

Diyabetes Mellitus'ta Azalmış Koroner Kollateral Damar Açılma Kapasitesi: Defektif İskemik Tolerans İçin Bir Kanıt

Reduced Coronary Collateral Vessel Recruitment Capacity in Diabetes Mellitus: An Evidence for Defective Ischaemic Tolerance

Dr. Murat Sezer, Dr. Yılmaz Nişancı, Dr. Berrin Umman, Dr. Sabahattin Umman

Dr. Ercüment Yılmaz, Dr. Faruk Erzengin, Dr. Ayhan Olcay, Dr. Önal Özsaruhan

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Özet

Amaç: Koroner arterin ardışık balon oklüzyonu esnasında gelişen iskemik toleransın bir komponenti de kollateral damar açılımdır. Diyabetes mellitus'un (DM) kollateral damar açılma kapasitesi üzerine olan etkisi halen bilinmemektedir. Bu çalışmada DM'nin kollateral damar açılma kapasitesi üzerine olan etkisi kararlı anjina pektoris olan hastalarda koroner içi basınç ölçümü tekniği kullanılarak araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 21'i diyabetik olmak üzere toplam 44 kararlı anjinalı hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalarda tek koroner arterde >%70 darlık olup bu damara stent implantasyonu yapılmıştır. Koroner anjiyografiyi takiben fiber-optik basınç ölçer tel dilate edilecek darlığın distaline yerleştirildi. Fraksiyonel miyokardiyal akım rezervi (FFRmyo) adenosin hipere-misi altında eş zamanlı olarak ölçülen ortalama distal basıncın ortalama aortik basınca oranlanması yoluyla hesaplandı. Ardışık iki birer dakikalık balon oklüzyonları esnasında kaydedilen distal basınçlar koroner kapalı basıncı (KKB) olarak tespit edildi. Kollateral akım indeksi (KAI) eş zamanlı olarak kaydedilen KKB'nin ortalama aortik basınca bölünmesi yoluyla hesaplandı. İki oklüzyon arasında KAI değerindeki artış oransal (%) olarak her hasta için belirlendi.

Bulgular: İki hasta grubu arasında girişim öncesi FFRmyo açısından farklılık yoktu (0.54 ± 0.12 DM grup ve 0.50 ± 0.11 non-DM grup için). Bazal KAI diyabetik grupta anlamlı ölçüde düşüktü (0.26 ± 0.09 'ye karşı 0.17 ± 0.08 , $p < 0.03$). Bu bulgunun ötesinde ortalama KAI diyabetik grupta %17 artarken (0.17 ± 0.08 'den 0.20 ± 0.09 'a) non-diyabetik grupta bu oran %30 (0.26 ± 0.09 'dan 0.34 ± 0.10 'a) olarak tespit edildi. İki grup arasında KAI'nin ardışık balon oklüzyonları esnasında artış oranı açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.01$).

Sonuç: Diyabette kollateral ağın fakir oluşunun yanında kollateral damar açılma kapasitesi de azalmıştır. Bu bulgu DM'nin kollateral açılım kapasitesi açısından iskemik toleransı bozduğunu düşündürmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 54-8*)

Anahtar Kelimeler: Diyabet, iskemik koşullanma, koroner kollateral

Abstract

Objective: Collateral channel opening is one of the components of the ischemic tolerance developing during subsequent coronary balloon occlusions. The effect of diabetes mellitus (DM) on coronary collateral recruitment (CR) is still not known. We therefore sought the effect of DM on CR in patients with stable angina pectoris (SAP) by using intracoronary pressure measurement technique.

Methods: Study material consisted of 44 patients (21 diabetic) with SAP. All of the patients had single vessel disease with more than 70% vessel narrowing and all of them underwent stent implantation to this vessel. After angiography, fiber-optic pressure monitoring guide-wire was advanced distal to the stenosis to be dilated. Myocardial fractional flow reserve (FFRmyo) was determined under adenosine hyperemia by the ratio of simultaneously measured mean distal pressure to mean aortic pressure. During subsequent two 1 minute balloon occlusions, distal pressures were recorded as coronary wedge pressure (CWP). Collateral flow index was determined by the ratio of simultaneously measured CWP to mean aortic pressure. Percentage of the improvement in the coronary flow index (CFI) (first to second occlusion) between two occlusions was determined for each patient.

Results: There was no difference between two groups in terms of pre-intervention FFRmyo (0.54 ± 0.12 in DM group and 0.50 ± 0.11 in non-DM group). The baseline CFI was significantly higher in non-DM group (0.26 ± 0.09 versus 0.17 ± 0.08 , $p < 0.03$). Beyond this finding, mean CFI increased by 17% (from 0.17 ± 0.08 to 0.20 ± 0.09) in DM group and by 30 % (from 0.26 ± 0.09 to 0.34 ± 0.10) in non-DM group. There was statistically significant difference between these two groups in terms of improvement in CFI during subsequent balloon occlusions ($p < 0.01$).

Conclusion: In addition to poor collateral vessels seen in patients with DM, CR is also impaired. This finding suggests that DM abolishes ischemic tolerance in terms of CR as well. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 54-8*)

Key words: Diabetes, ischemic preconditioning, coronary collaterals

Yazışma Adresi: Dr. Murat Sezer, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Not: Bu çalışma Mart 2002'de Atlanta'da düzenlenen American College of Cardiology kongresinde bildiri olarak sunulmuş ve JACC, March, 6 2002 ekinde yayınlanmıştır. (P:296A, 1076-39)

Giriş

Koroner kollateral damarlar embriyonel arteriyel ağın kalıntıları olup çeşitli uyarıların etkisi altında gelişirler. Koroner kollateral damar (KD) gelişiminde en önemli uyarıcı faktör normal ile darlık ihtiva eden damarsal bölgeler arasındaki basınç farklılığıdır (1). Normal damarsal bölge ile darlık ihtiva eden bölge arasındaki basınç farklılığı rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırarak endotel aktivasyonunu ve bir takım büyüme faktörlerinin uyarılmasını sağlayarak kollateral damarların açılmasını sağlar. Bununla birlikte iskemik kalp hastalarında KD gelişimi açısından önemli farklılıklar bulunmakta olup; bu farklılığı yaratan faktörler net olarak bilinmemektedir. Endotel, kollateral damar gelişiminde en önemli rolü oynarken diyabetes mellitusta (DM) yüksek kan glükoz konsantrasyonu endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açar (2,3). Diyabetes mellitusta koroner kollateral gelişiminin yetersiz olduğu kalitatif (4) ve kantitatif (5) çalışmalarda gösterilmiştir.

Koroner anjiyoplasti esnasında ardışık balon şişirmeleri esnasında gelişen iskemik toleransın iki komponenti iskemik koşullanma ve KD açılmasıdır. Diyabetes mellitusta hem iskemik koşullanmaya yanıt azdır (6) hem de kullanılan oral antidiyabetik ilaçların iskemik koşullanma üzerine olumsuz etkileri mevcuttur (7). Bununla birlikte DM'nin KD açılımı üzerine olan etkisi net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada DM'nin kararlı anjinalı hastalarda koroner anjiyoplasti ile sağlanan kontrollü koroner oklüzyonları esnasında KD açılma kapasitesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Yöntemler

Çalışma hastaları

Çalışmaya 21'si diyabetik olmak üzere toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri: 1) klinik olarak kararlı anjina pektorisin varlığı 2) iskemik semptomların 3 ay ve öncesine dayanıyor olması 3) miyokardiyal iskeminin en az bir invazif olmayan test ile belirlenmiş olması 4) tek koroner arterde \geq %70 darlık bulunması 5) bu damara balon anjiyoplasti ve / veya stent implantasyonu yapılması.

Hariç bırakılma kriterleri: 1) Geçirilmiş miyokard infarktüsü hikayesi, 2) total veya subtotal oklüzyonlar.

Koroner anjiyoplasti ve koroner içi basınç ölçümü

Tüm hastalarda sağ-sol koroner anjiyografi ve sol ventrikulografi yapıldı. Anjiyografi sonrasında fibe-

roptik basınç ölçer kılavuz tel (Pressure wire, Radi Medical System, Sweden) dilate edilecek olan darlığın distaline yerleştirildi. Aynı tel stent implantasyonu için de kılavuz tel olarak kullanıldı. Proksimal aortik (Pa, mmHg) ve distal (Pd, mmHg) basınçlar bazal şartlarda ve adenozin ile sağlanan hiperemi anında eş zamanlı olarak kaydedildi. Aortik basınç kılavuz kateterden ve distal basınç ise basınç ölçer telden kaydedildi. Adenozin sol sistem için 20 μ g ve sağ sistem için 15 μ g koroner içi bolus olarak uygulandı. Miyokardiyal fraksiyonel akım rezervi (FFR_{myo}) adenozin hiperemisi altında eş zamanlı olarak kaydedilen ortalama distal basıncın ortalama aortik basınca bölünmesi ile hesaplandı. Stent implantasyonu esnasında balonun iki defa ardışık olarak 1'er dakika şişirilmesi yoluyla (3 dk arayla) sağlanan total koroner oklüzyonları esnasında distalden alınan ortalama basınçlar koroner kapalı basıncı (KKB) olarak kaydedildi. Kollateral akım indeksi (KAI) eş zamanlı olarak kaydedilen koroner kapalı basıncının aortik basınca oranlanması yoluyla (KAI = KKB / Pa) hesaplandı. İlk ve ikinci oklüzyonlardaki KKB ve KAI değerleri kaydedildi. İki oklüzyon arasında KAI değerindeki artış oranı (%) hesaplandı.

İstatistik yöntem

İstatistiki analizler SPSS for Windows 10.0 kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama + standart sapma olarak ifade edildi, P değerinin < 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası farklılıklar kategorik değişkenler için ki-kare ve sürekli değişkenler için Student's t testi kullanılarak araştırıldı.

Bulgular

Bazal Karakteristikler

Çalışma hastaları diyabetikler ve non-diyabetikler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tablo 1'de görüldüğü üzere iki grup arasında bazal klinik ve anjiyografik özellikler açısından farklılık yoktu.

Koroner içi basınç ölçümü sonuçları

İki grupta da bazal ve hiperemik ortalama aortik ve distal basınçlar stent implantasyonu öncesi ve sonrasında anlamlı ölçüde farklılık göstermiyordu. Ortalama FFR_{myo} her iki grupta da stent implantasyonu öncesi (diyabetik grup ort: 0.54 \pm 0.10, non-diyabetik grup ort: 0.50 \pm 0.11) ve sonrasında (diyabetik grup ort: 0.91 \pm 0.13, non-diyabetik grup: 0.90 \pm 0.11) benzer idi (Tablo 2). Ortalama koroner kapalı basıncı diyabetik grupta anlamlı ölçüde düşük olarak

tespit edildi (19.4 ± 7.5 mmHg; 27.4 ± 8.3 mmHg, $p < 0.03$). Benzer şekilde ortalama kollateral akım indeksi (KAI) değeri de diyabetik grupta anlamlı ölçüde düşük bulundu (0.17 ± 0.08 ; 0.26 ± 0.09 , $p < 0.03$). Bu verilerin ötesinde, diyabetik grupta KAI iki balon oklüzyonu arasında % 17 oranında artarken (0.17 ± 0.08 'den 0.20 ± 0.09 ' a), diyabetik olmayan grupta bu oran %30 (0.26 ± 0.09 ' dan 0.34 ± 0.10 ' a) olarak tespit edildi. İki ardışık balon oklüzyonu arasında KAI değerindeki artış oranları (kollateral açılımı) arasındaki bu farklılık istatistik olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışma diyabetes mellitusun koroner kollateral damar gelişimi üzerine olan olumsuz etkisinin yanı sıra kollateral açılım kapasitesi üzerine de olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuştur.

Anjiyoplasti esnasında gelişen miyokardiyal iskemik adaptasyon

Ardışık balon oklüzyonları esnasında gelişen miyokardiyal iskemik toleransın temel olarak 2 komponenti mevcuttur: 1) iskemik koşullanma 2) kollateral damar açılımı. Miyokard hücrelerinin iskemik adaptasyonunda başlıca mekanizma olarak iskemik koşullanma

Tablo 1. Bazal klinik ve anjiyografik özellikler

	Diyabetik grup (n = 21)	Non-diyabetik grup (n=23)	P
Yaş, yıl	57.3 ± 13.4	60.1 ± 11.4	AD
Kadın / erkek, n	7 / 14	9 / 14	AD
Risk faktörleri			
Hiperlipidemi, n (%)	10 (%47)	12 (%52)	AD
Hipertansiyon, n (%)	12 (%57)	10 (%43)	AD
Sigara, n (%)	14 (%66)	14 (%60)	AD
İskemik semptomun süresi(ay)	4.1 ± 1.4	5.1 ± 1.9	AD
Stenotik damar			
Sol ön inen arter, n (%)	10 (%48)	12 (%52)	AD
Sağ koroner, n (%)	6 (%29)	4 (%18)	AD
Sirkumfleks arter, n (%)	5 (%23)	7 (%30)	AD
% darlık *	81.5 ± 10.4	77.5 ± 12.5	AD
Ejeksiyon fraksiyonu,(%)	54.5 ± 12.5	60.4 ± 11.9	AD

* Görsel tahmin, AD : Anlamlı değil

Tablo 2. Koroner içi basınç ölçümü verileri

	Diyabetik Grup n = 21	Non-diyabetik Grup n = 23	P
Pa, pre-stent, bazal, ort. (mmHg)	87.2 ± 11.4	89.4 ± 10.3	AD
Pa, pre-stent, hiperemik, ort. (mmHg)	86.5 ± 10.3	88.3 ± 11.2	AD
Pa, post-stent, bazal, ort. (mmHg)	88.4 ± 14.3	86.9 ± 10.3	AD
Pa, post-stent, hiperemik, ort. (mmHg)	87.5 ± 12.4	87.3 ± 11.3	AD
Pd, pre-stent, bazal, ort. (mmHg)	66.4 ± 9.5	64.5 ± 10.2	AD
Pd, pre-stent, hiperemik, ort. (mmHg)	48.4 ± 10.2	46.3 ± 11.3	AD
Pd, post-stent, bazal, ort. (mmHg)	84.4 ± 9.1	82.3 ± 9.4	AD
Pd, post-stent, hiperemik, ort. (mmHg)	82.3 ± 9.8	81.1 ± 9.9	AD
FFR _{myo} , pre-stent, ort.	0.54 ± 0.10	0.50 ± 0.11	AD
FFR _{myo} , post-stent, ort	0.92 ± 0.11	0.91 ± 0.12	AD

AD = Anlamlı değil, Pa: Aortik basınç, FFR_{myo}: Miyokardiyal fraksiyonel akım rezervi, Pd: distal koroner basınç,

gösterilmişse de (8,9) kollateral damar açılımının etkisi de göz ardı edilemez (10,11). En azından bu iki temel mekanizma da beraberce iskemik adaptasyonun gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir. Adenozinin miyokard hücrelerini iskemiye karşı koşullandırdığı gösterilmiştir (12). Yakın zamana kadar kollateral açılımının anjiyografik olarak fakir kollateral gelişimine sahip hastalarda iskemik toleransa olan katkısının önemsiz olduğu öngörülmüştür. Fakat, koroner kollateraller çoğunlukla intramural yerleşimli olduğundan ve 100 µm'den küçük kollaterallerin görülmesi mümkün olmadığından koroner anjiyografi kollaterallerin tespitinde ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntem değildir. Billinger ve ark. (13) koroner içi basınç ölçümü yoluyla yaptıkları bir çalışmada anjiyoplasti öncesinde adenozin kullanılarak yapılan farmakolojik koşullandırmanın işe yaramadığını ve kollateral damar açılımının tekrarlayan iskemiye karşı primer adaptasyon mekanizması olduğunu göstermiştir.

Diyabet ve kollateral dolaşım

Diyabetin kollateral dolaşım üzerine olan etkisi üzerine sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Heinle ve ark. (14) diyabette kollateral dolaşımın azalmadığını bildirmişse de Abacı ve ark. (4) anjiyografik yöntemle subjektif olarak ve Nişancı ve ark. (5) koroner içi basınç ölçümü yoluyla kantitatif ve objektif olarak diyabette kollateral dolaşımın azaldığını göstermişlerdir. Yapılan hayvan çalışmalarında damar endotel büyümesini uyarıcı faktörün (VEGF) koroner içi uygulananının doğal kollateral gelişimini uyardığı gösterilmiştir (15). Bu faktör damarda reseptörüne bağlanıp fosforilize ederek anjiyogenesisin kritik basamağını uyarır. Diyabette VEGF'nin reseptörüne bağlanmasında bir sorun yoktur. Hücresel seviyede bu büyüme faktörünün reseptörü de sağlam olup sinyal iletiminde de bir aksama yoktur. Fakat yüksek seviyedeki glukoz

endotel hücrelerinin ve monositlerin migrasyonunu inhibe ederek arteriyogenezisi bloke eder. Ayrıca yüksek glukoz konsantrasyonunun endotelial disfonksiyona yol açtığı ve nitrik oksit üretiminin diyabette azaldığı gösterilmiştir (16). Bu faktörler bir arada diyabetik hastalarda kollateral gelişiminin daha fakir olmasının sebeplerini oluşturabilirler.

Normal şartlarda kan akımı bağlantı sağlayıcı arteriyel ağların arasındaki basınç farklılığına bağlıdır. Bu sebepten arteriyel ağda ancak minimal ön akım mümkün iken bu az miktardaki akım ossile eder (17). Anlamlı ölçüde arteriyel daralma olduğu durumda kan akımı bu ağa doğru hızlanır. Anjiyoplasti gibi ani ve tam oklüzyon sağlayıcı bir durumda oluşan basınç farklılığı bağlantı sağlayıcı damar ağında kan akımının en kısa yolu izleyerek hızlanmasına sebep olur. Daha önceki bir çalışmada kollateral kan akımının tekrar eden balon şişirmelerini takiben arttığı ortaya konmuştur (18).

Diyabetik hastalarda mitokondriyal KATP kanallarındaki defekte (19) veya kullanılan sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklere (20) bağlı olarak iskemik koşullanmanın defektif olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada iskemik adaptasyonun diğer komponenti olan kollateral damar açılım kapasitesi incelenmiş olup diyabetik hastalarda bu basamaktaki defekt kantitatif olarak ortaya konulmuştur.

Sonuç

Diyabetes mellitus koroner kollateral gelişimi üzerine yaptığı negatif etkinin ötesinde iskemik toleransın önemli komponenti olan kollateral damar açılımını da olumsuz yönde etkilemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Balon anjiyoplasti esnasında gelişen iskemik toleransın miktarı koroner içi elektrokardiyografi kayıtları yoluyla ST segment değerlendirmesi yapılarak incelenmemiştir.

Tablo 3. Kantitatif koroner kollateral verileri

	Diyabetik Grup (n = 21)	Non-diyabetik grup (n = 23)	
KKB 1.	19.4 ± 7.5 mmHg	27.4 + 8.3 mmHg	<0.03
KKB 2.	21.2 ± 8.8 mmHg	33.3 ± 9.1 mmHg	<0.02
KKB, %, artış	9	21	<0.01
KAI 1.	0.17 ± 0.08	0.26 ± 0.09	<0.03
KAI 2.	0.20 ± 0.09	0.34 ± 0.10	<0.02
KAI, %, artış	17	30	<0.01

KKB 1: 1. balon oklüzyonu esnasında koroner kapalı basıncı
KKB 2: 2. balon oklüzyonu esnasında koroner kapalı basıncı
KAI 1: 1. balon oklüzyonu esnasında koroner akım indeksi
KAI 2: 2. balon oklüzyonu esnasında koroner akım indeksi

Kaynaklar

1. Chilian WM, Mass HJ, Williams SE, Layne SM, Smith EE, Scheel KW. Microvascular occlusion promotes coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990;258:H1103-11.
2. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990;85:929-32.
3. Williamson JR, Ostrow E, Eades D, et al. Glucose induced microvascular functional changes in non-diabetic rats are stereospecific and prevented by an aldose reductase inhibitor. *J Clin Invest* 1990; 85: 1167-72.
4. Abacı A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on the formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99:2239-42.
5. Nişancı Y, Sezer M, Umman B, Yılmaz E, Umman S, Ozsaruhan O. Relationship between pressure-derived collateral blood flow and diabetes mellitus in patients with stable angina pectoris: a study based on coronary pressure measurement. *J Invasive Cardiol* 2002;14:118-22.
6. Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Evidence for mitochondrial K-ATP channels as effectors of human myocardial preconditioning. *Cardiovascular Res* 2000;45:934-40.
7. Betteridge DJ, Close L. Diabetes, coronary heart disease and sulphonylureas –not the final word. *Eur Heart J* 2000;45:934-40.
8. Ikonomidis J, Tumati L, Weisel R, Mickle D, Li R. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischemia. *Cardiovasc Res*1994;28:1285-91.
9. Deutsch E, Berger M, Kussmaul W, Hirshfeld J, Hermann H, Laskey W. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51.
10. Sakata Y, Kodama K, Kitakaze M, et al. Different mechanisms of ischemic adaptation to repeated coronary occlusion in patient with and without recruitable collateral circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30: 1679-86.
11. Tomai F, Crea F, Gasparone A, et al. Determinants of myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with significant narrowing of a single coronary artery in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:1089-94.
12. Leasar M, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500-7.
13. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, Garachemani A, Meier B, Seiler C. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1027-35.
14. Heine RA, Levy RI, Gorlin R. Effect of factors predisposing to atherosclerosis on formation of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 1974;33:12-6.
15. Banal S, Jaklich MT, Shou M, Lazarus DF, Scheinowitz M, Biro S. Angiographic induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89:2183-9.
16. Pieper GM, Peiter BA. Amelioration by L-Arginin of a dysfunctional arginin /nitric oxide pathway in diabetic endothelium. *J Cardiovascular Pharmacol* 1995;25:397-403.
17. Schaper W, Buschmann I. Collateral circulation and diabetes. *Circulation* 1999;99:2224-6.
18. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Kolettis TM, et al. Acute endothelin receptor antagonism prevents the normal reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty. *Circulation* 2000;102;1937-43.
19. Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Evidence for mitochondrial KATP channels as effectors of human myocardial preconditioning. *Cardiovasc Res* 2000;45:934-40.
20. Kleipzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulphonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo controlled evaluation of glimepiride and glibeclamide. *Eur Heart J* 1999;20: 439-46.