

## مقدمه

بیماری دیابت شیرین یک گستره جهانی دارد و شیوع آن بخصوص در کشورهای صنعتی رو به افزایش است (۵-۱) و بنظر می‌رسد بزودی به یک بیماری اپیدمی در جهان تبدیل گردد (۶). تخمین زده می‌شود شیوع بیماری از ۲/۸٪ در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴٪ در سال ۲۰۳۰ برسد. 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 (۴).

داروهای سولفونیل اوره از سال ۱۹۵۰ بعنوان داروهای اصلی برای کنترل هیپرگلیسمی در بیماران دارای دیابت تیپ II که قند خون آنها صرفاً توسط رژیم غذایی کنترل نمی‌شود استفاده می‌گردند (۷). از زمانی که افزایش مرگ به دلیل استفاده از تولبوتامید منتشر شد میزان استفاده از نسل اول داروهای سولفونیل اوره رو به کاهش گذاشت (۸). در حدود ۴٪ از بیمارانی که داروهای نسل اول را دریافت می‌کنند و درصد کمی کمتر در بیمارانی که نسل دوم سولفونیل اوره را دریافت می‌کنند عوارض جانبی گزارش شده است (۹). در ایران از بین داروهای سولفونیل اوره، گلی بن کلامید بیشترین مصرف را دارد. این دارو از طریق مسدود کردن کانالهای پتاسیم حساس به ATP اثر فارماکولوژیک خود را اعمال می‌کند و باعث افزایش آزاد شدن انسولین از پانکراس و افزایش تاثیر انسولین روی کبد و بافت خارج کبدی می‌شود (۱۰). گلی بن کلامید مصرف محیطی گلوکز را بالا می‌برد و نیز یک عامل آنتی اکسیدان است (۱۱). داروهای سولفونیل اوره اتوماتیسته فیبرهای پورکنز را زیاد

می‌کنند (۱۲). بنظر می‌رسد که گلی بن کلامید بر خلاف داروهای نسل اول باعث بالا بردن فشار خون شریانی و قدرت انقباضی قلب نمی‌شود (۱۳). گلی بن کلامید پاسخ وازودیلاتوری به آدنوزین و استیل کولین و پیتید فعال عروقی روده ای (VIP) را مهار می‌کند (۱۴) و در غلظت درمانی قادر به بلوک کانالهای پتاسیمی حساس به ATP بوده، پاسخ به اثر وازودیلاتوری دیازوکساید را کم ولی بر پاسخ وازودیلاتوری به سدیم نیتروپروساید تأثیر ندارد (۱۵). گزارش شده است که در حداکثر دوز انسانی تزریقی گلی بن کلامید به مدت دو ماه تأثیری بر روی فعالیت انقباضی آئورت موش صحرایی ندارد (۱۶). از آنجایی که پاسخ عضلات صاف عروق به فاکتورهای شل کننده عروقی نقش مهمی در حفاظت قلب و مقابله با ایسکمی دارد در مطالعه حاضر گلی بن کلامید به مدت یک ماه و با دوز ۵mg/kg در روز به صورت داخل صفاقی به موشهای صحرایی تزریقی و پاسخ اتساعی حلقه‌های مجرای آئورتی دارای آندوتلیوم و فاقد آندوتلیوم به ترتیب به استیل کولین و ایزو سورباید دی نترات و نیز پاسخ انقباضی حلقه‌های مجرای آئورتی فاقد آندوتلیوم به فنیل افرین بررسی گردید.

## مواد و روشها

### الف- مواد

موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند عبارت بودند از: استیل کولین بروماید، فنیل افرین هیدروکلراید، ایزو سورباید دی نترات و گلی بن کلامید. غلظتهای مورد استفاده از فنیل افرین و استیل کولین بترتیب در محلولهای کربس

(resting tension) اعمال شده برای آنورت 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 ترانسدیوسر ایزومتریک، برای ثبت به فیزیوگراف منتقل می‌گردید.

ب- در یک سری دیگر از آزمایش‌ها با استفاده از یک میله فلزی باریک و سایش آرام سطح داخلی حلقه‌های آنورت به مدت ۶۰ ثانیه، آندوتلیوم به روش مکانیکی برداشته شد (۱۹) و مراحل بالا تکرار شد. برای حصول اطمینان از تخریب آندوتلیوم از استیل کولین ۱۰ میکرومولار استفاده شد.

برای مطالعه پاسخ ناشی از اثر متسع‌کننده‌های عروقی در همه حلقه‌ها یک پیش انقباض با فنیل افرین (یک میکرو مولار) معادل هشتاد درصد ماکزیمم انقباض ممکن ایجاد شد.

با شروع آزمایش‌ها اتساع ناشی از استیل کولین و ایزوسورباید دی نترات در آنورت مجزای موش‌های صحرائی نر (گروه‌های آزمایش و کنترل) بررسی و منحنی غلظت- پاسخ رسم گردید. در مرحله بعد پاسخ انقباضی حلقه‌های بدون آندوتلیوم آنورت به غلظت‌های بالا رونده فنیل افرین ( $10^{-4}$  -  $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی در حمام بافت بررسی و نمودار پاسخ- دوز مربوطه رسم گردید.

ج- روش‌های آماری نمونه‌گیری بصورت تصادفی و ساده انجام شد. منحنی‌های غلظت پاسخ فنیل افرین، میانگین پاسخ (در صد کشش تولید شده) را بر حسب گرم در مقابل لگاریتم غلظت فنیل افرین نشان می‌دهد. سایر منحنی‌های غلظت پاسخ میانگین پاسخ (در صد کشش اولیه) را در مقابل لگاریتم غلظت مواد متسع‌کننده عروقی نشان می‌دهند. نتایج بصورت میانگین  $\pm$  خطای

و نرمال سالین آماده گردیدند. برای تهیه بالاترین غلظت (۱۰۰ میکرومولار) از ایزوسورباید دی نترات این ماده پس از توزین به مخلوط دی متیل سولفو کساید (DMSO) و نرمال سالین به ترتیب به نسبت ۲ و ۳ اضافه شد. برای بدست آوردن دیگر غلظتها محلول فوق توسط نرمال سالین رقیق شد. برای حل کردن گلی بن کلامید از توئین ۸۰ استفاده شد.

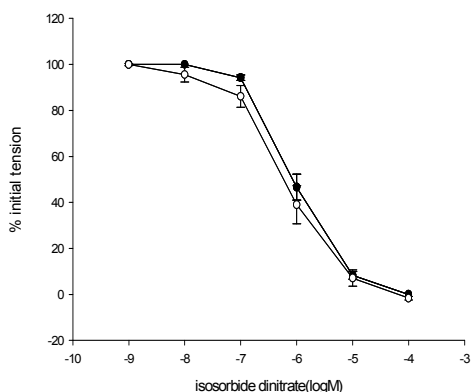
ب- روش کار تجویز گلی بن کلامید به حیوانات مورد آزمایش چهارده عدد موش صحرائی نر از نژاد Sprague Dawley با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم به دو گروه هفت تایی A و B تقسیم شدند.

در گروه A به مدت یک ماه تزریق داخل صفاقی گلی بن کلامید با دوز ۵ mg/kg در روز و در گروه B به عنوان گروه شاهد به مدت یک ماه تزریق داخل صفاقی نرمال سالین (حلال گلی بن کلامید) انجام شد.

در پایان دوره آزمایش موشها با کلروفرم بیهوش (۱۷, ۱۸) و با قطع سرخرگ کاروتید کشته شدند. پس از باز کردن قفسه سینه، آنورت سینه‌ای جدا شده و بلافاصله در محلول کربس در دمای اتاق قرار گرفت. در داخل محلول کربس، آنورت بدقت از بافت‌های پیوندی اطراف جدا شد و سپس به قطعاتی در حدود ۴-۳ میلی متر تقسیم گردید و به ترتیب زیر عمل شد.

الف- در یک سری از آزمایش‌ها بدون اینکه به آندوتلیوم آسیبی برسد حلقه‌های آنورت به کمک سیم پلاتینی L شکل از یک سر به قلاب شیشه‌ای و از سر دیگر به ترانسدیوسر ایزومتریک متصل و به حمام بافت (organ bath) حاوی محلول کربس ۳۷ درجه سانتیگراد که بطور مداوم با مخلوط  $O_2$  و  $CO_2$  جابجایی می‌شد منتقل شدند. تانسین استراحت

ب- اثر متسع کننده ایزوسورباید دی نیترات بر روی حلقه‌های آئورت فاقد آندوتلیوم  
 حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت مجزا در ابتدا توسط فنیل افرین با غلظت  $10^{-6}$  مولار منقبض شدند. برای ایجاد منحنی غلظت- پاسخ ایزوسورباید دی نیترات، پس از حصول حداکثر انقباض، غلظت‌های بالا رونده ایزوسورباید دی نیترات ( $10^{-4}$  تا  $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی وارد حمام بافت شد و این مراحل برای گروه‌های دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد و نمودار غلظت- پاسخ برای ایزوسورباید دی نیترات رسم گردید (نمودار ۲).



نمودار ۲- منحنی غلظت - پاسخ برای ایزوسورباید دی نیترات در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز یک 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.

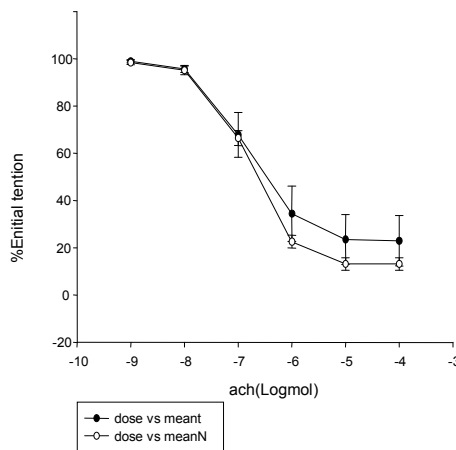
ج- اثر منقبض کننده فنیل افرین بر روی حلقه‌های آئورت فاقد آندوتلیوم

برای بررسی اثرات منقبض کننده فنیل افرین غلظت‌های بالا رونده این دارو ( $10^{-4}$  -  $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی در حمام بافت بر حلقه‌های

معیار بیان شده است. برای محاسبات آماری و رسم نمودارها از نرم افزار Sigma Plot استفاده شد. جهت مقایسه گروه شاهد و مورد از آزمون تی تست استفاده گردید.

## یافته‌ها

الف- اثر متسع کننده استیل کولین بر روی حلقه‌های آئورت دارای آندوتلیوم  
 حلقه‌های آئورت دارای آندوتلیوم در ابتدا توسط فنیل افرین با غلظت  $10^{-6}$  مولار منقبض شدند (این غلظت حدود ۸۰٪ حداکثر انقباض را ایجاد می‌کند). برای ایجاد منحنی غلظت- پاسخ استیل کولین، پس از حصول حداکثر انقباض، غلظت‌های بالا رونده استیل کولین ( $10^{-4}$  -  $10^{-9}$  مولار) بصورت تجمعی وارد حمام بافت شد و این مراحل برای گروه‌های تحت معالجه و شاهد عیناً انجام و نمودار غلظت- پاسخ رسم گردید (نمودار

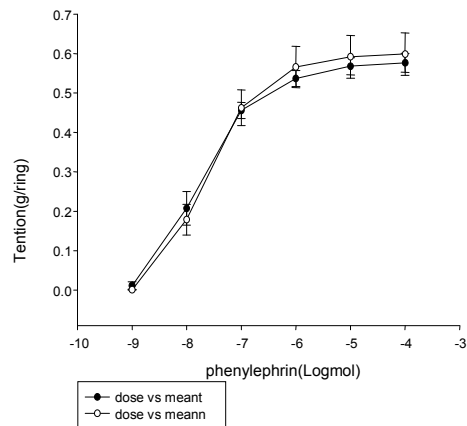


نمودار ۱- منحنی غلظت - پاسخ برای استیل کولین در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز یک ماهه گلی بن کلامید (●) و گروه شاهد (○). نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین  $\pm$  خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است.

نشان داده است که عوارض قلبی- عروقی ناشی از دیابت فقط تا حدودی با کنترل قند خون قابل پیشگیری است (۲۷). مشاهده عوارض قلبی- عروقی در بیماران دارای دیابت تیپ II علی رغم کنترل قند خون ممکن است ناشی از عوارض قلبی- عروقی خود این داروها باشد. با توجه به مصرف بالای گلی بن کلامید در ایران به منظور کنترل قند خون در افراد دارای دیابت نوع دو، این مطالعه به منظور پی بردن به تاثیر احتمالی گلی بن کلامید بر پاسخدهی آئورت به عوامل متسع کننده عروقی طراحی گردید. در این تحقیق پاسخ حلقه‌های آئورت مجزای موش صحرایی نر سفید سالم حیواناتی که به مدت یک ماه گلی بن کلامید با دوز ۵mg/kg در روز بصورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند به استیل کولین و ایزوسورباید دی نترات بررسی و با گروه شاهد مقایسه شد.

منحنی غلظت - پاسخ برای استیل کولین (نمودار ۱) در حلقه‌های دارای آندوتلیوم آئورت و ایزوسورباید دی نترات (نمودار ۲) در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز یک ماهه گلی بن کلامید و شاهد نشان می‌دهد تجویز این دارو در دوز ۵mg/kg در روز که بسیار بالاتر از ماکزیمم دوز انسانی داروی گلی بن کلامید است (۲۰mg/day) تغییری در پاسخ اتساعی وابسته و غیر وابسته به آندوتلیوم آئورت ایجاد نمی‌کند. منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل افرین (نمودار ۳) در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت نیز نشان می‌دهد بین گروههای آزمایش و شاهد تفاوت معنی داری مشاهده نمی‌شود. مشتقات سولفونیل اوره مانند گلی بن کلامید و تولبوتامید مانع از باز شدن کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP در انواع بافتها از جمله سلولهای عضله صاف

بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی اثر داده شدند و این مراحل برای گروههای دارو گرفته و شاهد عیناً انجام شد و نمودار غلظت- پاسخ برای فنیل افرین رسم گردید (نمودار ۳).



نمودار ۳- منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل افرین در حلقه‌های بدون آندوتلیوم آئورت موش صحرایی در گروه تحت تجویز یک ماهه گلی بن کلامید (●) و گروه شاهد (○). نتایج به صورت کشش ایجاد شده بر حسب g/ring ناشی از غلظت‌های تجمعی فنیل افرین بیان شده‌اند. هر نقطه نمایانگر میانگین ± خطای معیار حاصل از ۷ آزمایش است.

## بحث

بیماریهای قلب و عروق از عوامل اصلی ایجاد مرگ و میر در افراد مبتلا به دیابت به شمار می‌آیند (۲۰, ۲۱). یکی از عوارض مهم دیابت روی سیستم قلبی- عروقی آترواسکلروز عروق کرونر است (۲۲, ۲۳) که شایعترین علت مرگ و میر در افراد دارای دیابت تیپ II بوده (۲۴) و نیز نقش قابل توجهی در مرگ و میر مبتلایان به دیابت تیپ I دارد (۲۵). با توجه به شواهد ناکافی در مورد ارتباط عوارض قلبی- عروقی با بالا بودن قند خون مطرح کردن هیپر گلیسمی بعنوان عامل اصلی مرگ و میر در افراد دیابتی مورد بحث است (۲۶). مطالعات

عروقی و سلولهای میوکارد می‌شوند و چون باز شدن این کانالها و هیپرپلاریزاسیون حاصل و عدم ورود کلسیم 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. اطلاعات بدست آمده دال بر این است که درمان ترکیبی با گلی‌بن‌کلامید و متفورمین در معالجه افراد با دیابت نوع دوم بخصوص در افراد دارای بیماری عروق کرونر باعث بالا رفتن ریسک شده و باید از آن احتراز نمود (۲۸،۲۹). مطالعات انسانی روی این نظریه شروع شده است و نتایج اولیه روی عمل متقابل و مهم گلی‌بن‌کلامید و کانالهای حساس به ATP در سیستم قلبی - عروقی در غلظت‌های مناسب کلینیکی متمرکز شده‌اند (۳۰). داروهای سولفونیل اوره بر خلاف انسولین به نظر می‌رسد که قادر به مهار سیستم فیبرینولیتیک باشند که خود این مساله هم می‌تواند در بیماران دچار ترمبوز عروق کرونر مسأله انفارکتوس میوکارد و آسیبهای ناشی از آن را بدتر کند (۳۱).

نتایج آزمایشها در بررسی حاضر نشان می‌دهد که تجویز یک ماهه گلی‌بن‌کلامید با دوز بالا تغییری به نفع ایجاد تغییرات فعالیت انقباضی در بستر عروقی مورد آزمایش ایجاد نمی‌کند و بر این اساس و با توجه به دوز بالای گلی‌بن‌کلامید مورد استفاده در این آزمایش و عدم تغییر در پاسخدهی آنورت و نیز بر اساس یافته‌های قبلی (۱۶) استفاده کوتاه مدت از گلی‌بن‌کلامید برای کنترل قند خون در اشخاص دارای دیابت حاد ممکن است منجر به افزایش مشکلات عروقی نگردد. اگر چه نتایج این مطالعه به نفع استفاده از گلی‌بن‌کلامید برای کنترل قند خون در اشخاص دارای دیابت است با توجه به طول زمان استفاده از گلی‌بن‌کلامید در این مطالعه و نیز با توجه به اینکه بررسی فوق در حیوانات سالم انجام شده است به منظور بررسی بیشتر در مورد عوارض جانبی داروهای سولفونیل اوره در بیماران دیابتی، ایجاد مدل تجربی دیابت و کنترل قند خون حیوانات دیابتی توسط گلی‌بن‌کلامید و بررسی پاسخ عروق به عوامل موثر عروقی در این شرایط پیشنهاد می‌گردد.

**References:**

1. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults: WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993, 16: 157-177.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998, 21:1414-1431.
3. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997, 14 (Suppl. 5):S1-S85.
4. 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.
5. Winer N, Sowers JR Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004, 44(4):397-405.
6. Bonow RO, Gheorghide M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004, 8;116 Suppl 5A:2S-10S.
7. Duhault J, Lavielle R. History and evolution of the concept of oral therapy in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14 Suppl 2:S9-13.
8. Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med*. 2004 Autumn;47(4):564-74.
9. Hordman J.G. ; Limbord, L. E. Goodman & Gilman's The pharmacological basic of therapeutics, 10th ed, New York, Mc Graw-Hill,2001.p1701-1704.
10. Atalay, T.; Altan, N.; Ongun, C.O. & Alagol, H. Effect of the sulfonylurea glyburide on glycogen synthesis in alloxan-induced diabetic rat hepatocytes. *Gen Pharmac* 1994, 25(7): 1435-1437.
11. 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 Pharmac* 1998, 30(3): 399-401.
12. Ballgi Pordancy,G., Kolfai, M.ZS.,Aranyi,Z& Pogatsa,G. Direct effect of hypoglycemic sulfonylureas on the cardiovascular system of dogs. *Diabetes Res Clin Pract*, 11: 47-52.
13. Pogatsa,G.&Dubescz,E. The direct effect of hypoglycemic sulfonylureas on myocardial contractile force and arterial blood pressure. *Diabetologia* 1977,13: 515-519.
14. Smits, P. Bijlstra,P.J., Russel, F. G. M., Lutterman, J. A., Thien, T. (1996). Cardiovascular effects of sulfonylurea derivatives. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1996, 31 suppl: S55-S59.
15. Bijlstra,P.J., Lutterman,J.A., Russel-FG;Thien T; Smits-P. (1996).Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* 1996, 39(9):1083-90.

۱۶. شفیعی معصومه، ایزدپناه اسماعیل، محمودیان مسعود، همایونفر همایون. مقایسه تاثیر گلی‌بن‌کلامید و کلروپروپامید بر فعالیت انقباض آنورت سینه‌ای موش صحرائی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، تابستان ۱۳۸۱، سال ششم شماره ۴ (پی در پی ۲۴) صفحات ۷-۱.

17. 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.
18. Oriowo, M.A.. Different atypical beta-adrenoceptors mediate isoprenaline-induced relaxation in vascular and non-vascular smooth muscle. *Life Sci* 1995, 56, PL: 269-75.
19. Byrne, N.G. & Large, W.A. (1988). Membrane ionic mechanisms activated by noradrenaline in cells isolated from the rabbit portal vein. *J physiol* 1988, 404: 557-73.
20. Casiglia E, Zanette G, Mazza A, Donadon V, Donada C, Pizziol A, Tikhonoff V, Palatini P, Pessina AC. 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.
21. Palumbo F, Bianchi C, Miccoli R, Del Prato S. Hyperglycaemia and cardiovascular risk. *Acta Diabetol* 2003, 40 (Suppl 2): S362-9.
22. 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):1569-74.
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.(13H)
27. Hayoz, D.; Ziegler, T.; Brunner, H.R. and Ruiz, J. (1998). Diabetes mellitus and vascular lesions. *Metabolism* 1998, 47 (12): 16-19.
28. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease. A Cardiologic Standpoint. *Herz* 2004, 29(3): 290-8.
29. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA, Crottogini AJ. Glibenclamide effects on reperfusion-induced malignant arrhythmias and left ventricular mechanical recovery from stunning in conscious sheep. *Cardiovasc Res* 2001, 50(3):474-85.
30. Smits, P. Bijlstra, P.J., Russel, F. G. M., Lutterman, J. A., Thien, T. Cardiovascular effects of sulfonylurea derivatives. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1996, 31 suppl: S55-S59.
31. Heine, R.J. Role of Sulfonylurea in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; Part II-“The cons”. *Horm Metab Res* 1996, 28: 522-526.

## The Effect of Intraperitoneal Injection of High Dose of Glibenclamide in The Rats on The Vascular Response of Isolated Aortic Rings to Acetylcholine, Isosorbide Dinitrate and Phenyl Ephrine

Izadpanah E., M.Sc.<sup>1</sup>, Ahmadi S., Ph.D.<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus is the most important metabolic disorder and its prevalence is increasing. There are contradictory reports about the cardiovascular side effects of sulfonylureas which are used for treating diabetes mellitus. The objective of this study was to observe the vascular effects of Glibenclamide, a second generation of sulfonylurea in rats.

**Material & Methods:** Male rats were injected intraperitoneally in a dose of 5mg/kg body weight for one month. Animals were killed at the end of study and the response of isolated aortic rings to phenylephrine; Acetylcholine and Isosorbide dinitrate was studied.

**Results:** There was no significant difference between the responses of aortic rings of treated and control rats to acetylcholine, Isosorbide dinitrate and phenyl ephrine

**Conclusion:** Intraperitoneal injection of 5mg/kg body weight glibenclamide for one month did not make any changes in the contractile properties of isolated aortic rings. Since glibenclamide acts through closing ATP dependent potassium channels and closing these channels during myocardial Ischemia in patients with coronary artery disease can bring major problems. Further studies are needed to make sure that glibenclamide do not change the contractile properties of vascular smooth muscles.

**Key words:** glibenclamide, aortic ring, diabetes mellitus, contraction

1. Master of Physiology, Kurdistan University of Medical Sciences, Tohid Hospital, Sanandaj, Corresponding Author.  
2. Assistant Professor in Physiology, Kurdistan University of Medical Sciences.