

# Czy każde serce można zahartować? Wpływ wieku i chorób współistniejących

Can any heart be preconditioned? Influence of aging and comorbidities on cardioprotection

Maria Bilińska

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

## Streszczenie

Krótkie epizody niedokrwienia i reperfuzji, poprzedzające dłuższe niedokrwienie i reperfuzję (hartowanie niedokrwieniem) lub zastosowane na początku reperfuzji (hartowanie reperfuzją), uruchamiają endogenne mechanizmy protekcyjne uodparniające serce na negatywne skutki niedokrwienia i reperfuzji. W niniejszej pracy omówiono wpływ chorób współistniejących i wieku na zjawisko hartowania mięśnia sercowego.

**Słowa kluczowe:** hartowanie serca, przerost serca, niewydolność serca, cukrzyca, starzenie

## Abstract

There is experimental and clinical evidence showing that brief episodes of ischaemia and reperfusion applied either prior to prolonged ischaemia (ischaemic preconditioning), or at the onset of reperfusion (postconditioning) have the ability to protect the heart against ischaemic-reperfusion injury. The aim of this review is to discuss whether this endogenous protective mechanism is effective in the aging heart and in patients with co-morbidities.

**Key words:** ischaemic preconditioning, cardiac hypertrophy, heart failure, diabetes, ageing

Kardiolog Pol 2011; 69, supl. III: 85–88

## WSTĘP

Krótkie epizody niedokrwienia i reperfuzji, poprzedzające dłuższe niedokrwienie i reperfuzję (HN, hartowanie niedokrwieniem) lub zastosowane na początku reperfuzji (HR, hartowanie reperfuzją), uruchamiają endogenne mechanizmy kardioprotekcyjne uodparniające serce na negatywne skutki niedokrwienia i reperfuzji [1, 2].

Dotychczas większość publikacji dotyczy HN i pochodzi z badań eksperymentalnych, które były prowadzone wśród zdrowych zwierząt. Nieliczne prace dotyczą hartowania serca z patologią wywołaną w modelu zwierzęcym (przerost serca, cukrzyca) [3–5].

Równocześnie, patrząc na zjawisko hartowania z punktu widzenia człowieka, trzeba uwzględnić obecność wielu czynników ryzyka i chorób współistniejących, które nie tylko sprzyjają rozwojowi choroby niedokrwiennej serca (CAD), ale

mogą też zakłócać endogenną kardioprotekcję. Ideałem byłoby więc wynalezienie środków farmakologicznych, które mogłyby nie tylko naśladować, ale też wzmacniać endogenne zjawisko hartowania serca. Problem polega na tym, że wciąż słabo poznany jest molekularny mechanizm tego zjawiska. Wiadomo jedynie, że kluczową rolę w procesie HN spełniają mitochondria i że proces ten zaczyna się od pobudzenia receptorów błony komórkowej związanych z białkiem Gi przez substancje uwalniane w trakcie krótkiego niedokrwienia (adenozyna, noradrenalina, bradykinina, opioidy itp.), a dalej sygnał jest przekazywany do zlokalizowanych w błonie wewnętrznej mitochondriów kanałów potasowych zależnych od ATP (mito  $K_{ATP}$ ), których aktywacja skutkuje zwiększoną produkcją wolnych rodników tlenowych (WRT) [6, 7].

Z kolei WRT, aktywując szereg kinaz białkowych, w tym kinazę C (PKC) oraz kinazy wczesnej protekcji (RISK, *reperfu-*

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Maria Bilińska, Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 343 44 17, faks: +48 22 343 45 20, e-mail: mbilinska@ikard.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

sion injury salvage kinases), zapobiegają otwarciu tzw. megakanałów (MPTP, *mitochondrial permeability transition pore*) w reperfuzji, które mają być efektem HN.

W praktyce klinicznej HN można obserwować u pacjentów z anginą wysiłkową (*warm-up phenomenon, first effort angina*), a także u chorych poddanych angioplastyce wieńcowej (PTCA) lub operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) [7, 8].

Ponadto krótki, 24–72-godzinny wywiad bólów w klatce piersiowej (*prodromal angina*) poprzedzających dokonanie zawału serca (MI) może uruchamiać endogenne mechanizmy hartujące serce, których konsekwencją jest mniejsza śmiertelność szpitalna, a także rzadsze występowanie takich powikłań, jak niewydolność serca i wstrząs kardiogeny [9].

Pozostaje pytanie, czy można zahartować każde serce narażone na skutki niedokrwienia i jaki wpływ na uruchomienie tego zjawiska mają choroby współistniejące oraz stosowane leki.

W pracy omówiono kolejno niektóre problemy kliniczne i choroby współistniejące, mogące wpływać na endogenne zjawisko hartowania u osób z CAD: (1) przerost mięśnia sercowego; (2) pozawałowa niewydolność serca; (3) cukrzyca; (4) wiek > 65. rż.

### PRZEROST MIĘŚNIA SERCOWEGO

Przerost mięśnia sercowego jest najczęściej konsekwencją nadciśnienia tętniczego, ale może także towarzyszyć innym schorzeniom, takim jak: stenoza zastawki aortalnej, MI, choroby nerek, otyłość. Obecność czynników stymulujących przerost miocytów prowadzi do zmian na poziomie molekularnym, a w konsekwencji do zmiany wielkości i kształtu serca (*cardiac remodelling*), których następstwem jest dysproporcja między grubością mięśnia a gęstością naczyń krążenia wieńcowego, co prowadzi do zmniejszenia rezerwy wieńcowej, mimo obecności drożnych tętnic nasierdziowych. Wiadomo, że obecność echokardiograficznych (ECHO) cech przerostu mięśnia sercowego (wskaźnik masy lewej komory) jest, poza wiekiem, najsilniejszym i niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu CAD i nagłego zgonu, a także niewydolności serca i udaru mózgu [10, 11].

Czy zatem będąca następstwem przerostu przebudowa na poziomie molekularnym, a w konsekwencji zmiana czynności kardiomiocytów wpływa na jego zdolność do hartowania?

Z badań eksperymentalnych wynika, że przerost spowodowany przeciążeniem ciśnieniowym, prowadząc do morfologicznych i biochemicznych zmian w sercu, zwiększa podatność mięśnia na nieodwracalne uszkodzenie w czasie niedokrwienia i reperfuzji [12]. Równocześnie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę sprzyja regresji przerostu i zwiększa odporność mięśnia sercowego na bodźce uszkadzające. Warto podkreślić, że czas utrzymywania się nadciśnienia tętniczego, a także starzenie się zwierząt mogą niezależnie wpływać na utratę zjawiska HN w modelu zwierzę-

cym. Ochronny efekt HN zaobserwowano w sercach szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem, ale jedynie u zwierząt młodszych (do 7.–8. miesiąca życia) i w sercach z zachowaną funkcją kurczliwą [3, 4].

Ostatnio opublikowano pracę kliniczną, w której Takeuchi i wsp. [13] oceniali wpływ 48-godzinnego wywiadu bólów w klatce piersiowej poprzedzającego MI ściany przedniej na wielkość martwicy zawałowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Okazało się, że efekt hartujący sygnalizowanych bólem epizodów niedokrwienych poprzedzających MI występował jedynie u chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i bez cech przerostu w badaniu ECHO.

### POZAWAŁOWA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Badania kliniczne potwierdzają, że przebyty MI istotnie wpływa na rokowanie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [14]. Mimo powszechnie stosowanych zabiegów przywracających drożność tętnicy odpowiedzialnej za zawał występowanie niewydolności serca w tej grupie chorych systematycznie wzrasta [11]. Nasuwa się zatem pytanie, czy w sercu „pozawałowym” są zachowane endogenne mechanizmy kardioprotekcyjne, które chronią je przed niekorzystnymi skutkami niedokrwienia i reperfuzji. Wiadomo obecnie, że konsekwencją martwicy zawałowej jest przebudowa mięśnia sercowego, charakteryzująca się zmianami w zakresie liczby i wymiarów kardiomiocytów (w sercu pozawałowym przerost wzdłużny jest silniejszy niż poprzeczny), zwiększonym włóknieniem, a także zmianami molekularnymi w samych miocytach, co upośledza ich zdolność do aktywacji skurczu [15]. Zmiany strukturalne i molekularne serca „pozawałowego” mogą zatem zakłócić przekazywanie sygnałów istotnych dla aktywacji mechanizmów kardioprotekcyjnych. Z badań eksperymentalnych wynika, że przebyty MI i przebudowa serca uniemożliwiają ograniczenie rozległości MI za pomocą zjawiska HN, podczas gdy zachowane jest hartowanie za pomocą takich środków farmakologicznych, jak diazoksyd, znany jako aktywator mito  $K_{ATP}$  [16]. Prawdopodobną przyczyną utraty zdolności hartowania jest zmniejszona aktywacja PKC, gdyż zahamowanie przebudowy za pomocą walsartanu, antagonisty receptora AT1 dla angiotensyny II, przywracało aktywność PKC i zdolność wywoływania HN [17].

Ponadto badania przeprowadzone na beleczkach izolowanych z mięśnia prawego przedsionka pobranych od chorych z zachowaną (> 50%) i upośledzoną frakcją wyrzutową (EF < 30%) lewej komory wykazały, że jedynie w beleczkach pobranych z serc z EF > 30% zaobserwowano istotnie mniejsze uwalnianie kinazy kreatynowej (CPK), jeżeli przed dłuższą hipoksją i reoksygenacją (imitującą niedokrwienie i reperfuzję) zastosowano krótką hipoksję i reoksygenację [16].

Można zatem przypuszczać, że w niewydolnym sercu, zarówno w modelu zwierzęcym, jak i u człowieka, zaburzone jest przekazywanie sygnałów z receptora pobudzonego przez agonistę na efektor, którym prawdopodobnie są MPTP.

## CUKRZYCA

Z badań epidemiologicznych wynika, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka CAD, a u chorych z już rozpoznaną CAD niekorzystnie wpływa na rokowanie po dokonanym MI [18]. Nie można wykluczyć, że to większa podatność mięśnia sercowego na uszkodzenie w czasie niedokrwienia i reperfuzji z powodu utraty endogennego zjawiska HN odpowiada za większą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę, a także za więcej powikłań, w tym większą śmiertelność, w ostrym MI.

Badania przeprowadzone u różnych gatunków zwierząt, z cukrzycą wywołaną eksperymentalnie (alloksan, streptozocyna) i trwającą co najmniej 2 tygodnie, potwierdzają, że zarówno HN, jak i HR nie hartowały serca poddanego niedokrwieniu i reperfuzji [19].

Podobnie obserwacje kliniczne potwierdzają, że u chorych z cukrzycą i CAD są upośledzone mechanizmy kardioprotekcyjne. Zarówno angina przedzawałowa, jak i HN przed PTCA nie ograniczały rozległości martwicy zawałowej, nie zapobiegały reperfuzyjnym zaburzeniom kurczliwości, nie zmniejszały też śmiertelności w ostrym MI [20].

Pozostaje pytanie, czy i w jaki sposób sama cukrzyca wpływa na zjawisko hartowania? Z badań eksperymentalnych wynika, że przekazywanie sygnałów w cukrzycy może być zaburzone na wielu etapach kaskady HN. Jedną z możliwych przyczyn „niewydolnej” endogennej kardioprotekcji jest dysfunkcja kanałów mito  $K_{ATP}$ . Okazało się, że podanie diazoksydu uniemożliwiało wywołanie HN u pacjentów z cukrzycą, podczas gdy aktywatory PKC i kinazy aktywowane przez mitogeny (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) zachowały zdolność hartowania [5, 21]. Równocześnie u osób bez cukrzycy zastosowanie diazoksydu skutkowało aktywacją mito  $K_{ATP}$ , której następstwem jest niewielki wzrost mitochondrialnej produkcji WRT, niezbędnego elementu w kaskadzie HN, oraz mniejsze obciążenie mitochondriów jonami wapnia w czasie reperfuzji.

Warto zaznaczyć, że tylko mito  $K_{ATP}$ , a nie  $K_{ATP}$  zlokalizowane w błonie komórkowej biorą udział w hartowaniu serca. Jeżeli zatem aktywowane (otwarte) mito  $K_{ATP}$  odpowiadają za HN, to ich blokada może uniemożliwić hartowanie mięśnia sercowego. I tu pojawia się problem terapii chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą pochodnych sulfonilomocznika (SNM), które blokując  $K_{ATP}$  komórek beta trzustki, zwiększają uwalnianie insuliny [22]. Równocześnie SNM mogą blokować zarówno błonowe, jak i mito  $K_{ATP}$  w innych tkankach, w tym w komórkach mięśnia sercowego i w komórkach mięśni gładkich naczyń.

Z dotychczas opublikowanych prac wynika, że śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była większa u chorych leczonych starszą generacją SNM (tolbutamid, glibenklamid) w porównaniu z pacjentami leczonymi insuliną [23]. Badania kliniczne potwierdzają niekorzystny wpływ nieselektywnych SNM na HN. Przewlekła terapia glibenklamidem u osób z wysiłkową CAD i cukrzycą typu 2 znosiła hartujący wpływ pierwszego dodatniego testu wysiłkowego, a u pacjen-

tów leczonych PTCA z powodu MI zwiększała śmiertelność po zabiegu [24, 25].

Wprowadzenie nowej generacji pochodnych SNM (glipepidem), wykazujących dużą selektywność wobec komórek beta trzustki, może poprawić bezpieczeństwo chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano, że przewlekła terapia glipepidem nie wpływała na zdolność wywoływania HN u osób z cukrzycą poddanych PTCA [26]. Stosując zatem SNM, trzeba pamiętać, że zarówno cukrzyca, jak i leki mogą działać synergistycznie na mito  $K_{ATP}$ , a w konsekwencji utrudniać proces hartowania. Ponadto blokada błonowych  $K_{ATP}$  wpływająca na czas trwania potencjału czynnościowego w kardiomiocytach, może maskować uniesienie odcinka ST w EKG i utrudniać rozpoznanie MI [25].

## WIEK

Z badań epidemiologicznych wynika, że śmiertelność z powodu CAD i MI wzrasta istotnie u osób > 65. rż. [8, 11, 27].

Wśród przyczyn związanego z wiekiem, niekorzystnego rokowania wymienia się m.in.: częstsze występowanie czynników ryzyka CAD (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca), przebudowę układu sercowo-naczyniowego charakteryzującą się zwiększeniem masy mięśnia sercowego, upośledzeniem jego funkcji skurczowej i rozkurczowej, a także pogorszeniem, zależnej od śródbłonna, zdolności rozkurczowej naczyń. Jednak mechanizm tej przebudowy nie został do końca wyjaśniony.

Z badań eksperymentalnych wynika, że związana z wiekiem zwiększona produkcja WRT i zmniejszona aktywność enzymów antyoksydacyjnych (dysmutaza nadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa) może prowadzić do oksydacyjnej modyfikacji białek, w tym enzymów, lipoprotein i DNA, a w konsekwencji do pogorszenia funkcji kardiomiocytów [27]. Ponadto ważnym następstwem stresu oksydacyjnego jest destrukcja mitochondriów i upośledzona synteza ATP.

Sam wiek może zatem zwiększać podatność serca na uszkodzenie w czasie niedokrwienia i reperfuzji poprzez zanik endogennych mechanizmów kardioprotekcyjnych. Pozostaje pytanie, czy możliwe jest zahartowanie „starczego” serca?

Wyniki dotychczasowych badań eksperymentalnych nie są jednoznaczne i zależą od gatunku badanych zwierząt. Niemniej potwierdzono, że wiek może niekorzystnie wpływać na funkcję wielu kluczowych elementów kaskady kardioprotekcyjnej, takich jak PKC i mitochondrialna koneksyna 43 [28].

Z kolei u osób starszych angina przedzawałowa jako kliniczna forma HN ani nie zmniejszała śmiertelności szpitalnej w ostrym MI, ani też nie poprawiała 5-letniego przeżycia w porównaniu z osobami < 65 rż. [27]. Podobnie u starszych pacjentów z anginą wysiłkową, a także u chorych poddanych PTCA lub CABG nie obserwowano efektu ochronnego HN [29].

Należy jednak podkreślić, że zastosowanie silnego bodźca hartującego może usprawnić, obniżony z wiekiem, endogenny mechanizm kardioprotekcyjny [30].

Wydłużenie czasu trwania krótkiego niedokrwienia przed PTCA, ze 120 do 180 s, przywracało jego hartujący wpływ u chorych > 70. rż. Ponadto regularna aktywność fizyczna zwiększała odporność serca „starczego” na negatywne skutki niedokrwienia i reperfuzji. Wśród korzyści wymienia się m.in. zahamowanie związanej z wiekiem niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego, wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych (dysmutaza nadtlenkowa), syntezę białka szoku cieplnego (*heat shock protein*) oraz odbudowę zasobów noradrenaliny w mięśniu sercowym, która jest niezbędna do wywoływania HN [27, 30]. Ponadto ograniczenie podaży kalorii w diecie również przywracało obniżoną u starszych zwierząt zawartość noradrenaliny w mięśniu sercowym oraz jej uwalnianie z zakończeń adrenergicznych w odpowiedzi na bodziec hartujący [30].

Obserwacje kliniczne potwierdzają, że zarówno regularny wysiłek fizyczny, jak i normalizacja masy ciała przywracały hartujący wpływ anginy przedzawałowej u osób > 65. rż. [27].

Podsumowując, warto podkreślić, że wysiłek fizyczny łącznie z dietą działają synergistycznie na zdolność wywoływania HN u zwierząt i u ludzi. Zmiana stylu życia, zwłaszcza u osób > 65. rż., jest zatem niezbędna dla zachowania sprawności endogennych mechanizmów kardioprotekcyjnych.

## PODSUMOWANIE

Wprowadzenie nowych metod leczenia MI, mających na celu szybkie udrożnienie zamkniętej tętnicy, istotnie poprawiło rokowanie u chorych z CAD. Należy jednak pamiętać, że szybkie przywrócenie dopływu krwi do niedokrwionych tkanek wiąże się z ryzykiem reperfuzyjnego uszkodzenia serca. Szczególnie istotne jest zachowanie sprawności endogennych mechanizmów zabezpieczających serce przed niekorzystnymi następstwami niedokrwienia i reperfuzji. Wiadomo obecnie, że wiek, a także choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, mogą ingerować w endogenne mechanizmy kardioprotekcyjne u pacjentów z CAD. Jednocześnie u osób zdrowych > 65. rż. regularna aktywność fizyczna w połączeniu z dietą przywracała ochronny, obniżony z wiekiem, wpływ HN. Zatem u chorych, których serca są szczególnie narażone na negatywne skutki niedokrwienia, konieczna jest modyfikacja stylu życia oraz intensywne leczenie czynników ryzyka CAD. Jednocześnie poznanie molekularnego mechanizmu hartowania, a w konsekwencji możliwość jego farmakologicznego naśladowania, może stworzyć nowe podstawy terapii stanów klinicznych przebiegających z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124–1136.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: H579–H588.
- Moolman JA, Genade S, Tromp E et al. Ischaemic preconditioning does not protect hypertrophied myocardium against ischaemia. *S Afr Med J*, 1997; 87 (suppl. 3): C151–C156.
- Ebrahim Z, Yellon DM, Baxter GF. Ischemic preconditioning is lost in aging hypertensive rat heart: Independent effects of aging and longstanding hypertension. *Exp Gerontol*, 2007; 42: 807–814.
- Ferdinandy P, Szilvasy Z, Baxter GF. Adaptation to myocardial stress in disease state: is preconditioning a healthy heart phenomenon? *Trends Pharmacol Sci*, 1998; 19: 223–229.
- Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Failure Rev*, 2007; 12: 181–188.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: Underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis*, 2009; 204: 334–341.
- Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*, 2009; 83: 234–246.
- Kloner RA, Shook T, Antman EM et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study TIMI-9B. *Circulation*, 1998; 97: 1042–1045.
- Prisant LM. Hypertensive heart disease. *J Clin Hypertens*, 2005; 7: 231–238.
- Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND et al. Pre-existing cardiovascular conditions and long term prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am Heart J*, 1993; 125: 863–872.
- Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res*, 1998; 39: 89–105.
- Takeuchi T, Ishii Y, Kikuchi K, Hasebe N. Ischemic preconditioning effect of prodromal angina is attenuated in acute myocardial infarction patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circ J*, 2011; 75: 1192–1199.
- Swedberg K, Pfeffer M, Granger C et al. Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) rationale and design. *J Card Fail*, 1999; 5: 276–282.
- Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Jiang R et al. Preconditioning and postconditioning: innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. *J Appl Physiol*, 2007; 103: 1441–1448.
- Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Failure to precondition pathological human myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 711–718.
- Miki T, Miura T, Tanno M et al. Interruption of signal transduction between G protein and PKC-ε underlies the impaired myocardial response to ischemic preconditioning in postinfarct remodeled hearts. *Mol Cell Biochem*, 2003; 247: 185–193.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham Study. *Circulation*, 1999; 59: 8–13.
- Kersten JR, Toller WG, Gross ER et al. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: Role of glucose, insulin and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000; 275: H1218–H1224.
- Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 531–537.
- Hassouna A, Loubani M, Matata BM et al. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium. *Cardiovasc Res*, 2006; 69: 450–458.
- Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS et al. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation*, 1997; 96: 29–32.
- Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ*, 2006; 174: 185–186.
- Bilińska M, Potocka J, Korzeniowska-Kubacka I et al. Warm-up phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas. *Coron Artery Dis*, 2007; 18: 455–462.
- Garrat KN, Brady PA, Hassinger NL et al. 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.
- Klepzig H, Kober G, Mattr C et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*, 1999; 20: 439–446.
- Abete P, Cacciatore F, Testa G et al. Ischaemic preconditioning in the aging heart: From bench to bedside. *Ageing Res Rev*, 2010; 9: 153–162.
- Fenton RA, Dickson EW, Meyer TE, Dobson JG Jr. Aging reduces the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2000; 2: 1371–1375.
- Ishihara M, Sato H, Tateishi H et al. Beneficial effect of prodromal angina pectoris is lost in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2000; 139: 881–888.
- Powers SK, Quindry J, Hamilton K. Aging, exercise, and cardioprotection. *Ann NY Acad Sci*, 2004; 1019: 462–470.