известно о способности применяемых в клинической практике препаратов сульфонилмочевины влиять на прекодиционирование. Для оценки влияния производных сульфонилмочевины на ишемическое прекодиционирование важно понимать их селективность в отношении подтипов рецепторов SUR. Эти препараты имеют разное сродство к АТФ-зависимым  $K^+$ -каналам с отличающимися изоформами SUR, что приводит к различным способностям стимулировать активность АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов. Толбутамид имеет высокую аффинность к рецепторам SUR1 в  $\beta$ -клетках, но очень низкую к рецепторам SUR2A в миокарде [40, 41]. Глибенкламид с высокой степенью аффинности блокирует рецепторы как в миокарде, так и в поджелудочной железе [42, 43]. Глимепирид обладает одинаковым сродством к панкреатическим и сердечным рецепторам SUR, сопоставимым с глибенкламидом, тем самым в равной степени блокирует АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы  $\beta$ -клетки, миокарда и гладких мышц [43, 44]. Тем не менее результаты предварительных исследований продемонстрировали, что глимепирид обладает меньшим влиянием на сердечно-сосудистую систему, чем глибенкламид [45–48]. На это имеется несколько причин, и среди них можно выделить различия в селективности к рецепторам SUR в *in vitro* и *in vivo* исследованиях и разницу в дозах, используемых в рамках научных исследований и для терапии пациентов с СД 2 типа. Кроме того, гликлазид, препарат сульфонилмочевины второго поколения, отличается большей селективностью в отношении панкреатических рецепторов SUR [43, 49].

Многочисленные исследования с использованием подопытных животных подтверждают гипотезу о том, что глибенкламид нарушает прекодиционирование [23, 47, 50, 51]. Исследования с использованием человеческих предсердных трабекул, полученных в ходе оперативного вмешательства на коронарных сосудах от пациентов с СД 2 типа, выявили, что феномен прекодиционирования отсутствует у пациен-

тов, получавших препараты сульфонилмочевины перед операцией [52]. Tomai et al. оценивали ишемическое прекодиционирование у 20 пациентов, предварительно получавших глибенкламид или плацебо [53]. Исследователи записывали изменения сегмента ST на ЭКГ в ходе двух последовательных эпизодов интракоронарного надувания баллона. У пациентов, принимавших глибенкламид, феномен ишемического прекодиционирования полностью отсутствовал. Аналогичные результаты были получены при сравнении эффектов глибенкламида и глимепирида при надувании баллона в ходе чрескожной транслюминальной ангиопластики [45, 54].

Tomai et al. исследовали влияние глибенкламида на явление «разогрева», которое представляет собой клиническую модель прекодиционирования [55]. Это относится к увеличению толерантности к ишемии миокарда во втором из двух последовательных нагрузочных тестов. В этом исследовании глибенкламид нивелировал улучшение ишемического порога по сравнению с плацебо [55]. Ovinc в аналогичном исследовании продемонстрировал похожие результаты и предложил с осторожностью использовать глибенкламид у пациентов с ишемической болезнью сердца, так как данный препарат приводит к уменьшению ишемического порога и переносимости физических нагрузок [56]. Ferreira et al. в исследовании, в котором ишемическое прекодиционирование оценивалось в двух последовательных тестах с физической нагрузкой, также изучали действие глибенкламида [57]. В исследование было включено 40 пациентов со стенокардией, которые были разделены на три группы: первая группа — 20 больных без диабета, вторая — 10 пациентов с сахарным диабетом, получавших глибенкламид в течение как минимум 6 месяцев, и третья группа — 10 больных сахарным диабетом, принимавших другие сахароснижающие препараты. Все пациенты прошли два последовательных нагрузочных теста. Результаты исследования показали, что эффект прекодиционирования отсутствовал в группе пациентов,

длительное время получавших глибенкламид.

В исследование Bilinska et al. были включены 64 мужчины, из них 47 с сахарным диабетом и 17 без диабета, в возрасте  $54 \pm 5$  лет [58]. Больные сахарным диабетом были распределены на три группы: пациенты первой группы получали глибенкламид, второй — гликлазид, и больные третьей группы находились на диетотерапии. Все пациенты выполнили два нагрузочных теста с 30-минутным интервалом между ними. Авторы сравнили улучшение ишемических показателей среди групп пациентов и пришли к выводу, что явление «разогрева» сохранилось у больных, находившихся на диетотерапии, частично сохранилось у пациентов, принимавших гликлазид, и полностью отсутствовало в группе больных, получавших глибенкламид. Тем не менее в ряде других исследований не наблюдалось изменений сегмента ST на ЭКГ у пациентов, принимавших глибенкламид, на фоне последовательных нагрузочных тестов [59, 60].

Таким образом, в большинстве исследований наблюдалось негативное влияние глибенкламида на ишемическое прекодиционирование, в связи с чем предлагается с осторожностью назначать глибенкламид пациентам с высоким риском ишемической болезни сердца.

В исследованиях на животных глимепирид способствовал кардиопротективным эффектам, вызванным прекодиционированием [47, 48, 61–63]. В самом деле, результаты клинических исследований представляют большой интерес. Экспериментальные данные по прекодиционированию не могут быть непосредственно экстраполированы на людей. Таким образом, Klepzig et al. сравнили эффекты глибенкламида, глимепирида и плацебо на динамику сегмента ST на фоне раздувания баллона в ходе чрескожной коронарной ангиопластики [45]. В результате ученые пришли к выводу, что прекодиционирование сохранялось после введения глимепирида и отсутствовало после назначения глибенкламида. Lee et al. [46] изучали влияние глибенкламида и глимепирида на

кардиозащитные механизмы у пациентов с сахарным диабетом и без, прошедших коронарную ангиопластику. Результаты показали, что динамика сегмента ST и метаболических параметров была более выражена после предварительного лечения глибенкламидом, чем глимепиридом, в обеих группах больных (с диабетом и без диабета).

Лишь в нескольких работах эффект глимепирида на ишемическое preconditionирование исследовался на людях [45, 46]. На сегодняшний день эти исследования показали положительное действие глимепирида на кардиопротективные механизмы.

При перфузии «изолированного сердца» крыс по Лангендорфу размеры зоны инфаркта были меньше в группе гликлазида по сравнению с группой, получавшей глибенкламид. Тем не менее наименьший размер инфаркта оказался в группе глимепирида [48]. Maddock et al. в исследованиях на крысах *in vivo* [51] сравнивали эффекты глибенкламида и гликлазида на ишемическое preconditionирование и кардиопротективное действие никорандила. Протокол ишемического preconditionирования состоял из двух циклов чередования краткосрочной ишемии и реперфузии, предшествующих длительной ишемии. Гликлазид не показал никаких отрицательных воздействий на ишемическое preconditionирование и на кардиопротективное действие никорандила. В работе Loubani et al. оценивался дозозависимый эффект гликлазида и глибенкламида на preconditionирование [64]. Различные дозы глибенкламида и гликлазида вводились в течение 10 минут перед имитацией ишемического preconditionирования. Гликлазид нивелировал кардиопротективный эффект в дозах, превышающих терапевтические, в то время как глибенкламид препятствовал формированию preconditionирования во всех концентрациях. В исследовании Bilinska et al. оценивалось влияние диеты, глибенкламида и гликлазида на явление «разогрева» у больных СД 2 типа со стабильной стенокардией [58]. В результате были сделаны выводы, что явление «разогрева» частично сох-

ранилось в группе, получавшей гликлазид, и исчезло в группе глибенкламида.

### Влияние глинидов на ишемическое preconditionирование

Глиниды характеризуются быстрым началом и короткой продолжительностью действия. Хотя глиниды не имеют структуры препаратов сульфонилмочевины, стимуляция секреции инсулина опосредуется через Kir6.2/SUR1-комплекс, что приводит к закрытию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов. Глиниды неселективно блокируют панкреатические, сердечные и гладкомышечные АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы [65]. К сожалению, крайне мало известно о способности глинидов вмешиваться в ишемическое preconditionирование. Исследование, проведенное в Сан-Пауло, Бразилия, оценивало эффект репаглинида на явление «разогрева» [66]. Сорок два пациента с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца прошли два последовательных тредмил-теста. После 7 суток приема репаглинида у 83 % больных явление preconditionирования отсутствовало. В связи с существенной разницей селективности репаглинида и других препаратов этого класса в исследованиях *in vitro* большой научный и практический интерес будут представлять клинические исследования, оценивающие влияние глинидов на больных СД 2 типа с ишемической болезнью сердца [43, 65].

### Влияние инкретинных препаратов на ишемическое preconditionирование

Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и стимулирующие секрецию инсулина. Основными инкретинами являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиногенный полипептид. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются в островках поджелудочной железы, почках, легких, головного мозга, желудочно-кишечного тракта и сердца [67]. К сахароснижающим препаратам инкретинного класса относятся агонисты рецепторов глю-

кагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (ингибиторы ДПП-4) [68]. В опытах на изолированных сердцах крыс Bose et al. продемонстрировали, что введенный для имитации preconditionирования или перед реперфузией глюкагоноподобный пептид-1 (7-36) оказывает защитное влияние на миокард при чередовании ишемии-реперфузии [69]. Хотя имеется ряд работ, демонстрирующих кардиопротективные эффекты ГПП-1, в общем, ощущается нехватка данных о его влиянии на preconditionирование. Исследовательская группа бразильских ученых сравнила влияние ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) и репаглинида на ишемическое preconditionирование. В результате было получено, что на фоне терапии вилдаглиптином сохранилось явление preconditionирования у 72 % из 54 пациентов, в то время как на фоне приема репаглинида кардиозащитный эффект наблюдался только у 17 % из 42 пациентов [70].

### Влияние глитазонов на ишемическое preconditionирование

Тиазолидиндионы действуют в печени и скелетных мышцах, повышая чувствительность к инсулину. Старейший и самый изученный троглитазон был отозван с рынка Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (United States Food and Drug Administration, FDA) в связи с опасениями, касающимися безопасности препарата. Муриглитазар, стимулирующий как PPAR $\gamma$ , так и  $\beta$ -рецепторы, увеличивал частоту нежелательных сердечно-сосудистых явлений и также был отозван с рынка производителем по указанию FDA. По данным мета-анализа отмечено значительное увеличение риска инфаркта миокарда и тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смертности при назначении розиглитазона [71]. Эта информация была включена в аннотацию к розиглитазону. Тем не менее в ряде работ было показано, что глитазоны нивелировали сердечно-сосудистые факторы риска [72]. Влияние розиглитазона и

пиоглитазона на preconditionирование по-прежнему является предметом дискуссий в литературе, так как результаты экспериментальных исследований противоречивы. Возможно, одна из причин — это методологические различия. В исследованиях на подопытных крысах пиоглитазон ограничивал зону инфаркта и частоту желудочковых аритмий [73–75]. Эти положительные эффекты могли быть связаны с открытием пиоглитазоном митохондриальных АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов [76] и других киназ, таких как фосфатидилинозитол-3-киназа и P42/44 MAPK [77]. С другой стороны, в экспериментах на подопытных свиньях пиоглитазон и розиглитазон показали противоположные результаты [78]. В итоге, возможное влияние тиазолидиндионов на ишемическое preconditionирование в условиях клинической практики до сих пор остается неопределенным.

### Влияние метформина на ишемическое preconditionирование

Положительное влияние метформина на сердечно-сосудистую систему и в том числе на ишемическое preconditionирование у пациентов с диабетом и ишемической болезнью сердца подтверждено результатами экспериментальных исследований [79]. До сих пор нет полного понимания, каким образом метформин способствует preconditionированию, но предполагается, что он активирует некоторые киназы, участвующие в данном процессе, например АМФ-активируемую протеинкиназу [80], что увеличивает уровень аденозина, стимулирующего кардиопротективные механизмы. Недавние исследования также показали, что метформин увеличивает активность гексокиназы, принимающей непосредственное участие в явлении ишемического preconditionирования, и что в конечном счете защищает многие типы клеток, в том числе кардиомиоциты, от апоптоза и ишемии [81]. Ишемия ингибирует потерю митохондриальных гексокиназ II, предотвращая открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. Эти поры ответствен-

ны за стабилизацию мембранного потенциала митохондрий, предотвращение выброса цитохрома C, а также уменьшение образования активных форм кислорода, что в совокупности приводит к митохондриальной защите от ишемического повреждения [82, 83]. Помимо антигипергликемического действия, метформин оказывает свои кардиопротективные свойства за счет предотвращения ацидоза путем усиления гликолиза и окисления глюкозы, а также подавления окисления жирных кислот [81].

### Клиническое значение

Ишемическое preconditionирование представляет собой сложное, динамичное явление, которое может стать точкой приложения фармакологических препаратов, адаптирующих миокард к ишемическому повреждению. Тем не менее в литературе имеются противоречивые данные относительно того, влияют ли традиционные пероральные сахароснижающие препараты на сердечно-сосудистую смертность в условиях клинической практики [84–90]. Выводы из исследований о действии сахароснижающих препаратов на ишемическое preconditionирование непосредственно касаются больных сахарным диабетом, особенно пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Наиболее важным фактором в этом вопросе является то, что действие сахароснижающих препаратов выходит за рамки снижения гликемии в популяции больных с высоким сердечно-сосудистым риском и в дальнейшем необходимо проведение масштабных клинических исследований, чтобы определить, можно ли влияние сахароснижающего препарата на ишемическое preconditionирование перенести в клиническую практику.

### Литература

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // *Lancet* 2011; 378: 31–40 [PMID: 21705069 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X].

2. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010 // *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 15–19 [PMID: 19914728 DOI: 10.1016/j.diabres.2009].
3. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Fahy M, Leon MB, Moses JW, Mehran R, Stone GW. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus pooled analysis from 5 randomized trials // *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 708–715 [PMID: 18279734 DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.035].
4. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ, Ajjan R, Kearney MT, Hall AS. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003 // *Eur Heart J* 2007; 28: 540–545 [PMID: 17289742 DOI: 10.1093/eurheartj/ehj510].
5. Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenestrand U. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission // *Heart* 2007; 93: 1577–1583 [PMID: 17237125 DOI: 10.1136/hrt.2006.097956].
6. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study // *JAMA* 1988; 260: 3456–3460 [PMID: 2974889 DOI: 10.1001/jama.1988.03410230074031].
7. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy // *Diabetes* 1975; 24 Suppl 1: 65–184 [PMID: 1090475].
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation* 1986; 74: 1124–1136 [PMID: 3769170 DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124].
9. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM. Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium // *Basic Res Cardiol* 1997; 92: 159–167 [PMID: 9226101 DOI: 10.1007/BF00788633].
10. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias // *Am J Physiol* 1987; 253: H1470–H1476 [PMID: 3425747].
11. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits // *Circulation* 1991; 84: 341–349 [PMID: 2060104 DOI: 10.1161/01.CIR.84.1.341].
12. Ikonomidis JS, Tumiati LC, Weisel RD, Mickle DA, Li RK. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischaemia // *Cardiovasc Res* 1994; 28:1285–1291 [PMID: 7954635 DOI: 10.1093/cvr/28.8.1285].
13. Hassouna A, Loubani M, Matata BM, Fowler A, Standen NB, Galinanes M. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium // *Cardiovasc Res* 2006; 69: 450–458 [PMID: 16330008 DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.004].
14. Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning // *Heart Fail Rev* 2007; 12: 181–188 [PMID: 17516169 DOI: 10.1007/s10741-007-9025-2].
15. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united in reperfusion // *Pharmacol Ther* 2007; 116:

- 173–191 [PMID: 17681609 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.06.005].
16. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart // *Circulation* 1991; 84: 350–356 [PMID: 2060105 DOI: 10.1161/01.CIR.84.1.350].
  17. Wall TM, Sheehy R, Hartman JC. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 681–689 [PMID: 8071859].
  18. Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts // *Am J Physiol* 1995; 268: H2157–H2161 [PMID: 7771566].
  19. Wan TC, Ge ZD, Tampo A, Mio Y, Bienengraeber MW, Tracey WR, Gross GJ, Kwok WM, Auchampach JA. The A3 adenosine receptor agonist CP-532,903 [N6-(2,5-dichlorobenzyl)-3'-aminoadenosine-5'-N-methylcarboxamide], protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via the sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel // *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 234–243 [PMID: 17906066 DOI: 10.1124/jpet.107.127480].
  20. Quinlan CL, Costa AD, Costa CL, Pierre SV, Dos Santos P, Gardl KD. Conditioning the heart induces formation of signalosomes that interact with mitochondria to open mitoKATP channels // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H953–H961 [PMID: 18621853 DOI: 10.1152/ajpheart.00520.2008].
  21. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation // *Am J Physiol* 1994; 266: H1145–H1152 [PMID: 8160817].
  22. Marinovic J, Ljubkovic M, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Bienengraeber M. Role of sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel in oxidative stress-induced apoptosis: mitochondrial connection // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1317–H1325 [PMID: 18192220 DOI: 10.1152/ajpheart.00840.2007].
  23. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs // *Circ Res* 1992; 70: 223–233 [PMID: 1310443 DOI: 10.1161/01.RES.70.2.223].
  24. Grover GJ, Slep PG, Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1-receptors // *Circulation* 1992; 86: 1310–1316 [PMID: 1394937 DOI: 10.1161/01.CIR.86.4.1310].
  25. Schulz R, Rose J, Heusch G. Involvement of activation of ATP-dependent potassium channels in ischemic preconditioning in swine // *Am J Physiol* 1994; 267: H1341–H1352 [PMID: 7943380].
  26. Van Winkle DM, Chien GL, Wolff RA, Soifer BE, Kuzume K, Davis RF. Cardioprotection provided by adenosine receptor activation is abolished by blockade of the KATP channel // *Am J Physiol* 1994; 266: H829–H839 [PMID: 8141383].
  27. Penson PE, Ford WR, Kidd EJ, Broadley KJ. Activation of beta-adrenoceptors mimics preconditioning of rat-isolated atria and ventricles against ischaemic contractile dysfunction // *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008; 378: 589–597 [PMID: 18663429 DOI: 10.1007/s00210-008-0331-6].
  28. Suematsu Y, Anttila V, Takamoto S, del Nido P. Cardioprotection afforded by ischemic preconditioning interferes with chronic beta-blocker treatment // *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 293–299 [PMID: 15513313 DOI: 10.1080/14017430410021507].
  29. Cain BS, Meldrum DR, Cleveland JC, Meng X, Banerjee A, Harken AH. Clinical L-type Ca(2+) channel blockade prevents ischemic preconditioning of human myocardium // *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 2191–2197 [PMID: 10640446 DOI: 10.1006/jmcc.1999.1039].
  30. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Acute aspirin treatment abolishes, whereas acute ibuprofen treatment enhances morphine-induced cardioprotection: role of 12-lipoxygenase // *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 185–191 [PMID: 14993258 DOI: 10.1124/jpet.103.064667].
  31. Jancso G, Cserepes B, Gasz B, Benko L, Ferencz A, Borsiczky B, Lantos J, Dureja A, Kiss K, Szeberenyi J, Roth E. Effect of acetylsalicylic acid on nuclear factor-kappaB activation and on late preconditioning against infarction in the myocardium // *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 295–301 [PMID: 16116334].
  32. Hiraoka M, Fan Z. Activation of ATP-sensitive outward K+ current by nicorandil (2-icotinamidoethyl nitrate) in isolated ventricular myocytes // *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 278–285 [PMID: 2526215].
  33. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet* 2002; 359: 1269–1275 [PMID: 11965271 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X].
  34. Schmid-Antomarchi H, De Weille J, Fosset M, Lazdunski M. The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated K+ channel in insulin-secreting cells // *J Biol Chem* 1987; 262: 15840–15844 [PMID: 2445740].
  35. Hasselblatt A. Sulfonylureas: pharmacokinetics in animal experiments. In: Kuhlmann J, Puls W. *Handbook of Experimental Pharmacology. Oral Antidiabetics* // Berlin/Heidelberg, Springer Verlag, 1996: 161–183
  36. Noma A. ATP-regulated K+ channels in cardiac muscle // *Nature* 1983; 305: 147–148 [PMID: 6310409 DOI: 10.1038/305147a0].
  37. Inagaki N, Gono T, Clement JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Seino S. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K+ channels // *Neuron* 1996; 16: 1011–1017 [PMID: 8630239 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80124-5].
  38. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K+ channels in arterial smooth muscle // *Science* 1989; 245: 177–180 [PMID: 2501869 DOI: 10.1126/science.2501869].
  39. Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system // *Am J Physiol* 1991; 261: H1675–H1686 [PMID: 1750525].
  40. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era // *Diabetologia* 2003; 46: 875–891 [PMID: 12819907 DOI: 10.1007/s00125-003-1143-3].
  41. Ashfield R, Gribble FM, Ashcroft SJ, Ashcroft FM. Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K(ATP) channel // *Diabetes* 1999; 48: 1341–1347 [PMID: 10342826 DOI: 10.2337/diabetes.48.6.1341].
  42. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K(ATP) channels to gliclazide // *Diabetologia* 1999; 42: 845–848 [PMID: 10440127 DOI: 10.1007/s001250051236].
  43. Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM, Brocks DR, Light PE, Simpson SH. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review // *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 130–138 [PMID: 21923736 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01496.x].
  44. Song DK, Ashcroft FM. Glimperide block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels // *Br J Pharmacol* 2001; 133: 193–199 [PMID: 11325810 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704062].
  45. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur Heart J* 1999; 20: 439–446 [PMID: 10213347 DOI: 10.1053/euhj.1998.1242].
  46. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 531–537 [PMID: 12574175 DOI: 10.1210/jc.2002-020904].
  47. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF, Lawrence CL, Standen NB, Yellon DM. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation* 2001; 103: 3111–3116 [PMID: 11425777 DOI: 10.1161/01.CIR.103.25.3111].
  48. Wu GT, Wang L, Li J, Zhu WZ. Effects of glibenclamide, glimepiride, and gliclazide on ischemic preconditioning in rat heart // *Chin Med Sci J* 2007; 22: 162–168 [PMID: 17966164].
  49. Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels // *Diabetes* 1998; 47: 1412–1418 [PMID: 9726229 DOI: 10.2337/diabetes.47.9.1412].
  50. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide // *Cardiovasc Res* 1993; 27: 617–622 [PMID: 8324795 DOI: 10.1093/cvr/27.4.617].
  51. Maddock HL, Siedlecka SM, Yellon DM. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 113–119 [PMID: 15162072 DOI: 10.1023/B:CARD.0000029028.75316.5e].
  52. Cleveland JC, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited // *Circulation* 1997; 96: 29–32 [PMID: 9236412 DOI: 10.1161/01.CIR.96.1.29].
  53. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Chiariello L, Goffre PA. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K+ channel blocker // *Circulation* 1994; 90: 700–705 [PMID: 8044938 DOI: 10.1161/01.CIR.90.2.700].
  54. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty // *Circulation* 2002; 105: 334–340 [PMID: 11804989 DOI: 10.1161/hc0302.102572].
  55. Tomai F, Danesi A, Ghini AS, Crea F, Perino M, Gaspardone A, Ruggeri G, Chiariello L, Goffre PA. Effects of

- K(ATP) channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon // *Eur Heart J* 1999; 20: 196–202 [PMID: 10082152 DOI: 10.1053/ehj.1998.1311].
56. Ovunc K. Effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on warm-up phenomenon in type II diabetic patients with chronic stable angina pectoris // *Clin Cardiol* 2000; 23: 535–539 [PMID: 10894443].
  57. Ferreira BM, Moffa PJ, Falcao A, Uchida A, Camargo P, Pereyra P, Soares PR, Hueb W, Ramires JA. The effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on the warm-up phenomenon // *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 356–362 [PMID: 16029388 DOI: 10.1111/j.1542-474X.2005.00650.x].
  58. Bilinska M, Potocka J, Korzeniowska-Kubacka I, Piotrowicz R. ‘Warm-up’ phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas // *Coron Artery Dis* 2007; 18: 455–462 [PMID: 17700217 DOI: 10.1097/MCA.0b013e3282a30676].
  59. Bogaty P, Kingma JG, Robitaille NM, Plante S, Simard S, Charbonneau L, Dumesnil JG. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: relation to myocardial contractility, intensity of exercise and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel // *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1665–1671 [PMID: 9822094 DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00431-8].
  60. Correa SD, Schaefer S. Blockade of K(ATP) channels with glibenclamide does not abolish preconditioning during demand ischemia // *Am J Cardiol* 1997; 79: 75–78 [PMID: 9024742 DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00681-9].
  61. Hausenloy DJ, Wynne AM, Mocanu MM, Yellon DM. Glimepiride treatment facilitates ischemic preconditioning in the diabetic heart // *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18: 263–269 [PMID: 23263382 DOI: 10.1177/1074248412468945].
  62. Ye Y, Lin Y, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. Oral glyburide, but not glimepiride, blocks the infarct-size limiting effects of pioglitazone // *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 429–436 [PMID: 18825491 DOI: 10.1007/s10557-008-6138-3].
  63. Horimoto H, Nakai Y, Mieno S, Nomura Y, Nakahara K, Sasaki S. Oral hypoglycemic sulfonylurea glimepiride preserves the myoprotective effects of ischemic preconditioning // *J Surg Res* 2002; 105: 181–188 [PMID: 12121705 DOI: 10.1006/jsre.2002.6379].
  64. Loubani M, Fowler A, Standen NB, Galinanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium // *Eur J Pharmacol* 2005; 515: 142–149 [PMID: 15894305 DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.04.002].
  65. Dabrowski M, Wahl P, Holmes WE, Ashcroft FM. Effect of repaglinide on cloned beta cell, cardiac and smooth muscle types of ATP-sensitive potassium channels // *Diabetologia* 2001; 44: 747–756 [PMID: 11440368 DOI: 10.1007/s001250051684].
  66. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, Betti RT, Lopes N, Mofa PJ, Ferreira BM, Ramires JA, Wajchenberg BL. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris // *Coron Artery Dis* 2007; 18: 55–59 [PMID: 17172931 DOI: 10.1097/MCA.0b013e328011c0a9].
  67. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–2157 [PMID: 17498508 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054].
  68. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications // *Diabetes Care* 2007; 30: 1344–1350 [PMID: 17337494 DOI: 10.2337/dc07-0233].
  69. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model // *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 9–11 [PMID: 15883751 DOI: 10.1007/s10557-005-6892-4].
  70. Rahmi RM, Uchida AH, Rezende PC, Lima EG, Garzillo CL, Favarato D, Strunz CM, Takiuti M, Girardi P, Hueb W, Kalil Filho R, Ramires JA. Effect of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and symptomatic coronary artery disease // *Diabetes Care* 2013; 36: 1654–1659 [PMID: 23250803 DOI: 10.2337/dc12-1495].
  71. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471 [PMID: 17517853 DOI: 10.1056/NEJMoa072761].
  72. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones // *Ann Intern Med* 2001; 134: 61–71 [PMID: 11187421].
  73. Zhu QW, Wang H, Zhang JY, Ye P, Luo LM. [Effect of pioglitazone on hypoxia/reoxygenation injury and protein kinase C expression in neonatal rat cardiomyocytes] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2011; 31: 1819–1823 [PMID: 22126757].
  74. Sasaki H, Ogawa K, Shimizu M, Mori C, Takatsuka H, Okazaki F, Kawai M, Taniguchi I, Mochizuki S. The insulin sensitizer pioglitazone improves the deterioration of ischemic preconditioning in type 2 diabetes mellitus rats // *Int Heart J* 2007; 48: 623–635 [PMID: 17998772 DOI: 10.1536/ihj.48.623].
  75. Ahmed LA, Salem HA, Attia AS, Agha AM. Pharmacological preconditioning with nicorandil and pioglitazone attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats // *Eur J Pharmacol* 2011; 663: 51–58 [PMID: 21549700 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.038].
  76. Li J, Lang MJ, Mao XB, Tian L, Feng YB. Antiapoptosis and mitochondrial effect of pioglitazone preconditioning in the ischemic/reperfused heart of rat // *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 283–291 [PMID: 18470603 DOI: 10.1007/s10557-008-6115-x].
  77. Wynne AM, Mocanu MM, Yellon DM. Pioglitazone mimics preconditioning in the isolated perfused rat heart: a role for the prosurvival kinases PI3K and P42/44MAPK // *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 817–822 [PMID: 16306807].
  78. Sarraf M, Lu L, Ye S, Reiter MJ, Greyson CR, Schwartz GG. Thiazolidinedione drugs promote onset, alter characteristics, and increase mortality of ischemic ventricular fibrillation in pigs // *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 195–204 [PMID: 22450779 DOI: 10.1007/s10557-012-6384-2].
  79. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet* 1998; 352: 854–865 [PMID: 9742977 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8].
  80. Solskov I, Magnusson NE, Kristiansen SB, Jessen N, Nielsen TT, Schmitz O, Botker HE, Lund S. Microarray expression analysis in delayed cardioprotection: the effect of exercise, AICAR, or metformin and the possible role of AMP-activated protein kinase (AMPK) // *Mol Cell Biochem* 2012; 360:353–362 [PMID: 21964537 DOI: 10.1007/s11010-011-1075-z].
  81. Nederlof R, Eerbeek O, Hollmann MW, Southworth R, Zuurber CJ. Targeting hexokinase II to mitochondria to modulate energy metabolism and reduce ischaemia-reperfusion injury in heart // *Br J Pharmacol* 2014; 171: 2067–2079 [PMID: 24032601 DOI: 10.1111/bph.12363].
  82. Pasdois P, Parker JE, Halestrap AP. Extent of mitochondrial hexokinase II dissociation during ischemia correlates with mitochondrial cytochrome c release, reactive oxygen species production, and infarct size on reperfusion // *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e005645 [PMID: 23525412 DOI: 10.1161/JAHA.112.005645].
  83. El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, Riksen NP. The cardioprotective effects of metformin // *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 445–453 [PMID: 21897229 DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834ae1a7].
  84. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119–124 [PMID: 9935017 DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00557-9].
  85. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–2248 [PMID: 12453968 DOI: 10.2337/diacare.25.12.2244].
  86. Danchin N, Charpentier G, Ledru F, Vaur L, Gueret P, Hanania G, Blanchard D, Lablanche JM, Genes N, Cambou JP. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry // *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 143–149 [PMID: 15386810 DOI: 10.1002/dmrr.498].
  87. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Muggé A, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? // *Heart* 2004; 90: 9–12 [PMID:14676228 DOI: 10.1136/heart.90.1.9].
  88. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, Vaag A, Abildstrom SZ, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention — a retrospective nationwide cohort study // *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 54 [PMID: 20843380 DOI: 10.1186/1475-2840-9-54].
  89. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigan S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis // *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 803–809 [PMID: 22486923 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01604.x].
  90. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbol EL, Kober L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur Heart J* 2011; 32: 1900–1908 [PMID: 21471135 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr077].