

虚血性心疾患発症に及ぼす 経口血糖降下剤の影響

宮崎 浩行 富澤 達

IRYO Vol. 61 No. 7 (458-465) 2007

要 旨

アデノシン3リン酸 (ATP) 感受性カリウムイオン (K_{ATP}) チャンネルは膵β細胞だけでなく心筋、平滑筋にも存在する。膵β細胞、心筋および平滑筋の K_{ATP} チャンネルは、それぞれ、インスリン分泌、虚血時の心筋保護および血管のトーン調節に関与している。スルホニルウレア受容体 (SUR) は K_{ATP} チャンネルのサブユニットとして存在しており、スルホニルウレア (SU) 剤により K_{ATP} チャンネルが閉鎖されると心筋保護機能および血管のトーン調節機能が低下することが予想される。そこで、各種血糖降下剤を常用量服用した時の膵β細胞、心筋ならびに平滑筋の SU 受容体結合占有率を薬物動態値および SU 受容体との親和性から算出し比較検討したところ、グリベンクラミドおよびグリメピリドは膵β細胞選択性があまり高くない、心筋への影響を否定できないことが示唆された。また、血糖降下剤による虚血性心疾患 (IHD) 発症に及ぼす影響を糖尿病患者110症例について調査したところ、IHD 非発症群よりも IHD 発症群に血糖降下剤の服用症例が多かったが有意差はなかった。

キーワード 経口血糖降下剤, 虚血性心疾患, アデノシン3リン酸感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネル, スルホニルウレア受容体, 受容体結合占有率

緒 言

SU 剤の添付文書には「心臓・血管系による死亡の危険性を増加させる」という使用上の注意が記載されているが、この根拠は university group diabetes program (UGDP 試験) に基づいている¹⁾。UGDP 試験の報告は正式に否定され、1998年欧州糖尿病学会においても SU 剤長期投与における心臓・血管系障害による死亡率の増加は否定された。その他、SU 剤投与群と他の糖尿病用薬投与群との間で死亡率に差はなかったとの報告も多い^{2,3)}。現在のところ、実験的にはグリベンクラミドによる心電図上の虚血

性変化、冠血流低下および組織の血流低下等は確認されているが、臨床的には急性心筋梗塞時の冠動脈形成術、冠動脈外科手術の場合を除き、SU 剤治療群における心血管障害死亡率増加は認められていない³⁾。しかしながら、UGDP 試験を支持する報告も少なくなく、治療群に死亡が多かったのはカルシウム濃度上昇にともなう不整脈や心筋障害の誘発作用によるのではないかという意見も根強く残っている⁴⁾。実際、SU 剤と作用機序を同一とするナテグリニドおよびミチグリニドには心筋梗塞の発作例がある^{5,6)}。

SU 受容体は ATP 感受性カリウムイオンチャネ

国立病院機構熊本医療センター 薬剤科

別刷請求先：宮崎浩行 国立病院機構熊本医療センター 薬剤科 〒860-0008 熊本県熊本市二の丸1-5

(平成18年11月20日受付, 平成18年12月15日受理)

Effect of Oral Hypoglycemic Agents on Occurrence of Ischemic Heart Disease

Hiroyuki Miyazaki and Tatsuru Tomisawa

Key Words: oral hypoglycemic agent, Ischemic Heart Disease (IHD), ATP sensitivity potassium (K_{ATP}) channel, sulfon-ylurea receptor, receptor occupancy

ル (K_{ATP} チャンネル) のサブユニットとして存在する。 K_{ATP} チャンネルは膵β細胞の他に心筋および血管平滑筋にも存在し、それぞれ心筋保護および血管の緊張に関係しているといわれている⁷⁾。したがって、SU 剤が受容体に結合することによりその機能が抑制されることが予想される。動物実験においてSU 剤による冠動脈の血流減少、心筋収縮力低下等の副作用が報告されているが⁸⁾、SU 剤の実験濃度が高いという実験条件の問題があることが指摘されている。SU 受容体に作用する各種経口血糖降下剤の膵β細胞に対する選択性は膵β細胞、心筋および平滑筋等のSU 受容体に対する親和性から評価できるが、各種経口血糖降下剤を常用量服用した時の各SU 受容体の結合占有率で評価するほうがより理解しやすい。そこで、各種経口血糖降下剤常用量服用時における膵β細胞、心筋および平滑筋のSU 受容体結合占有率を算出することにより各種経口血糖降下剤の心臓・血管系への作用の程度を比較検討した。

また、経口血糖降下剤により血糖をコントロールすれば動脈硬化を予防し狭心症および心筋梗塞等のIHDの危険性を低下させることができるが、SU 受容体に作用する経口血糖降下剤はIHD発症の危険性を否定できない。そこで、SU 受容体に作用する経口血糖降下剤がIHD発症に影響を及ぼしているかどうかを糖尿病診断時からIHD発症までを観察期間とし、経口血糖降下剤の服用の有無により検討した。さらに各種経口血糖降下剤の薬剤の種類によりIHD発症症例数に差があるかどうか検討し、薬剤の種類による心筋のSU 受容体占有率の差を考慮に入れて考察した。

方 法

1. SU 受容体結合占有率算出方法

SU 剤であるトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドおよびグリニド剤であるナテグリニドおよびミチグリニドについて、体重を60kgと仮定し、常用量服用時、定常状態における膵β細胞、心筋および平滑筋のSU 受容体結合占有率の平均値および最高値を澤田の方法⁹⁾に従い、式(1)–(3)より算出した。

受容体結合占有率を計算するために用いた平均常用量、薬物動態値^{5)6)9)–14)}および K_{ATP} チャンネル阻害定数^{15)–19)}を表1に示す。薬物動態値および阻害定

数は収集した文献の平均値を用いた。また、インサイドアウトパッチクランプ法により求められた阻害定数を受容体結合親和性定数とみなした。

$$\Phi = 100 \cdot C_f / (C_f + K_i) \dots\dots\dots(1)$$

$$C_{ss} = F \cdot D / CL \cdot \tau \dots\dots\dots(2)$$

$$C_f = C_{ss} \cdot f \text{ or } C_{max} \cdot f \dots\dots\dots(3)$$

Φ：受容体結合占有率

C_f ：血漿中非結合型薬物濃度

K_i ： K_{ATP} チャンネル阻害定数

C_{ss} ：常用量服用時の平均血漿中薬物濃度

F：吸収率 CL：全身クリアランス

τ：服用間隔

D：平均常用量

2. IHD 発症に及ぼす経口血糖降下剤の影響

1) 対象患者

平成14–15年に国立病院機構別府医療センターに糖尿病治療目的で入院し、薬剤管理指導を実施した110症例(男性48例、女性62例)を対象とした。対象患者の年齢は30–92歳(平均64.9±13.1歳)であった。心血管系疾患は狭心症28例、心筋梗塞12例であった。

2) 方 法

対象患者をIHD発症群と非発症群に分け、年齢、性別、罹病期間および心血管系疾患症例数等を調査し2群間で背景を比較した。

次に、糖尿病と診断されてから、狭心症および心筋梗塞のIHDの初回イベントまでを観察期間とし、イベント発生時の経口血糖降下剤服用の有無、年齢、性別、罹病期間、心血管系疾患症例数およびIHD発症時の血糖コントロール状態等の患者背景を調査し、経口血糖降下剤服用群と非服用群の症例数、血糖コントロール状態および患者背景を比較した。血糖コントロール状態はIHD発症時のグリコヘモグロビン(HbA_{1c})を指標とし日本糖尿病学会の評価に従った。他の危険因子である血清脂質値およびレニン活性等は調査しなかった。調査はカルテまたはオーダリングにて実施した。さらに、経口血糖降下剤服用症例について、各種経口血糖降下剤の服用量を調査し、服用時のIHD発症群と非発症群における服用量の差を比較するとともに、服用時IHD発症群内で薬剤による発症症例数の差があるかどうか比較検討した。

3) 統計解析

表1 経口血糖降下剤の平均常用量・薬物動態値・ K_{ATP} チャネル阻害定数

経口血糖降下剤	D (mg/day)	CL (mL/min/kg)	F	f	$C_{SS} \cdot f$ (nM)	K_{SUR1} (nM)	K_{SUR2A} (nM)	K_{SUR2B} (nM)	$\frac{K_{SUR2A}}{K_{SUR1}}$	$\frac{K_{SUR2B}}{K_{SUR1}}$
トルブタミド ^{9,10,15)}	750	0.13	0.8	0.06	1.19×10^4	5.4×10^3	1.7×10^6	—	315	—
グリベンクラミド ^{9,11,15,18)}	1.875	0.48	0.45	0.055	2.27	2.53	27	—	10.7	—
グリクラジド ^{9,12,16,18)}	80	0.25	1	0.06	687	353	8.0×10^5	—	2266	—
グリメピリド ^{13,17)}	2.5	47.8 (mL/min)	0.62	0.006	0.275	3.0	5.4	7.3	1.8	2.4
ナテグリニド ^{5,14,18)}	270	65歳未満 0.103 65歳以上 0.093 (L/hr/kg)	0.9	0.009	51.44	434	1.45×10^5	—	334	—
ミチグリニド ^{6,19)}	30	1.73	0.93	0.03	15.89	3.8	3.3×10^3	4.6×10^3	868	1211

D: 平均常用量 CL: 全身クリアランス F: 吸収率 f: 血清蛋白非結合率
 K_{SUR1} : 腺β細胞 K_{ATP} チャネル阻害定数 K_{SUR2A} : 心筋 K_{ATP} チャネル阻害定数
 K_{SUR2B} : 平滑筋 K_{ATP} チャネル阻害定数

表2 SU受容体平均結合占有率

経口血糖降下剤	SUR1Φ (%)	SUR2AΦ (%)	SUR2BΦ (%)	SUR1Φ SUR2AΦ	SUR1Φ SUR2BΦ
トルブタミド	68.7	0.7	—	98	—
グリベンクラミド	47.2	7.8	—	6.1	—
グリクラジド	66.1	0.086	—	769	—
グリメピリド	8.4	4.8	3.6	1.8	2.3
ナテグリニド	9.7	0.032	—	303	—
65歳未満	10.6	0.035	—	303	—
65歳以上	80.7	0.49	0.34	165	237

SUR1Φ: 腺β細胞SU受容体平均結合占有率 SUR2AΦ: 心筋SU受容体平均結合占有率
 SUR2BΦ: 平滑筋SU受容体平均結合占有率

表3 患者背景

	IHD 発症群	IHD 非発症群	全症例
症例数	33	77	110
年齢 [平均±標準偏差 (歳)] *	72.3±9.9	61.8±12.9	64.9±13.1
性別 (男/女)	15/18	33/44	48/62
罹病期間 (年) *	4.5±3.0	2.9±3.5	3.4±3.5
狭心症*	28	0	28
心筋梗塞*	12	0	12
高血圧*	29	46	75
高脂血症*	25	37	62
心不全*	9	8	17
不整脈*	7	13	20
肥大型心筋症	0	2	2
脳梗塞	17	27	44
閉塞性動脈硬化症	4	11	15
めまい症	0	1	1
心血管系の基礎疾患無し	2	15	17

*有意差有り (P<0.05)

年齢, 罹病期間, HbA_{1c} は 2 標本 t 検定, 服用量は Wilcoxon 順位和検定, 症例数は χ^2 検定 (症例数 5 以下の場合は Fisher の直接確立計算法) で比較し, 危険率 P<0.05 を有意差有りとした。

群と非発症群において性別には有意差がなかったが, 発症群は非発症群と比較し有意に年齢が高く罹病期間も長かった。心血管系の基礎疾患においては狭心症, 心筋梗塞, 高血圧, 高脂血症, 心不全, 不整脈の症例数が発症群に多く, 有意差がみられた(表3)。

結 果

1. 経口血糖降下剤常用量服用時の SU 受容体結合占有率

表2に経口血糖降下剤を常用量服用し定常状態に達した時の SU 受容体結合占有率の平均値を示す。

膵 β 細胞に選択性が低いグリベンクラミド, グリメピリド以外, 常用量服用時の心筋 SU 受容体結合占有率はきわめて低い値であったが, グリベンクラミドの心筋 SU 受容体結合占有率 (SUR 2 A Φ) は 7.8%, グリメピリドの膵 β 細胞 SU 受容体結合占有率 (SUR 1 Φ) は 8.4% となりほぼ同等な値であった。

2. 対象患者背景

対象患者である糖尿病患者 110 症例中 IHD 発症群は 33 症例, 非発症群は 77 症例であった。IHD 発症

3. IHD 発症症例における発症時の経口血糖降下剤服用状況

1) IHD 発症時の経口血糖降下剤服用状況

糖尿病診断から IHD 発症までの期間を観察期間とし, 経口血糖降下剤服用群で 0.0-20.0 年 (平均 4.2 ± 3.3 年), 非服用群で 2.2-28 年 (平均 3.2 ± 1.5 年) であった。両群間の観察期間に有意差はなかった。

IHD 発症時の経口血糖降下剤の服用状況を調査した結果, IHD 発症症例 23 例中経口血糖降下剤服用群は 14 例 (60.9%), 非服用群は 9 例 (39.1%) であり, 有意差は認められなかったが IHD 発症症例に経口血糖降下剤服用症例が多くみられた。経口血糖降下剤服用群と非服用群を比較したところ, 糖尿病診断から IHD 発症までの期間, 年齢, 性別および狭心症, 心筋梗塞, 高血圧等の心血管系基礎疾患症例数に有意差はなく 2 群間の患者背景に差はみ

表4 IHD発症症例の経口血糖降下剤服用状況および患者背景

	経口血糖降下剤服用群	経口血糖降下剤非服用群
症例数	14	9
年齢 [平均±標準偏差 (歳)]	70.1±10.7	67.0±7.5
性別 (男/女)	6/8	2/7
糖尿病診断からIHD発症までの期間 (年)	4.2±3.3	3.2±1.5
虚血性心疾患 (IHD)	14	9
狭心症	14	7
心筋梗塞	0	2
高血圧	14	8
高脂血症	12	8
心不全	3	2
不整脈	1	3
肥大型心筋症	0	0
脳梗塞	7	4
閉塞性動脈硬化症	3	1
めまい症	0	0
心血管系の基礎疾患無し	0	0
血糖コントロール		
血糖コントロール評価「可」以上	10	3
IHD発症時のHbA _{1c}	7.6±0.9	8.2±1.0

られなかった (表4)。

2) IHD発症時の血糖コントロール

IHD発症症例において発症時のHbA_{1c}を指標として評価したところ、その多くは血糖コントロール不良であった。コントロール評価「可」以上が経口血糖降下剤服用群10例、非服用群3例であり、HbA_{1c}は服用群で6.6-9.6% (平均7.6±0.9%)、非服用群で6.5-10.4% (平均8.2±0.9%)であった。有意差はなかったが、服用群が非服用群よりも血糖コントロールは良好であった (表4)。

3) IHD発症症例の各種経口血糖降下剤の服用量および発症症例数

IHD発症群14例中服用していた経口血糖降下剤はグリベンクラミド7例、グリメピリド6例およびグリクラジド1例であり心筋梗塞症例が報告されているナテグリニドは服用症例がなかった。IHD発症群および非発症群において各種経口血糖降下剤の

服用量を調査した結果、膵β細胞に対する選択性が低いグリベンクラミドおよびグリメピリドにおいてIHD発症群の服用量、発症症例数ともに多い傾向がみられたが有意差は認められなかった (表5)。

考 察

K_{ATP}チャネル阻害定数すなわちSU受容体に対する親和性から、膵β細胞に対する選択指数 (K_{iSUR2A}/K_{iSUR1}またはK_{iSUR2B}/K_{iSUR1})を比較するとグリベンクラミドおよびグリメピリドを除き各種経口血糖降下剤のそれは非常に高い。常用量服用時の膵β細胞、心筋および平滑筋のSU受容体平均結合占有率を算出し膵β細胞に対する選択指数 (SUR1Φ/SUR2AΦまたはSUR1Φ/SUR2BΦ)を比較しても同様な結果になるが、SU受容体結合に基づく選択指数は親和性に基づくそれよりも低い。したがって、選択性は受容体結合占有率に基づいて検討すべきである。計算の結果、常用量服用時の心筋SU受容体

表 5 IHD 発症群および非発症群の経口血糖降下剤服用量

経口血糖降下剤	IHD発症 (n=14)	IHD非発症	Wilcoxon順位和検定	服用全症例 (n=65*)
グリベンクラミド	6.1±2.6 (n=7)	4.3±2.1 (n=18)	N.S.	4.9±2.3 (n=25)
グリクラジド	40 (n=1)	68.9±21.3 (n=9)	—	66±22 (n=10)
グリメピリド	2.4±1.9 (n=6)	1.6±1.2 (n=19)	N.S.	1.8±1.5 (n=25)
ナテグリニド	(症例なし)	252±36 (n=5)	—	252±36 (n=5)

(平均±標準偏差mg)

*経口血糖降下剤服用症例は62例であるが、3症例に経口血糖降下剤の処方変更があったため、服用全症例数が65となっている。

結合占有率 (SUR 2 AΦ) はグリベンクラミドおよびグリメピリドを除き非常に低値であり影響はほとんどないと思われた。膵β細胞に対する選択性が低いグリメピリドの膵β細胞SU受容体結合占有率 (SUR 1 Φ) は8.4%, グリベンクラミドの心筋SU受容体結合占有率 (SUR 2 AΦ) は7.8%でほぼ同等な数値であり、心筋 K_{ATP} チャンネル抑制作用による心筋への影響が懸念された。実際、実験的にはグリベンクラミドによる心電図の虚血性変化、冠血流低下等が報告されている³⁾。

対象患者110症例中狭心症または心筋梗塞のIHDの発症群は33例、非発症群は77例であり、IHD発症群と非発症群において性別には有意差がなかったが、年齢、罹病年数および狭心症、心筋梗塞、高血圧、高脂血症、心不全、不整脈等の心血管系基礎疾患症例数に有意差がみられ、IHD発症群は非発症群と比較し心血管系の病状がより進行していることが示唆された (表3)。

糖尿病診断からIHD発症までの期間を観察期間としIHD発症時の経口血糖降下剤の服用状況を調査した結果、有意差は認められなかったがIHD発症症例に経口血糖降下剤服用症例が多くみられた。この調査において経口血糖降下剤服用群と非服用群を比較したところ糖尿病診断からIHD発症までの期間、年齢、性別および狭心症、心筋梗塞、高血圧等の心血管系基礎疾患症例数に有意差はなく、経口血糖降下剤服用群と非服用群の患者背景に差がないことを確認した。また、IHD発症時の血糖コントロール状態を発症時のHbA_{1c}を指標として評価したところ、その多くは血糖コントロール不良であった。しかしながら、有意差はなかったが、IHD発症症例数の多い経口血糖降下剤服用群が、コントロール評価「可」以上の症例数、HbA_{1c}において、非服用群よりわずかであるが血糖コントロール良好で

あった (表4)。

IHD発症時に服用していた経口血糖降下剤は、膵β細胞選択性が低いグリベンクラミドとグリメピリドの症例を合計すると14例中13例を占めたことと、経口血糖降下剤服用量に関しても有意差はなかったがグリベンクラミドおよびグリメピリドにおいてIHD発症群に服用量が多い傾向がみられたことは、心筋SU受容体結合占有率 (SUR 2 AΦ) の計算結果と一致した。ナテグリニドは心筋梗塞症例が報告されているが、今回の調査においてIHD発症時における服用症例はみられなかった (表5)。グリニド剤であるナテグリニドおよびミチグリニドはSU剤ではないが、SU受容体に結合してインスリン分泌作用をあらわす薬剤であり心筋梗塞発作例が報告されている。経口血糖降下剤の中でこのような心血管系副作用が報告されているのはこの2剤だけである。しかしながら、この2つの薬剤は膵β細胞に対する選択性が高く常用量服用時の心筋SU受容体結合占有率はきわめて低い。また、作用時間が短い経口血糖降下剤の中では最も安全性が高いと考えられる。したがって、この2つのグリニド剤に心筋梗塞の発作例が報告されていることはSU受容体結合占有率からは説明ができない。

現在、SU剤による心血管系への影響について、臨床使用においては否定的に結論されている。しかしながら、本研究において有意差は認められないがIHD発症群に経口血糖降下剤服用症例が多く、膵β細胞非選択性のグリベンクラミドおよびグリメピリドの服用症例および服用量が多いことが確認された。実験的には確認されているグリベンクラミドによる心電図の虚血性変化、冠血流低下等に加えて、これらの調査結果も心筋SU受容体結合占有率 (SUR 2 AΦ) の計算結果に矛盾しないことは、経口血糖降下剤の心血管系への影響を完全に否定できない知見

の一つであると思われる。

[文献]

- 1) University Group Diabetes Program. Diabetes 19 : 747-783, 1970
- 2) JJ Meier, S Deifuf, A Klamann et al : Influence of an Antidiabetic Treatment with Sulfonylurea Drugs on Long-Term Survival after Acute Myocardial Infarction in Patients with Type 2 Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 111 : 344-350, 2003
- 3) JJ Meier, B Gallwitz, WE Schmidt : Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? Heart 90 : 9-12, 2004
- 4) G Leibowitz, E Cerai : Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease : a mixed blessing? Diabetologia 39 : 503-514, 1996
- 5) 三共株式会社, ファステック錠インタビューフォーム. 1999
- 6) 武田薬品工業株式会社, グルファスト錠インタビューフォーム. 2004
- 7) 片山祐介, 倉智嘉久 : 心血管系の ATP 感受性 K⁺ チャンネルの機能, 制御, 薬理, 分子構造. 最新医学 54 : 410-418, 1999
- 8) 勝田洋輔, 江頭健輔, 竹下彰 : ATP 感受性 K チャンネルと冠循環調節. 治療学 30 : 453-456, 1996
- 9) 澤田康文, 杉浦宗敏, 伊藤清美ほか : 薬剤予測学入門. 薬事 34 : 603-612, 1992
- 10) アベンティスファーマ株式会社, ヘキストラスチン添付文書. 2004
- 11) アベンティスファーマ株式会社, ダオニール錠インタビューフォーム. 2004
- 12) 大日本製薬株式会社, グリミクロン錠インタビューフォーム. 2001
- 13) アベンティスファーマ株式会社, アマリール錠インタビューフォーム. 2000
- 14) 菊池方利, 湯川栄二, 浦江明憲ほか : 高齢者における AY4166 の薬物動態に関する検討. 薬理と臨床 7 : 833-841, 1997
- 15) Fiona M Gribble, Stephen J Tucker, Susumu Seino et al : Tissue specificity of sulfonylureas. Diabetes 47 : 1412-1418, 1998
- 16) FM Gribble, FM Ashcroft : Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K_{ATP} channels to gliclazide. Diabetologia 42 : 845-848, 1999
- 17) Dae-Kyu Song, Frances M Ashcroft : Glimpiride block of cloned β -cell, cardiac and smooth muscle K_{ATP} channels. Br J Pharmacol 133 : 193-199, 2001
- 18) Takao Ikenoue, Megumi Akiyosi, Shoji Fujitani et al : Hypoglycaemic and insulinotropic effects of a novel oral antidiabetic agent, (-)-N-(trans-4-isopropylcyclohexane-carbonyl)-D-Phenylalanine (A-4166). Br J Pharmacol 120 : 137-145, 1997
- 19) Frank Reimann, Peter Prokes, Frances M Ashcroft : Effect of mitglinide (S21403) on Kir6.2/SUR1, Kir6.2/SUR2A and Kir6.2/SUR2B types of ATP-sensitive potassium channel. Br J Pharmacol 132 : 1542-1548, 2001

Effect of Oral Hypoglycemic Agents on Occurrence of Ischemic Heart Disease

Hiroyuki Miyazaki and Tatsuru Tomisawa

ATP sensitivity potassium (K_{ATP}) channels exist in not only a pancreas β cell but also the cardiac muscle and the smooth muscle as well. The β cell, cardiac and smooth muscle types of K_{ATP} channels are involved in Insulin secretion, the cardiac muscle protection at myocardial ischemia and the vascular tone respectively. These sulfonylurea (SU) receptors exist as the subunits of the K_{ATP} channels and it is expected that the protection by the cardiac K_{ATP} channel and the tone regulation by the smooth muscle K_{ATP} channel decline at the closure by SU. Therefore SU receptor occupancy of the β cell, cardiac and smooth muscle was calculated by the pharmacokinetic parameters and the SU receptor affinity with the administration of the usual dose and compared variously with oral hypoglycemic agents to combine with SU receptors. The calculated SU receptor occupancy in the cardiac K_{ATP} channel by Glibenclamide and Glimepiride isn't very high. This result suggests that the effect of them on the cardiac muscle couldn't be denied completely.

Through investigating 110 diabetic cases to verify the effect of oral hypoglycemic agents occurrence of Ischemic Heart Disease (IHD), we found that the IHD group has more patients who have taken oral hypoglycemic agents compared to non-IHD group, however the difference was not very significant.