



S. PICARD  
Point Médical, DIJON.

## Sulfamides hypoglycémiantes et risque cardiovasculaire. Les controverses et les faits

**Les complications cardiovasculaires représentent la principale cause de décès au cours du diabète de type 2. Il a été montré que l'équilibre glycémique joue un rôle dans la prévention de ces complications.**

**Cependant, certains antidiabétiques oraux et particulièrement certains sulfamides hypoglycémiantes (SU) ont été accusés d'avoir un effet délétère sur le risque cardiovasculaire. Pourtant, bien qu'expérimentalement les effets sur les canaux potassiques ATP-dépendants au niveau cardiaque varient d'un SU à l'autre, ils sont contradictoires d'une étude à l'autre et aucune conséquence clinique applicable en pratique n'a pu être mise en évidence.**

**En revanche, seuls quelques SU, dont le glibenclamide, ont fait l'objet d'un suivi prospectif contrôlé de plus de 10 ans en moyenne. La résultante clinique s'est révélée plutôt favorable.**

**Il paraît donc hasardeux de recommander, sur une base expérimentale, d'utiliser tel SU plutôt que tel autre, l'essentiel étant d'améliorer l'équilibre glycémique ainsi que tous les paramètres pouvant contribuer au risque vasculaire.**

L'incidence du diabète de type 2 augmente dans le monde [1] et la France n'est pas épargnée par ce phénomène [2]. Si l'on considère que les maladies cardiovasculaires – et en particulier les coronaropathies – sont responsables du décès d'environ 70 % des diabétiques de type 2, on peut mesurer en termes de Santé publique les enjeux de la prise en charge du risque vasculaire au cours du diabète de type 2.

De nouvelles recommandations concernant le traitement des dyslipidémies ont été publiées [3] et le diabète de type 2 y est considéré comme un équivalent de risque élevé. Les recommandations ont également évolué en ce qui concerne les chiffres de pression artérielle avec des objectifs fixés à moins de 130/80 mmHg chez les patients souffrant de diabète [4]. De nouvelles recommandations concernant la prise en charge du diabète vont également être bientôt publiées. On peut supposer qu'elles abaisseront les seuils et/ou les objectifs thérapeutiques, compte tenu des nombreuses études montrant qu'un abaissement de l'HbA1c réduit le risque de complications, et qu'elles préciseront les grandes lignes de stratégie thérapeutique. Depuis les dernières recommandations, les classes thérapeutiques ont, en effet, évolué et de nombreuses études ont été publiées.

### ■ AMÉLIORER L'ÉQUILIBRE GLYCEMIQUE POUR RÉDUIRE LE RISQUE VASCULAIRE

Il existe un consensus sur le fait d'améliorer l'équilibre glycémique pour éviter le développement et/ou la progression des complications tant micro- que macrovasculaires. Il a aussi été montré que la diminution de 1 % de l'HbA1c a des conséquences bénéfiques significatives en ce qui concerne le risque cardiovasculaire (*tableau 1*) [5]. En revanche, un consensus est loin d'exister en ce qui concerne les moyens à utiliser pour diminuer la glycémie, certains médicaments ayant été accusés d'avoir un effet délétère sur le risque vasculaire.

Ce débat est ancien, datant d'environ 35 ans, et remonte à l'étude UGDP (University Group Diabetes Program) qui avait semé le doute sur l'innocuité des

Critères	Diminution du risque pour une baisse de 1 % de l'HbA1c (% ; IC 95 %)	p
Toute complication liée au diabète	21 (17-24)	<0,0001
Mortalité liée au diabète	21 (15-27)	<0,0001
Mortalité de toutes causes	14 (9-19)	<0,0001
Infarctus du myocarde	14 (8-21)	<0,0001
Accidents vasculaires cérébraux	12 (1-21)	0,035
Mortalité ou amputations liées à une artériopathie périphérique	43 (31-53)	<0,0001
Complications microvasculaires	37 (33 à 41)	<0,0001
Insuffisance cardiaque	16 (3-26)	0,016

**Tableau I.** : Réduction du risque de complications liées au diabète observée pour une baisse de 1 % de l'HbA1c (analyse observationnelle de la cohorte de l'UKPDS, d'après [5]).

sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonyles (SU). Elle avait conclu à une surmortalité d'origine cardiovasculaire des patients traités par tolbutamide (par rapport à des patients sous placebo ou sous insuline), malgré un meilleur contrôle glycémique. Cette étude comportait des erreurs méthodologiques importantes (problèmes dans la randomisation, inclusion de sujets non diabétiques, mauvaise compliance) qui étaient à l'origine de ces résultats. Il faudra attendre presque 30 ans et l'étude UKPDS [6] pour montrer, sur un suivi de 10 ans, l'absence d'effet délétère de plusieurs SU par rapport à l'insuline, et l'effet bénéfique du contrôle glycémique qu'ils ont permis d'obtenir.

L'année précédant la parution d'UKPDS, l'étude DIGAMI 1 [7] avait suggéré un effet bénéfique à long terme (3,5 ans) de l'insuline sur la mortalité de toutes causes par rapport aux antidiabétiques oraux, lorsque le traitement par insuline était administré lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM) et prolongé ensuite pendant 1 an.

Très récemment, les conclusions de l'étude DIGAMI 2 (étude présentée au congrès de l'EASD – *European Association for the Study of Diabetes* – à Munich en 2004 et récemment publiée) tendent à infirmer un effet propre de l'insuline, et orientent à nouveau vers une recherche du meilleur équilibre glycémique possible, cela quels que soient les moyens [8]. Cependant, seule l'étude UKPDS avait pour objectif de comparer les antidiabétiques entre eux.

## II ANTIDIABÉTIQUES ORAUX ET RISQUE VASCULAIRE

Le débat sur la stratégie thérapeutique consistant à réduire le risque vasculaire en améliorant l'équilibre glycémique reste d'actualité. A l'exception de la metformine en prévention primaire, dont l'effet bénéfique sur la mortalité et sur les complications cardiovasculaires est désormais reconnu, une des questions débattues est de savoir si l'une ou l'autre des classes d'hypoglycémiantes serait "meilleure" que les autres en termes de réduction (ou du moins de "non augmentation") du risque vasculaire pour un même équilibre glycémique atteint et même, si au sein d'une même classe, certaines molécules seraient à privilégier. Ce débat n'est, bien entendu, pas dénué d'enjeux économiques.

## III INSULINO-SECRETAGOGUES ET INSULINO-SENSIBILISANTS

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline associée à une insulino-pénie. Les principales classes thérapeutiques sont donc composées de médicaments stimulant la libération d'insuline (insulino-sécrétagogues) et de médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline (insulino-sensibilisants). Récemment, des associations fixes (combinant sécrétagogue + sensibilisant ou deux sensibilisants de classes différentes) sont également apparues sur le marché (**tableau II**). Il semblerait en fait que certaines classes thérapeutiques aient des effets allant au-delà d'une diminution de la glycémie. L'augmentation du risque vasculaire existe bien

Insulino-sécrétagogues	Insulino-sensibilisants
<b>Sulfamides hypoglycémiantes = sulfonyles (SU)</b> – Carbutamide – Glibenclamide – Glibornuride – Gliclazide – Glimépiride – Glipizide  <b>Glinides :</b> – Répaglinide	<b>Biguanides :</b> – Metformine  <b>Thiazolidinédiones = TZD = glitazones :</b> – Pioglitazone – Rosiglitazone  <b>Association fixe</b> – Metformine + rosiglitazone
<b>Association fixe sécrétagogue + sensibilisant</b>	
Metformine + glibenclamide	

**Tableau II.** : Principales classes d'antidiabétiques oraux stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas (insulino-sécrétagogues) ou facilitant son action (insulino-sensibilisants).

avant l'apparition du diabète de type 2, puisque le risque de coronaropathie est déjà élevé en présence d'un syndrome métabolique, avec un risque relatif estimé à 2,6 [9]. Le syndrome métabolique étant caractérisé par un état d'insulino-résistance, la possibilité que les molécules insulino-sensibilisantes puissent avoir un effet bénéfique en termes de risque cardiovasculaire a été évoquée.

Un effet bénéfique sur des paramètres autres que la glycémie, impliqués dans le risque cardiovasculaire, a en effet été montré avec les insulino-sensibilisants, mais pas avec les insulino-sécrétagogues [10]. Plus spécifiquement, au cours de l'étude UKPDS, dans le groupe de traitement intensif, une réduction supérieure des complications liées au diabète ( $p = 0,0034$ ), de la mortalité de toutes causes ( $p = 0,021$ ) et des accidents vasculaires cérébraux ( $p = 0,032$ ) a été observée chez les patients traités par metformine (par rapport aux patients sous SU ou insuline) [11].

En ce qui concerne les glitazones, les objectifs de l'étude PROactive [12] étaient de savoir si la pioglitazone peut réduire le risque vasculaire en prévention secondaire, les résultats encourageants, récemment communiqués [13], pourraient cependant venir renforcer les craintes quant au risque d'insuffisance cardiaque attaché à cette classe. Mais là aussi, des problèmes méthodologiques (absence de certitude du diagnostic d'insuffisance cardiaque, inclusion des actes de revascularisation dans le critère principal au même titre que la survenue d'événements majeurs dans une population hétérogène) rendent l'interprétation difficile.

Au stade de diabète, il existe toujours une insulino-pénie, et le recours aux insulino-sécrétagogues est, plus ou moins rapidement, nécessaire, et une association insulino-sécrétagogue + insulino-sensibilisant est plus efficace pour abaisser l'HbA1c qu'un seul agent en monothérapie [14]. Le caractère éventuellement délétère de certains SU au niveau cardiovasculaire est actuellement débattu [15]. Cela est lié au mode d'action des SU. Ce débat sur le pouvoir délétère potentiel des SU a été relancé par l'étude du rôle des canaux potassiques ATP-dépendants au cours de l'ischémie myocardique.

## ■ MECANISME D'ACTION DES SU

Une très intéressante revue, récemment publiée [16], fait le point sur le mécanisme d'action des SU ainsi que sur le risque cardiovasculaire éventuel de ces SU.

### 1. – Effets des SU sur la sécrétion d'insuline

Tous les SU stimulent la sécrétion d'insuline *via* les cellules  $\beta$ -pancréatiques lors d'un repas. Cette action s'exerce par la liaison du SU aux récepteurs des sulfonylurées (SUR) situés au niveau de la membrane des cellules  $\beta$  [17]. Le mécanisme de stimulation est multiphasique. Tout d'abord, la liaison du SU au SUR entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et empêche l'efflux des ions potassium intracellulaires. Cela aboutit à la dépolarisation de la cellule  $\beta$  qui entraîne l'ouverture des canaux calciques permettant l'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule. L'augmentation du calcium ionisé intracellulaire induit la sécrétion d'insuline.

### 2. – Effets des SU sur le myocarde

Les SUR sont présents dans de nombreux tissus dont les cellules  $\beta$ , le cœur, les cellules musculaires squelettiques et musculaires lisses, le système nerveux central, l'hypophyse et le rein. La structure des récepteurs diffère selon les tissus et l'affinité des SU pour les récepteurs diffère en fonction des molécules. L'effet au niveau cardiaque a été particulièrement bien étudié.

#### ● Rôle des canaux potassiques lors de l'ischémie myocardique

La concentration d'ATP étant élevée dans les myocytes, les canaux potassiques myocardiques ATP-dépendants sont fermés à l'état basal. Au cours de l'ischémie myocardique, des changements métaboliques induisent l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une sortie de potassium hors de la cellule. Cela induit une repolarisation de la membrane et un raccourcissement du potentiel d'action. La diminution de l'influx cellulaire de calcium qui en résulte, réduit la contractilité du myocarde, ce qui protège le cœur en limitant sa consommation d'oxygène.

De plus, l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants de la paroi artérielle, lors de l'ischémie, diminue les résistances vasculaires et, de ce fait, augmente le flux coronarien. Il a été montré que les canaux potassiques ATP-dépendants protègent le cœur par l'intermédiaire du préconditionnement à l'ischémie (PCI) : de brefs épisodes répétés d'ischémie rendent le cœur plus résistant lors d'un futur épisode plus important d'ischémie et réduisent considérablement la taille d'un infarctus du myocarde ainsi que les anomalies de contractilité qui en résultent.

- ▶ L'amélioration de l'équilibre glycémique participe à la réduction du risque vasculaire. Les SU sont les principaux médicaments insulino-sécrétagogues.
- ▶ Les SU ont expérimentalement des effets variables sur les canaux potassiques ATP-dépendants au niveau du myocarde.
- ▶ Ces effets sont contradictoires en fonction des études et n'ont pas, à ce jour, de conséquence clinique pratique.
- ▶ Le glibenclamide est le seul sulfamide disponible en France pour lequel nous disposons de données cliniques étayant un effet favorable cardiovasculaire en corrélation avec son efficacité glycémique.

### ● Effets des SU au cours de l'ischémie myocardique (données expérimentales)

Depuis 1990, plus de 200 études ont évalué le rôle des SU, et en particulier celui du glibenclamide au cours de l'ischémie myocardique. Le glibenclamide ferme les canaux potassiques et est souvent utilisé, en laboratoire, pour tester la fermeture des canaux potassiques.

Trois types d'effets ont été identifiés :

>>> **Un effet sur le tonus vasculaire** avec une augmentation des résistances vasculaires (obtenue expérimentalement). Cet effet est dose-dépendant et se produit à des doses supra-thérapeutiques.

>>> **Un effet sur le myocarde** : de nombreuses études, notamment in vitro, ont montré une augmentation de la taille d'un infarctus en présence de glibenclamide. Cela a abouti à la conclusion que le glibenclamide pourrait aggraver l'ischémie en bloquant l'effet protecteur de substances endogènes ou exogènes qui ouvriraient les canaux potassiques ATP-dépendants. Cela semble en fait se produire à des doses supra-thérapeutiques de glibenclamide et serait dû davantage à une perte du PCI du fait des conditions méthodologiques qu'à un effet toxique direct du glibenclamide : beaucoup d'expériences ont en effet été faites chez l'animal à thorax ouvert et le produit anesthésique utilisé peut également jouer un rôle. Un effet inhibiteur potentiel du glibenclamide en traitement chronique sur le PCI n'a pas pu être montré.

>>> **Un effet sur le rythme cardiaque** surtout étudié avec le glibenclamide. Il se traduirait, en fait, par une diminution des troubles du rythme ventriculaire (TRV) uniquement lors des épisodes d'ischémie. Les TRV sont très fréquents au cours des phases d'ischémie et de reperfusion et ils sont responsables de nombreux décès au cours de la phase aiguë d'IDM. Le méca-

nisme invoqué est une fuite des ions potassium depuis le milieu intracellulaire à travers les canaux potassiques ouverts, aboutissant à un raccourcissement du potentiel d'action. Mais la physiopathologie est, en fait, très complexe, car certaines substances qui ouvrent les canaux potassiques n'ont pas d'effet pro-arythmique [18]. Chez l'animal, les SU tels que le glibenclamide diminueraient la fréquence des tachycardies ventriculaires ou des fibrillations ventriculaires ou, au moins, en atténueraient la gravité [19]. Par ailleurs, il faut noter que les effets protecteurs du PCI sur la survenue de tachycardies ventriculaires au cours d'une ischémie ne sont pas inhibés par un traitement par glibenclamide [20].

L'effet des autres SU a été très peu étudié. Le gliclazide a une très forte affinité pour les récepteurs des cellules  $\beta$  pancréatiques et, aux concentrations thérapeutiques, n'induit la fermeture des canaux potassiques qu'au niveau pancréatique. De rares études ont regardé l'effet du gliclazide au niveau cardiaque et ont trouvé des propriétés pro-arythmiques chez l'animal [21]. Le glimépiride se lie aux récepteurs cardiaques, mais semble n'avoir aucun effet chez l'animal : ni effet cardiaque direct, ni effet lors d'une ischémie [22].

### ● Effets cardiaques des SU en clinique

Le glibenclamide a, là aussi, été le SU le plus étudié.

#### >>> Etudes échographiques

Une étude incluant 19 patients diabétiques de type 2 a montré une altération de la fonction ventriculaire gauche à l'échographie lors du traitement par glibenclamide par rapport au traitement par insuline (étude en cross-over) [23].

#### >>> Etudes angiographiques

Une étude angiographique a montré que le glibenclamide supprime l'effet protecteur du PCI quand il est présent, mais n'entraîne pas de phénomène d'aggravation lorsque le PCI est absent [24]. Dans cette étude, le PCI n'existait pas chez les patients âgés de plus de 65 ans.

#### >>> Effets observés en association avec le nicorandil

Le nicorandil est un agoniste des canaux potassiques largement utilisé dans le traitement de l'angor. Le glibenclamide inhibe l'action du nicorandil utilisé en aigu lors d'une ischémie, mais n'altère pas son effet lorsqu'il est pris en traitement chronique.

### >>> Effets sur le rythme cardiaque

Le glibenclamide n'a pas d'effet anti-arythmique en clinique en dehors des épisodes d'ischémie au cours desquels il diminue les TRV. Une étude très récente a montré que les troubles du rythme post-infarctus sont moins fréquents chez les diabétiques traités avant l'IDM par insuline ou SU de 2<sup>e</sup> génération (dont fait partie le glibenclamide) que par un régime seul ou un SU de 1<sup>re</sup> génération [25]. Une autre étude n'a retrouvé aucune différence au cours des syndromes coronariens aigus dans l'allongement du segment QT sur l'ECG (allongement habituellement associé à un risque de troubles du rythme) entre des non diabétiques, des diabétiques traités par insuline ( $\pm$  metformine) ou des diabétiques traités par antidiabétiques oraux (SU  $\pm$  metformine) [26].

### >>> Etudes cliniques

Lors d'études cliniques reposant sur des ECG d'effort, l'équivalent du PCI peut être obtenu par un premier test d'effort suivi d'un 2<sup>e</sup> test 15 minutes après. Concernant les effets des SU, les résultats sont très contradictoires en fonction des études, certaines concluant à une inhibition du PCI par le glibenclamide, d'autres à une absence totale d'effet.

Cependant, la donnée clinique la plus solide concernant le glibenclamide est issue de l'étude UKPDS qui reste donc, après les résultats de l'étude PROactive, la référence en la matière. Elle a permis de suivre de manière prospective et contrôlée plus de 600 patients randomisés pour recevoir du glibenclamide, pendant une durée de 10 ans en moyenne. Rappelons que le résultat du critère principal de l'étude a été statistiquement significatif ( $p = 0,029$ ), avec une réduction de 12 % des complications liées au diabète.

Si l'on considère le cas du glibenclamide, l'analyse en sous-groupe révèle une réduction de 18 % de ce même paramètre ( $p = 0,018$ ), alors que le bénéfice obtenu sous insuline n'atteignait pas tout à fait la significativité statistique. En outre, le glibenclamide a apporté une réduction comparable à celle observée sous insuline pour les critères secondaires essentiels pris isolément : mortalité liée au diabète -8 %, mortalité totale -9 %, et surtout réduction des infarctus du myocarde de 22 %, approchant la significativité statistique ( $p = 0,056$ ). Les mêmes tendances favorables sont observées sous glibenclamide si l'on considère isolément les infarctus du myocarde fatals (8 %), non fatals (26 %), l'insuffisance coronarienne (16 %), ou les morts subites (33 %) [6]. Même si ces constats sont issus des analyses en sous-groupes et ne peuvent donc être considérés comme des

preuves formelles, il n'en reste pas moins troublant que l'on puisse aujourd'hui douter de la sécurité cardiovasculaire du seul SU disposant de données cliniques aussi rassurantes : globalement, parmi les patients randomisés pour recevoir du glibenclamide dans l'UKPDS, 34 infarctus du myocarde fatals, 41 non fatals, et 69 décès au total ont été évités comparativement au traitement conventionnel.

### >>> Autres SU

Aucun effet clinique n'a été observé avec le glimépiride sur le PCI et aucune étude n'a montré d'effet clinique du gliclazide ou du glipizide sur le cœur. Une étude récente montre une diminution de la réponse vasculaire lors d'une ischémie induite de l'avant-bras chez des diabétiques de type 2 traités par glibenclamide par rapport au même groupe traité en crossover par gliclazide sans qu'aucune différence n'existe à l'état basal [27].

### >>> Traitement par SU et mortalité post-infarctus

Globalement, un traitement antérieur par SU n'est pas associé à une augmentation de la mortalité hospitalière après un IDM. Celle-ci semble même abaissée chez les sujets antérieurement traités par SU (10,2 % versus 16,9 %,  $p = 0,035$ ) dans une étude comprenant 487 patients diabétiques, parmi lesquels 215 étaient traités par SU à l'entrée [28].

## II CONCLUSION

Au total, il existe certainement une action de certains SU sur le cœur. Cependant, alors que l'accent est actuellement mis sur la "médecine fondée sur les preuves" ("evidence based medicine"), il paraît hasardeux d'extrapoler à l'Homme des données obtenues in vitro ou chez l'animal avec des doses dépassant souvent largement les doses thérapeutiques. Un seul des SU actuellement utilisé (le glibenclamide) a été étudié de façon extensive, mais avec des résultats parfois contradictoires d'un effet à l'autre ou même d'une étude à l'autre pour un même effet et aucune étude de grande ampleur de comparaison de différents SU n'a été réalisée.

En l'absence d'étude prospective randomisée comparant les SU entre eux, on ne peut pas les différencier en ce qui concerne leurs effets sur le risque cardiovasculaire. La recommandation d'utiliser tel SU plutôt que tel autre en raison de ses effets potentiels sur le cœur ne peut donc pas, actuellement, reposer sur des arguments scientifiques.

Pour diminuer le risque cardiovasculaire au cours du diabète, il paraît logique d'abaisser l'HbA1c en utilisant pour un patient donné le traitement le mieux adapté, le plus efficace et le mieux toléré, et bien sûr sans oublier de jouer sur tous les autres paramètres modifiables dans ce contexte (tabac, lipides, hypertension artérielle...).

### Bibliographie

1. MENSAH GA, MOKDAD AH, FORD E *et al.* Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin*, 2004; 22: 485-504.
2. DETOURNAY B, RACCAH D, CADILHAC M, ESCHWEGE E. Epidemiology and costs of diabetes treated with insulin in France. *Diabetes Metab*, 2005; 31: 2S1-2S18.
3. AFFSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Mars 2005. (<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/dysreco.pdf>)
4. WHALEY-CONNELL A, SOWERS JR. Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: recommendations of the Joint National Committee VII. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005; 34: 63-75.
5. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HAW *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405-12.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837-53.
7. MALMBERG K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*, 1997; 314: 1512-5.
8. MALMBERG K, RYDEN L, WEDEL H *et al.* DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005; 26: 650-61.
9. FORD ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1769-78.
10. GRANBERRY MC, FONSECA VA. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005; 5: 201-9.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998; 352: 854-65.
12. CHARBONNEL B, DORMANDY J, ERDMANN E *et al.* The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive). Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1647-53.
13. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ *et al.* PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1279-89.
14. RENDELL M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2004; 64: 1339-58.
15. GUILLAUSSEAU PJ. Hyperglycémie et hypoglycémies: risques vasculaires. *Real Cardiol*, 2005; 207: 39-42.
16. RIVELINE JP, DANCHIN N, LEDRU F *et al.* Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab*, 2003; 29: 207-22.
17. GAINES KL, HAMILTON S, BOYD AE. Characterisation of the sulfonylurea receptor on beta cell membranes. *J Biol Chem*, 1988; 263: 2589-92.
18. D'ALONZO AJ, DARBENZIO RB, HESS TA *et al.* Effect of potassium on the action of the KATP modulators cromakalim, pinacidil, or glibenclamide on arrhythmias in isolated perfused rat heart subjected to regional ischaemia. *Cardiovasc Res*, 1994; 28: 881-7.
19. BACZKO I, LEPRAN I, PAPP JG. KATP channel modulators increase survival rate during coronary occlusion-reperfusion in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol*, 1997; 324: 77-83.
20. VEGH A, PAPP JG, SZEKERES L, PARRATT JR. Are ATP sensitive potassium channels involved in the pronounced antiarrhythmic effects of preconditioning? *Cardiovasc Res*, 1993; 27: 638-43.
21. BALLAGI-PORDANY G, KOSZEGHY A, KOLTAI MZ *et al.* Divergent cardiac effects of the first and second generation hypoglycemic sulfonylurea compounds. *Diabetes Res Clin Pract*, 1990; 8: 109-14.
22. MOCANU MM, MADDOCK HL, BAXTER GF *et al.* Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*, 2001; 103: 3111-6.
23. SCOGNAMIGLIO R, AVOGARO A, VIGILI DE KREUTZENBERG S *et al.* Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002; 51: 808-12.
24. LEE TM, SU SF, CHOU TF *et al.* Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation*, 2002; 105: 334-40.
25. RANA JS, MUKAMAL KJ, NESTO RW *et al.* Effect of diabetes mellitus and its treatment on ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Diabet Med*, 2005; 22: 576-82.
26. TENTOLOURIS N, MATSAGURA M, PSALLAS M *et al.* Relationship between antidiabetic treatment with QT dispersion during acute coronary syndromes in type 2 diabetes: comparison between patients receiving sulfonylureas and insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005; 113: 298-301.
27. WASCHER TC, BOES U. Forearm vascular reactivity is differentially influenced by gliclazide and glibenclamide in chronically treated type 2 diabetic patients. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2005; 25: 40-6.
28. DANCHIN N, CHARPENTIER G, LEDRU F *et al.* 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: 143-9.