

## بررسی اثرات عروقی تجویز شش ماهه کلرپروپامید و گلی بن کلامید بر فعالیت انقباضی آئورت سینه ای موش صحرایی

### نر سالم

اساعیل ایزدیناه<sup>۱</sup>، قادر صالح نژاد<sup>۲</sup>، دکتر صلاح الدین احمدی<sup>۳</sup>، سیروس شهسواری<sup>۴</sup>

- دانشجوی دکترای فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ... (مؤلف مسؤول) eizadpanah2000@yahoo.com

- عضو هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

- استادیار فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

### چکیده

**زمیته و هدف:** دیابت شیرین از شایعترین بیماریهای آندوکرین است و شیوع آن روز به روز افزایش می‌یابد. بیماریهای قلب و عروق از عوامل اصلی ایجاد مرگ و میر در مبتلیان به دیابت به شمار می‌آیند. داروهای سولفونیل اوره به طور فراوان برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع II مصرف می‌شود. گزارشات ضد و نقیضی در مورد ایجاد عوارض قلبی-عروقی توسط این داروها وجود دارد و همچنین به تفاوت در ایجاد این عوارض بین داروهای نسل اول و نسل دوم هم اشاراتی شده است. در مطالعه حاضر اثرات عروقی کلرپروپامید (نسل اول) و گلی بن کلامید (نسل دوم) از ترکیبات سولفونیل اوره در موشهای صحرایی نر سالم مورد بررسی قرار گرفتند.

**روش بررسی:** موشهای صحرایی نر تحت درمان با داروهای فوق بعد شش ماه بصورت خوراکی قرار گرفتند و پاسخدهی حلقه‌های آئورت به استیل کولین، ایزو سورباید دی‌نیترات و فنیل افرین در دو گروه شاهد و مورد مطالعه، توسط آنالیز واریانس مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** تفاوت معنی‌داری در پاسخدهی حلقه‌های آئورت جزا به استیل کولین، ایزو سورباید دی‌نیترات و فنیل افرین در گروه‌های تحت درمان با کلرپروپامید، گلی بن کلامید و شاهد مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** داروهای سولفونیل اوره از طریق بلوك کانالهای پتاسیم حساس به ATP که علاوه بر سلوهای بتای پانکراس در قلب و عضله صاف جدار عروق نیز وجود دارند ممکن است تون عروقی را تحت تأثیر قرار دهند. با توجه به نتایج این مطالعه مصرف خوراکی طولانی مدت کلرپروپامید و گلی بن کلامید خاصیت انقباضی آئورت را تغییر نمی‌دهد. مطالعات بیشتر برای روشن شدن اثرات عروقی ترکیبات سولفونیل اوره مورد نیاز است.

**کلید واژه‌ها:** گلی بن کلامید، کلرپروپامید، اثرات عروقی، آئورت، موش صحرایی

وصول مقاله: ۸۵/۱/۱۷ اصلاح نهایی: ۸۵/۶/۱۹ پذیرش مقاله: ۸۵/۸/۹

اپیدمیک در جهان تبدیل گردد (۲). حدود ۹۰ درصد از

بیماران مبتلا به دیابت تیپ II و بقیه مبتلا به

دیابت تیپ I هستند (۳). داروهای سولفونیل اوره که

### مقدمه

در حال حاضر بیش از ۱۷۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از دیابت شیرین رنج می‌برند و این رقم در سال ۲۰۳۰ به بیش از دو برابر خواهد رسید (۱) و به نظر می‌رسد بزودی به یک بیماری

قدرت انقباضی آن نسبت داده‌اند (۱۱-۹). در بعضی از این مطالعات به تفاوت در ایجاد این عارضه جانبی (افزایش فشار خون) بین داروهای نسل اول و نسل دوم اشاره شده، بطوریکه نسل اول داروهای سولفونیل اوره را دارای عوارض قلبی-عروقی بیشتری معرفی کرده‌اند (۱۲).

Lasseter و Crass این نظریه که داروهای سولفونیل اوره فشار خون شریانی، قدرت انقباضی قلب و اتوماتیسیته فیرهای پورکنژ را زیاد می‌کنند نشان داده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که ایجاد عوارض قلبی-عروقی فقط تا حدودی با کنترل قند خون قابل پیشگیری است (۱۲,۱۳). چون باز شدن کانالهای پتاسیمی حساس به ATP بعنوان یک مکانیسم حفاظتی قلب در نظر گرفته می‌شود، بلوک این کانالها در سیستم قلبی عروقی ممکن است اثرات زیان‌آوری برای این سیستم به دنبال داشته باشد (۱۴).

فعالیت کانالهای پتاسیمی در ما هیچه صاف یک اثر عمده روی پتانسیل غشایی و تون عروقی دارد (۱۵).

همچنین مطالعات دیگری نشان داده‌اند که کنترل تون عروقی در دیابت توسط آندوتلیوم کاهش می‌یابد (۱۶). از آنجا که ترکیبات سولفونیل اوره مسدودکننده کانالهای پتاسیمی حساس به ATP هستند می‌توان انتظار داشت در تون عروقی تأثیر داشته باشند. بررسی عوارض قلبی-عروقی ترکیبات سولفونیل اوره به عنوان می‌تواند بر نگرش نسبت به این

بطور قراردادی به دو گروه نسل اول و نسل دوم تقسیم می‌شوند بطور فراوانی در درمان مبتلایان به دیابت تیپ II استفاده می‌گردد. اثرات داروهای سولفونیل اوره بوسیله باند شدن و بلوک کردن کانالهای پتاسیم حساس به شروع می‌شود و با تحریک ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس باعث کاهش قند خون می‌شوند (۴,۵). از زمانی که افزایش مرگ و میر به دلیل استفاده از تولبوتامید منتشر شد میزان استفاده از نسل اول داروهای سولفونیل اوره رو به کاهش گذاشت (۶). عوارض جانبی داروهای سولفونیل اوره نادر هستند و در حدود ۴٪ بیمارانی که داروهای نسل اول را دریافت می‌کنند رخ می‌دهد و با درصد کمی کمتر در بیمارانی که نسل دوم سولفونیل اوره را دریافت می‌کنند اتفاق می‌افتد (۴).

جادلاتی بر روی شواهد آزمایشگاهی (عمدتاً از مطالعات حیوانی) از عوارض جانبی بالقوه این داروها روی قلب وجود دارد ولی تعمیم این شواهد به حالات کلینیکی مشکل است (۷) و همچنین در مطالعه دیگری خاطر نشان شده است که کنترل دقیق قند خون بوسیله سولفونیل اوره یا انسولین خطر عوارض میکرواسکولار را کم می‌کند ولی بیماری ماکرواسکولار در دیابت تیپ II را کم نمی‌کند (۸). یکی از عوارض قلبی-عروقی داروهای سولفونیل اوره افزایش فشار خون شریانی است که بعضی مطالعات این عارضه را به تأثیر نامطلوب این داروها بر روی قلب و افزایش

راه دهان دریافت می‌کردند. در ضمن یک گروه شاهد (گروه C) که حلال کلرپروپامید و گلی بن کلامید (نرمال سالین) را دریافت می‌کردند در نظر گرفته شده بود که با گروه آزمایش مقایسه می‌شدند. دوز داروهای مذکور حداقل دوز روزانه در آدمی می‌باشد و تجویز دوز بالاتر از این مقدار برای درمان دیابت غیر وابسته به انسولین پیشنهاد نمی‌شود و اثر ضد دیابتی بیشتری هم ایجاد خواهد کرد (۱۷). بعد از سپری شدن مدت تجویز داروهای مزبور، موشهای با کلروفرم بیهوده (۱۸,۱۹) و سپس با قطع سرخرگ کاروتید کشته شدند. پس از باز کردن قفسه سینه، آئورت سینه ای جدا شده و بلافاصله در محلول کربس در دمای اطاق قرار گرفت. در داخل محلول کربس، آئورت بدقت از بافت‌های پیوندی اطراف پاک شد و سپس ۳-۴ به قطعاتی در حدود ۰۲ میلی‌متر تقسیم گردید. آنگاه حلقه‌های آئورت بدون اینکه به آندوتلیوم آسیبی برسد به کمک سیم پلاتینی L شکل از یک سر به قلاب شیشه‌ای و از سر دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک متصل و به حمام بافت (organ bath) حاوی محلول کربس ۳۷ درجه سانتیگراد که بطور مداوم با محلول ۰۲ و CO<sub>2</sub> حبابگیری می‌شد منتقل گردیدند. تانسیون استراحت (resting tension) اعمال شده برای آئورت یک گرم بود و به مدت ۶۰ دقیقه به بافت اجازه داده شد تا وضعیت ثابتی پیدا کند. محلول فیزیولوژیک داخل حمام بافت هم هر ۱۵ دقیقه تعویض می‌شد. کشش بافت توسط ترانس

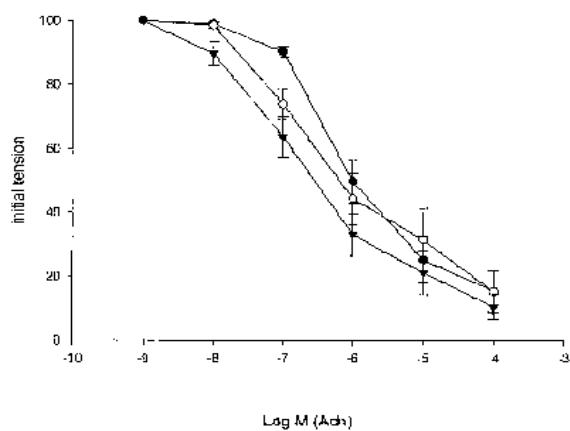
داروها تأثیر بگذارد، این داروها در دیابت غیر وابسته به انسولین بسیار پر مصرف هستند. در این مطالعه اثرات عروقی دو داروی سولفونیل اوره کلرپروپامید (از نسل اول) و گلیبنکلامید (از نسل دوم) بر روی آئورت موشهای صحرایی نر سالم بررسی و مقایسه گردید.

### روش بررسی

موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند عبارت بودند از: استیل کولین بروماید، فنیل افرین هیدروکلراید، ایزوسورباید دی نیترات، کلرپروپامید و گلی بن کلامید. غلظتهاي مورد استفاده از فنیل افرین در محلول کربس تهیه شد و غلظتهاي مورد استفاده از استیل کولین در نرمال سالین آماده گردید. برای تهیه بالاترین غلظت (۱۰۰ میکرومولار) از ایزوسورباید دی نیترات نیز این ماده پس از توزین به محلوت<sup>1</sup> DMSO و سالین نرمال به نسبت ۲ و ۳ (بترتیب) اضافه شد و غلظتهاي بعدی توسط نرمال سالین رقیق شد. ۲۱ رأس موش صحرایی نر از نژاد Sprague Dawley با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم به سه گروه هفت تایی A و B و C تقسیم شدند. حیوانات در محیط حیوانخانه از نظر دما، نور، دسترسی به آب و غذا و دیگر عوامل مداخله‌گر در شرایط یکسانی بودند. گروه A به مدت شش ماه کلرپروپامید، (با دوز mg/kg ۸) و گروه B گلی بن کلامید را با دوز mg/kg ۰/۰/۲۸۵ در روز از

1. Dimethylsulfoxid

که به یک گروه گلیبنکلامید و به گروه دیگر کلرپروپامید بودت شش ماه داده شده بود. حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت جزا در ابتدا توسط فنیل افرین با غلظت  $10^{-1}$  مولار منقبض شدند. برای ایجاد منحنی غلظت- پاسخ انقباض، پس از حصول حداقل انقباض، غلظتهاي بالا رونده استيلکولين ( $10^{-9}-10^{-4}$  مولار) بصورت تجمعی وارد حمام بافت شدند. اين مراحل برای دو گروه دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد و غودار غلظت- پاسخ برای استيلکولين (ACh) رسم گردید (نمودار ۱).



نمودار ۱: منحنی غلظت- پاسخ برای استيلکولين در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه قت تجویز شش ماهه کلرپروپامید (O) و گروه قت تجویز شش ماهه گلی بن کلامید (▲) و گروه شاهد (▼). نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است. اختلاف معناداری بین گروهها در غلظتهاي مختلف استيلکولين مشاهده نشد.

ب- اثرات متسع کننده ایزوسورباید دی نیترات بر روی آئورت دارای آندوتلیوم موش صحرایی که به یک گروه گلی بن کلامید و به گروه دیگر

دیوسر ایزومنتریک، برای ثبت به فیزیوگراف منتقل می‌گردید. برای مطالعه پاسخ ناشی از اثر متسع کننده‌های عروقی در همه حلقه‌ها یک پیش انقباض با فنیل افرین (یک میکرومولاو) معادل هشتاد درصد ماگزیم انقباض ممکن ایجاد شد. با شروع آزمایشها اتساع ناشی از استیلکولین و ایزوسورباید دی نیترات در آئورت جزای موشهای مورد آزمایش (گروههای آزمایش و کنترل) بررسی و منحنی غلظت- پاسخ رسم گردید. در مرحله بعد پاسخ انقباضی حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت به غلظتهاي بالا رونده فنیل افرین ( $10^{-9}-10^{-4}$  مولار) بصورت تجمعی در حمام بافت بررسی و غودار پاسخ-دوز مربوطه رسم گردید.

موشهای به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. در مورد فنیل افرین منحنی‌های غلظت- پاسخ، میانگین پاسخ (درصد کشش تولید شده) را بر حسب گرم در مقابل لگاریتم غلظت فنیل افرین نشان می‌دهد. سایر منحنی‌های غلظت- پاسخ، میانگین پاسخ (درصد کشش اولیه) را در مقابل لگاریتم غلظت مواد متسع کننده عروقی نشان می‌هد. نتایج بصورت میانگین خطای معیار بیان شده‌اند. برای محاسبات آماری و رسم نتایج از نرم افزار SPSS و Sigma Plot استفاده شد. جهت مقایسه گروههای شاهد و تجربی از آزمون آنالیز واریانس استفاده گردید.

### یافته‌ها

الف- اثرات متسع کننده استیلکولین بر روی آئورت دارای آندوتلیوم موش صحرایی

حمام بافت برحلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی اثر داده این مراحل برای دو گروه دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد و نودار غلظت- پاسخ برای فنیل افرین رسم گردید (نمودار ۳).

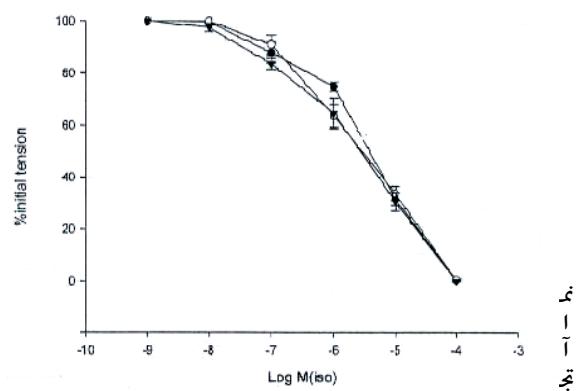
نمودار ۳: منحنی غلظت- پاسخ برای فنیل افرین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه تخت تجویز شش ماهه کلرپرپامید (۰) و گروه تخت تجویز شش ماهه گلی بن کلامید (۰) و گروه شاهد (▼). نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشنش ناشی از فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه غایبانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است. در این مورد هم اختلاف معنیداری بین گروههای مورد آزمایش در پاسخ به فنیل افرین مشاهده نشد.

### جث و نتیجه‌گیری

بیماریهای قلب و عروق یکی از عوامل اصلی ایجاد مرگ و میر در مبتلیان به دیابت به شمار می‌آیند (۲۱، ۲۰). یکی از عوارض مهم دیابت روی سیستم قلبی - عروقی آترواسکلروز عروق کرونر است (۲۳، ۲۲) که شایعترین علت مرگ و میر در دیابت تیپ II بوده (۲۴) و نقش قابل توجهی در مرگ و میر مبتلیان به تیپ I را نیز داراست (۲۵). در دیابت، ظرفیت آندوتلیوم عروقی برای سنتز عوامل واژودیلاتور کم می‌شود و سنتز عوامل تنگکننده عروقی و پروکوآگولانتها افزایش می‌یابد، سنتز NO کا هش یافته ولي سنتز اندوتلین و

کلرپرپامید بعدت شش ماه داده شده بود.

حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت جزا در ابتدا توسط فنیل افرین با غلظت  $10^{-6}$  مولار منقبض شدند. برای ایجاد منحنی غلظت- پاسخ ایزوسورباید دی نیترات، پس از حصول حد اکثر انقباض، غلظتهاي بالا رونده ایزوسورباید دی نیترات ( $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی وارد حمام بافت شدند این مراحل برای دو گروه دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد و نودار غلظت- پاسخ برای ایزوسورباید دی نیترات (ISDN) رسم گردید (نمودار ۲).



تجویز شش ماهه گلی بن کلامید (۰) و گروه شاهد (▼). نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشنش ناشی از فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه غایبانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است. همانطور که مشاهده می‌شود گلی بن کلامید و کلرپرپامید بر پاسخ دهی آئورت به ایزوسورباید بی‌اثر می‌باشند.

ج- اثرات منقبض کننده فنیل افرین بر روی آئورت دارای آندوتلیوم موش صحرایی که به یک گروه گلی بن کلامید و به گروه دیگر کلرپرپامید بعدت شش ماه داده شده بود. برای بررسی اثرات منقبض کننده فنیل افرین غلظتهاي بالا رونده این دارو ( $10^{-9}$  -  $10^{-10}$  مولار) بصورت تجمعی در

سام مورد مطالعه قرار گرفت و با گروه شاهد مقایسه شد.

نتایج حاصل از این آزمایشها نشان داد که در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی که توسط فنیل‌افرین منقبض شده بود در گروه‌های تحت تجویز شش ماهه گلی بن کلامید و کلرپروپامید پاسخ‌دهی به استیلکولین اختلاف معنیداری با شاهد نشان نداد ( $p < 0.05$ ). در مرحله بعد اثرات متسع‌کننده ایزوسورباید دی نیترات روی حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی سالم که بعدت شش ماه تحت تجویز کلرپروپامید و گلی بن کلامید قرار داشتند بررسی شد نتایج بدست آمده اختلاف معنیداری با گروه شاهد نشان نداد ( $p > 0.05$ ) و این مساله نشان می‌دهد در مدت شش ماه تجویز این داروها تغییری در عملکرد آندوتلیوم و پاسخ‌دهی عضله صاف به عوامل واژودیلاتور نیتراتی ایجاد نمی‌شود. در گروه تحت تجویز شش ماهه گلی بن کلامید و کلرپروپامید پاسخ انقباضی حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت به فنیل افرین اختلاف معنیداری با گروه شاهد نشان نداد ( $p > 0.05$ ) که این نتیجه هم عدم تغییر فعالیت انقباضی عضله صاف آئورت را تأیید می‌کند.

در مطالعه قبلی که موشها تحت تأثیر دو ماهه کلرپروپامید و گلی بن کلامید قرار گرفته بودند پاسخ‌دهی به فنیل افرین در گروه تحت تجویز کلرپروپامید بطور معنیداری کاکش یافته بود (۲۷) این مساله نشان می‌دهد که احتمالاً تأثیر

پروستاگلاندین‌های تنگکننده عروقی افزایش می‌یابد. همچنین مطالعات دیگری نشان داده‌اند که کنترل تون عروقی در دیابت توسط آندوتلیوم کاکش می‌یابد (۱۶). از آنجایی که شواهد ارتباط دهنده عوارض قلبی-عروقی با بالا بودن قند خون کافی نمی‌باشد لذا مطرح کردن هیپرگلیسمی بعنوان عامل اصلی مرگ و میر در افراد دیابتی مورد بحث می‌باشد (۲۶).

مطالعات نشان داده است که ایجاد عوارض قلبی-عروقی فقط تا حدودی با کنترل قند خون قابل پیشگیری است (۱۳).

بنابراین با مشاهده اینکه عوارض قلبی - عروقی در بیماران دیابتی علیرغم کنترل قند خون اتفاق می‌افتد، توجه حققین به این نکته جلب شده است که شاید داروهای مورد مصرف در دیابت تیپ II (که شایعتر از دیابت تیپ I می‌باشد) خود باعث ایجاد عوارض قلبی - عروقی می‌شوند و به هر حال یک معما می‌حل نشده اینست که آیا درمان با ترکیبات سولفونیل اوره با افزایش عوارض قلبی - عروقی همراه است یا نه؟ و آیا در این مورد تفاوتی بین داروهای نسل اول و دوم سولفونیل اوره وجود دارد یا خیر؟

برای یافتن پاسخ این سؤوال هر چند به طور محدود، در مطالعه حاضر دو داروی پر مصرف در کشورمان از خانواده سولفونیل اوره مورد بررسی قرار گرفتند. این داروها کلرپروپامید از نسل اول و گلی بن کلامید از نسل دوم بودند که تأثیر تجویز شش ماهه آنها بر آئورت موش صحرایی نر

جبران احتمالاً موقتی بوده و با طولانی کردن مدت تجویز، توانایی آندوتلیوم برای جبران افزایش تون عروقی تخلیل رفته و به شیوه فعلی خودش را نشان می‌دهد و اگر باز مدت استفاده از کلرپروپامید طولانی‌تر شود احتمال دارد پاسخدهی به استیل کولین کاهش پیدا کند. اگر واقعاً توسط این دارو تون عروقی افزایش پیدا کند و از طرفی می‌دانیم که در دیابت سنتز عامل تنگکننده عروقی افزایش پیدا می‌کند (۱۶) این دارو در کسانی که دیابت دارند می‌تواند مشکلات عروقی را تشدید کند. از طرفی بعلت نیمه عمر طولانی احتمال دارد از طریق تنظیم کاهشی کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP هم حفاظت در برابر ایسکمی در قلب را می‌تواند کاهش دهد. اما در مورد گلی بن کلامید در مطالعات مختلف انجام شده توسط ما در یک ماه، دو ماه و شش ماه اختلاف معنی‌داری در پاسخدهی به مواد منقبض‌کننده و منبسط‌کننده عروقی مشاهده نشد و در بعضی مطالعات به اثرات مفید این دارو هم اشاراتی شده است (۳۱).

### نتیجه‌گیری

در کل با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات گذشته به نظر می‌رسد گلی بن کلامید نسبت به کلرپروپامید از عوارض قلبی- عروقی کمتری برخوردار باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان می‌باشد که

کلرپروپامید وابسته به زمان باشد چون در مدت یکماه تجویز این دارو تأثیر خاصی دیده نشد، در تجویز دو ماهه اختلاف معنی‌داری ایجاد کرد و در تجویز شش ماهه دوباره اختلاف معنی‌دار نبود. داروهای سولفونیل اوره از طریق بلوك کانالهای پتاسیم حساس به ATP اثر خود را اعمال می‌کنند و این کانالهای پتاسیمی حساس به ATP علاوه بر سلوهای بتایی پانکراس در قلب، در عضله اسکلتی و عضله صاف جدار عروق نیز وجود دارند (۲۸). فعالیت کانالهای پتاسیمی در ماهیچه صاف یک اثر عمده روی پتانسیل غشایی و تون عروقی دارد (۱۵). نقش کانالهای پتاسیمی حساس به ATP در تنظیم تون عروقی در پاسخ به عوامل تغییر دهنده تون بسیار مهم است، بطوري که مشخص شده است که واژودیلاتورهای هیپرپلاریزه کننده روی کانال پتاسیمی حساس به ATP اثر می‌کنند (۲۹) و ممکن است فعال شدن کانالهای پتاسیمی حساس به ATP بوسیله داروها و نروپیتیدها یک مکانیسم عمده هیپرپلاریزاسیون غشاء و اتساع عروقی باشد (۳۰). چون ترکیبات سولفونیل هستند می‌توان انتظار داشت که در تون عروقی تأثیر داشته باشند و در مطالعه قبلی چون کلرپروپامید پاسخدهی به فنیل‌افرین را تغییر داده بود احتمال دارد حداقل بخشی از این تغییر از طریق تأثیر بر تون عروقی اتفاق افتاده باشد که بطور جبرانی ظرفیت پاسخدهی آندوتلیوم به استیل کولین را افزایش داده بود اما این

بدینوسیله از آن معاونت محترم تشرک و قدردانی به عمل می‌آید.

## References

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
- Bonow RO, Gheorghiade M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004; 8; 116 Suppl 5A: 2S-10S.
- Goldman L, Bennett JC, Cecil R. *Cecil textbook of medicine* 21st Ed. Philadelphia: Saunders, 2002. P. 1263-1264.
- Hordman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 10th ed New York, Mc Graw-Hill, 2001. P. 1701-1704.
- Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*, 8th ed, New York: Mc Graw-Hill, 2001. P. 723-727.
- Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med* 2004; 47(4): 564-74.
- Harrower AD. Comparative tolerability of sulfonylureas in diabetes mellitus. *Drug Saf* 2000; 22(4): 313-20.
- Anonymous. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
- Crass MF, Spaheimer RG, Ston DB & Brown RJ. Tolbutamide-induced inotropic responses in the perfused working heart: effects of albumin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;142: 861-866.
- Pogatsa G & Dubescz E. The direct effect of hypoglycemic sulfonylureas on myocardial contractile force and arterial blood pressure. *Diabetologia* 1977; 13: 515-519.
- Ballagi-Pordány G, Kőszeghy A, Kolfai M Zs, Aranyi Z & Pogasta G. Divergent cardiac effects of the first and second generation hypoglycemic sulfonylureas compounds. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 8: 109-114.
- Ballagi Pordány G, Kolfai M. ZS, Aranyi Z & Pogasta G. Direct effct of hypoglycemic sulfonyluteas on the cardiovascular system of dogs. *Diabetes Res. Clin Pract-* 1991;11: 47-52.
- Hayoz D, Ziegler T, Brunner HR, and Ruiz J. Diabetes mellitus and vascular lesions. *Metabolism* 1998; 47: 12, 16-19.
- Smits P, Bijlstra PJ, Russel FGM, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulfonylurea derivatives. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1996; 31 suppl: S55-S59.
- Taguchi H, Heistad DD, Chu Y, Rios CD, Ooboshi H. and Farasi FM. Vascular expression of inducible nitric oxide synthase is associated with activation of  $Ca^{++}$  dependent  $K^{+}$  channels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996; 279(3): 1514-1519.
- Pston L. Endothelial control of vascular tone in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: S113-S114.
- Parfitt. K. *Martindale, The complete Drug references*. 32nd ed, pharmaceutical Press, p. 319.
- Oriowo MA. Different atypical beta-adrenoceptors mediate isoprenaline-induced relaxation in vascular and non-vascular smooth muscle. *Life Sci* 1995; 56, PL: 269-75.
- Bernard F, Jouqey S & Hamon G. Study of the vasodilating activity of salbutamol on dog coronary arteries. Unexpected effects of methylene blue. *Pharmacology* 1991; 42: 246-51.
- Casiglia E, Zanette G, Mazza A, Donadon V, Donada C, Pizzoli A and et al. Cardiovascular mortality in non- insulin- dependent diabetes mellitus. A controlled study among 683 diabetics and 683 age- and sex- matched normal subjects. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(7): 677-84.
- Palumbo F, Bianchi C, Miccoli R, Del Prato S. Hyperglycemia and cardiovascular risk. *Acta Diabetol* 2003; 40(suppl2): S362-9.
- Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C, Fratino P. Silent coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: the role of lipoprotein(a), homocysteine and apo(a) polymorphism. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1(1):5.

23. Gordon PA. Effects of diabetes on the vascular system: current research evidence and best practice recommendations. *J Vasc Nurs* 2004; 22(1): 2-11; quiz 12-3.
24. Gavin JR, Peterson K, Warren-Boulton E. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes: a message from the National Diabetes Education Program. *Am Fam Physician* 2003; 68(8): 1569-79.
25. Garber AJ. Cardiovascular complications of diabetes: prevention and management. *Clin Cornerstone* 2003; 5(2): 22-37.
26. Giugliano D, Ceriello A, and Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19(3): 257-267.
۲۷. شفیعی معصومه، ایزدپناه اسماعیل، محمودیان مسعود، همایونفر همایون. مقایسه تأثیر گلی بن کلامید و کلر پروپامید بر فعالیت انقباضی آئورت سینه‌ای موش صحرایی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، تابستان ۱۳۸۱، سال ششم شماره ۴ (پی در پی ۲۴) صفحات ۱-۷.
28. Loeffler C & Quast U. Pharmacological characterization of the sulfonylurea receptor in isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 120(3): 476-80.
29. Eggermont JA, Vrolix M, Raemaekers K, Wuytack F & Casteels R.  $\text{Ca}^{2+}$ -transport ATPases of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1988; 62: 266-78.
30. Nelson MT, Patlak JB, Worley JF & Standen NB. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am Physiol Soci* 1990; 259: C3-C18.
31. Kilic N, Malhatun E, Elmali E & Altan N. An investigation into the effect of sulfonylurea glyburide on glutathione peroxidase activity in streptozotocin-induced diabetic Rat Muscle Tissue. *Gen Pharmacol*. 1998; 30(3): 399-401.