ORIGINAL ARTICLE

Effect of Gliclazide on Serum Endocan Levels, Oxidative Stress, and Aortic Histopathological Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Kian Saeedi [1]

Sevda Shayesteh [2]

[1] Pharm.D, Student Research Committee, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

(ReceivedAugust 8, 2026; Accepted October 13, 2026)

Abstract

Background and purpose: Diabetes mellitus can lead to cardiovascular complications through mechanisms involving oxidative stress, inflammation, and vascular injury. Endocan, a biomarker associated with endothelial injury, may be useful for assessing diabetes-associated vascular changes. This study aimed to investigate the effects of gliclazide on serum endocan levels, oxidative stress, inflammation, and aortic histopathological changes in diabetic rats.

Materials and methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats weighing 250-300 g were randomly allocated to four groups: a control group, a diabetic group, and two diabetic groups treated with gliclazide at doses of 5 and 10 mg/kg, respectively. Diabetes was induced by an intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg/kg). Fasting blood glucose, superoxide dismutase (SOD) activity, reduced glutathione (GSH) levels, C-reactive protein (CRP) levels, and serum endocan levels were measured. Aortic tissue was also examined histopathologically.

Results: Diabetes significantly increased serum endocan levels and aortic injury scores while decreasing SOD activity and GSH levels. Gliclazide significantly reduced fasting blood glucose levels and increased SOD activity at both doses. GSH levels increased significantly, while serum endocan levels and aortic injury scores decreased significantly, only in the group receiving gliclazide at 10 mg/kg. Changes in CRP levels were not statistically significant.

Conclusion: Gliclazide, particularly at a dose of 10 mg/kg, was associated with reduced serum endocan levels and less severe aortic histopathological injury, as well as improvements in some oxidative stress indices in diabetic rats. As direct measures of endothelial function were not assessed, these findings do not establish that gliclazide improves endothelial function. Further studies are needed to investigate the underlying mechanisms and determine the relevance of these findings to humans.

Keywords: diabetes mellitus, gliclazide, endocan, oxidative stress, endothelial injury, aorta

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 27-38 (Persian).

Corresponding Author: Sevda Shayesteh - Faculty of Pharmacy, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran (Email: Sevdashayesteh@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه آبان سال ۱۴۰۵ (۳۸-۲۷)

اثر گلیکلازید بر اندوکان سرم، استرس اکسیداتیو و آسیب هیستوپاتولوژیک آئورت در رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین

کیان سعیدی[۱]
سودا شایسته [۲]

چکیده

سابقه و هدف: دیابت ملیتوس از طریق استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب عروقی موجب بروز عوارض قلبی عروقی می‌شود. اندوکان، به‌عنوان یک بیومارکر مرتبط با آسیب اندوتلیال، ممکن است در ارزیابی تغییرات عروقی ناشی از دیابت اهمیت داشته باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر گلیکلازید بر اندوکان سرم، استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب هیستوپاتولوژیک آئورت در رت‌های دیابتی، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر رت نر ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل، دیابتی و دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القا شد. قند خون ناشتا، فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، سطوح گلوتاتیون احیا شده (GSH)، پروتئین واکنشگر C (CRP) و اندوکان سرم اندازه‌گیری و بافت آئورت از نظر هیستوپاتولوژیک بررسی شد.

یافته‌ها: دیابت موجب افزایش معنی‌دار اندوکان سرم و نمرات آسیب آئورت و کاهش فعالیت SOD و سطوح GSH شد. گلیکلازید در هر دو دوز، قند خون ناشتا را به‌طور معنی‌داری کاهش و فعالیت SOD را افزایش داد. افزایش معنی‌دار GSHو کاهش معنی‌دار اندوکان سرم و نمرات آسیب آئورت فقط در گروه دریافت کننده دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. تغییرات CRP از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

استنتاج: گلیکلازید، به‌ویژه در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، با کاهش اندوکان سرم و آسیب هیستوپاتولوژیک آئورت و بهبود برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در رت‌های دیابتی همراه است. از آنجا که شاخص‌های مستقیم عملکرد اندوتلیال ارزیابی نشدند، این یافته‌ها به‌تنهایی بهبود عملکرد اندوتلیال را اثبات نمی‌کنند. مطالعات بیش‌تر برای بررسی مکانیسم‌های دخیل و قابلیت تعمیم نتایج به انسان ضروری است.

واژه های کلیدی: دیابت ملیتوس، گلیکلازید، اندوکان، استرس اکسیداتیو، آسیب اندوتلیال، آئورت

مولف مسئول: سودا شایسته-البرز، کرج، عظیمیه، بلوار ولی عصر، دانشکده داروسازی علوم پزشکی البرز **Email:** Sevdashayesteh@gmail.com

۱. دکترای حرفه ای داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲. استادیار، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۵/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۵/۲۴ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۷/۲۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک مزمن در جهان است که با افزایش پایدار غلظت گلوکز خون ناشی از نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن یا هر دو مشخص می‌شود(۱). اگر چه کنترل قند خون نقش اساسی در کاهش عوارض دیابت دارد، بخش قابل توجهی از مرگ‌ومیر و ناتوانی ناشی از این بیماری به عوارض عروقی آن مربوط است. این عوارض به دو دسته میکرورواسکولار، شامل رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی، و ماکرورواسکولار، شامل بیماری‌های قلبی‌عروقی، بیماری عروق محیطی و سکته مغزی تقسیم می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که آسیب و تغییرات عملکردی اندوتلیوم در پاتوژنز عوارض عروقی دیابت نقش دارند(۲، ۳).

هایپرگلایسمی مزمن از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، فعال شدن مسیرهای التهابی و تغییر در عملکرد سلول‌های اندوتلیال، زمینه را برای آسیب عروقی فراهم می‌کند(۶ - ۴). در این شرایط، تغییر در بیان مولکول‌های چسبندگی، سایتوکاین‌ها و سایر میانجی‌های التهابی توسط سلول‌های اندوتلیال می‌تواند در پیشرفت عوارض عروقی دیابت نقش داشته باشد(۷).

اندوکان (Endocan) یا (Endothelial Cell-Specific Molecule-1) یک پروتئوگلیکان محلول مشتق از سلول‌های اندوتلیال است که بیان آن تحت تأثیر محرک‌های التهابی و فاکتورهای آنژیوژنیک، به‌ویژه فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، افزایش می‌یابد(۸). این مولکول در فرآیندهایی نظیر التهاب، چسبندگی و مهاجرت لکوسیت‌ها، بازآرایی عروقی و آنژیوژنز نقش دارد و به‌عنوان شاخصی مرتبط با فعال شدن یا آسیب اندوتلیوم مورد توجه قرار گرفته است(۹). مطالعات اخیر افزایش غلظت اندوکان را در بیماری‌هایی مانند دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، سپسیس، بیماری‌های التهابی مزمن و برخی بدخیمی‌ها گزارش کرده‌اند(۱۲ - ۱۰). همچنین، افزایش سطح اندوکان با شدت آسیب اندوتلیال و برخی عوارض عروقی در بیماران دیابتی ارتباط داشته است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اندوکان می‌تواند بازتابی از تغییرات عروقی و التهابی مرتبط با دیابت باشد؛ با این حال، نقش آن در ارزیابی پاسخ به درمان‌های ضد دیابتی همچنان نیازمند بررسی است(۱۳).

گلیکلازید یکی از داروهای نسل دوم سولفونیل‌اوره است که به‌طور گسترده در درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. اثر اصلی این دارو از طریق افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس اعمال می‌شود. علاوه بر اثر کاهنده قند خون، شواهد تجربی نشان داده‌اند که گلیکلازید می‌تواند بر فرآیندهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و آسیب عروقی نیز اثر بگذارد(۱۴). از نظر پاتوفیزیولوژیک، این اثرات می‌توانند اهمیت داشته باشند، زیرا استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از هایپرگلایسمی از عوامل مهم در فعال شدن و آسیب سلول‌های اندوتلیال و ایجاد تغییرات ساختاری در دیواره عروق هستند(۱۵). بنابراین، تعدیل این فرآیندها توسط گلیکلازید می‌تواند به‌طور بالقوه با تغییر در شاخص‌های مرتبط با وضعیت اندوتلیوم، از جمله اندوکان، همراه باشد.

برخی شواهد همچنین نشان داده‌اند که گلیکلازید می‌تواند بر مسیرهای مرتبط با VEGF و PI3K/Akt اثر بگذارد؛ مسیرهایی که در تنظیم فرآیندهای عروقی و بیان اندوکان نیز نقش دارند(۱۶، ۱۷). بر این اساس، ممکن است اثرات گلیکلازید بر محیط اکسیداتیو و التهابی و مسیرهای تنظیم کننده عروقی، با کاهش تحریک یا آسیب اندوتلیال و در نتیجه تغییر سطح اندوکان همراه باشد. با این حال، این ارتباط تاکنون به‌طور مشخص در شرایط دیابتی بررسی نشده است.

از سوی دیگر، آسیب عروقی ناشی از دیابت می‌تواند علاوه بر تغییرات اندوتلیال، با تغییرات ساختاری در دیواره عروق بزرگ، از جمله آئورت، همراه باشد. بنابراین، بررسی همزمان سطح سرمی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

اندوکان به‌عنوان یک شاخص گردش کننده مرتبط با آسیب اندوتلیال و تغییرات هیستوپاتولوژیک آئورت می‌تواند ارتباط احتمالی میان تغییرات اندوتلیالی و پیامدهای ساختاری آسیب عروقی را مورد بررسی قرار دهد. در این چارچوب، مشخص نیست که آیا تغییر سطح اندوکان در پاسخ به گلیکلازید با کاهش آسیب ساختاری آئورت نیز همراه است یا خیر، همراه نیست.

با وجود شواهد موجود درباره اثرات گلیکلازید بر فرآیندهای اکسیداتیو و عروقی و همچنین گزارش افزایش اندوکان در دیابت، شواهد مشخصی درباره تأثیر گلیکلازید بر سطح اندوکان در شرایط دیابتی و ارتباط احتمالی این تغییر با آسیب ساختاری آئورت محدود است. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر گلیکلازید بر سطح سرمی اندوکان، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییرات هیستوپاتولوژیک آئورت در رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین انجام شد. به‌طور مشخص، این مطالعه بررسی می‌کند که آیا درمان با گلیکلازید با تغییر در سطح اندوکان و همزمانی آن با تغییرات اکسیداتیو و آسیب هیستوپاتولوژیک آئورت همراه است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع آزمایشگاهی و مداخله‌ای بود و با هدف بررسی اثر گلیکلازید بر سطح سرمی اندوکان، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییرات هیستوپاتولوژیک آئورت در رت‌های مبتلا به دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین انجام شد. پروتکل پژوهش پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی البرز (کد IR.ABZUMS.AEC.1402.014) و مطابق دستورالعمل‌های مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی اجرا گردید و تمامی اقدامات لازم برای کاهش درد و رنج حیوانات به عمل آمد. در این مطالعه، ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از حیوان‌خانه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی البرز تهیه و پس از یک هفته سازگاری با شرایط استاندارد نگهداری (دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰–۶۰ درصد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد)، به‌صورت تصادفی در چهار گروه هشت‌تایی شامل گروه کنترل، گروه دیابتی، گروه دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند(۱۸، ۱۹).

القای هایپرگلایسمی و تیمار حیوانات

برای القای هایپرگلایسمی، استرپتوزوتوسین (Streptozotocin, Sigma-Aldrich, USA) بلافاصله قبل از مصرف در بافر سیترات ۰/۱ مولار با pH برابر ۴/۵ حل شد و با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. این دوز بر اساس پروتکل‌های پیشین برای ایجاد هایپرگلایسمی پایدار و قابل تکرار و بررسی تغییرات اکسیداتیو و عروقی مرتبط با دیابت در رت‌ها انتخاب شد(۲۰). حیوانات گروه کنترل حجم مشابهی از بافر سیترات دریافت کردند. ۷۲ ساعت پس از تزریق، قند خون ناشتا از ورید دمی با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Roche Diagnostics, Germany) Accu-Chek Performa اندازه گیری شد. حیواناتی که قند خون ناشتا بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند، به عنوان رت دیابتی وارد مطالعه شدند. گلیکلازید (عبیدی، ایران) از همان روز تایید دیابت آغاز و هر روز به صورت سوسپانسیون تهیه شده در آب مقطر و از طریق گاواژ خوراکی، به مدت ۱۴ روز، با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای گروه‌های درمانی تجویز شد. برای تهیه سوسپانسیون، مقدار مورد نیاز گلیکلازید در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر پخش شده و به مدت ۱۰ ثانیه vortex شد.گروه‌های کنترل و دیابتی نیز در همین مدت حجم مشابهی از نرمال سالین از طریق گاواژ دریافت کردند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

جمع‌آوری نمونه‌ها

در پایان دوره درمان، حیوانات پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با تزریق داخل صفاقی کتامین(۱۰۰ mg/kg) و زایلازین(۱۰ mg/kg) بیهوش شدند. سپس خون‌گیری از قلب انجام شد. نمونه‌های خون در لوله‌های فاقد ضد انعقاد جمع‌آوری و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شدند. پس از سانتریفیوژ در ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه، سرم جدا شده و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از خون‌گیری، آئورت سینه‌ای با دقت خارج شد. بخشی از نمونه جهت بررسی‌های هیستوپاتولوژیک در محلول فرمالین بافر ۱۰ درصد تثبیت و بخش دیگر در صورت نیاز جهت مطالعات تکمیلی نگهداری شد.

اندازه‌گیری پارامترهای شیمیایی

سطح سرمی اندوکان با استفاده از کیت اختصاصی (Elabscience, China; Cat. No. E-EL-M3106) RatEndocanELISA Kit و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه ELISA Reader قرائت و غلظت اندوکان بر اساس منحنی استاندارد محاسبه شد(۲۱).

غلظت سرمی CRP با استفاده از (Abcam, UK; Cat. No. ab256398) Rat CRP ELISA Kit بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. نتایج بر اساس منحنی استاندارد استخراج و به صورت ng/mL گزارش شدند(۲۲).

فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز با استفاده از کیت (Kiazist, Iran; Cat. No. KSOD96) Kiazist SOD Assay Kit اندازه‌گیری شد. اساس آزمون بر پایه توانایی آنزیم در مهار تولید رادیکال سوپراکسید و کاهش تشکیل فورمازان بوده و نتایج مطابق دستورالعمل کیت محاسبه گردید(۲۳).

غلظت گلوتاتیون احیا شده سرم با استفاده از کیت Kiazist Total (Kiazist, Iran; Cat. No. KTHI96) GlutathioneAssay Kit و بر اساس روش رنگ‌سنجی اندازه‌گیری شد. نتایج بر اساس جذب نوری نمونه‌ها و منحنی استاندارد محاسبه و گزارش گردید(۲۴).

بررسی بافت شناسی آئورت

پس از پایان دوره درمان و خون‌گیری، آئورت سینه‌ای جدا و در فرمالین بافر ۱۰ درصد تثبیت شد. پس از آماده‌سازی بافت شامل آبگیری، شفاف‌سازی و قالب‌گیری پارافینی، مقاطع ۵ میکرومتری تهیه و با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) بررسی شدند. ارزیابی میکروسکوپی توسط پاتولوژیست متخصص به‌صورت کور (blinded evaluation) انجام شد و حداقل سه مقطع مستقل از هر نمونه در میدان‌های دید تصادفی بررسی گردید. بررسی در بزرگنمایی ×۱۰ جهت ارزیابی معماری کلی دیواره آئورت شامل لایه‌های اینتیما، مدیا و ادونتیا، ضخامت دیواره و تغییرات ساختاری، و در بزرگنمایی ×۴۰ جهت بررسی تغییرات سلولی شامل نفوذ سلول‌های التهابی، ادم بین‌بافتی، تغییرات سلول‌های عضلانی صاف، دژنراسیون و آسیب فیبرهای الاستیک انجام شد. شدت آسیب بافتی بر اساس سیستم امتیازدهی چهار درجه‌ای شامل نمره صفر (بدون آسیب)، نمره ۱ (آسیب خفیف، کم‌تر از ۳۰ درصد ناحیه درگیر)، نمره ۲ (آسیب متوسط، ۳۰ تا ۶۰ درصد ناحیه درگیر) و نمره ۳ (آسیب شدید، بیش از ۶۰ درصد ناحیه درگیر) ارزیابی و امتیاز نهایی هر نمونه بر اساس مجموع نمرات محاسبه شد(۲۵).

روش تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های حاصل از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism version 8 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) گزارش شدند. برای مقایسه میانگین

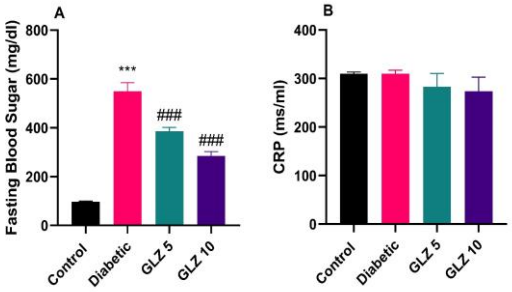
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

متغیرها بین گروه‌های مختلف از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukeyاستفاده شد. مقدار P <۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها

اثر گلیکلازید بر قند خون ناشتا (FBS)

همان‌گونه که در تصویر شماره ۱، A مشاهده می‌شود، القای دیابت با استرپتوزوتوسین موجب افزایش معنی‌دار قند خون ناشتا در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل شد (P <۰/۰۰۱). تجویز گلیکلازید با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب کاهش معنی‌دار قند خون در مقایسه با گروه دیابتی گردید (P <۰/۰۰۱). اگر چه کاهش قند خون در گروه دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیش‌تر بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (P >۰/۰۵).



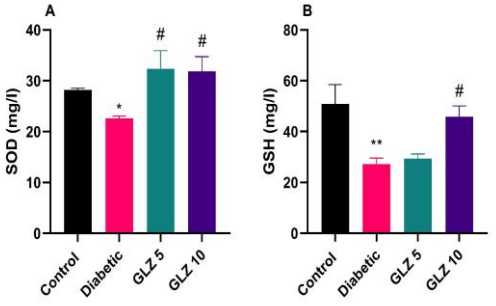
تصویر شماره ۱: اثر گلیکلازید بر قند خون ناشتا و سطح سرمی پروتئین واکنشگر C در رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین، A: قند خون ناشتا (FBS)، B: سطح سرمی پروتئین واکنشگر (CRP) C در گروه‌های کنترل، دیابتی، دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (n=8) در هر گروه ارائه شده‌اند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. ***P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل؛ ***P<0.001 در مقایسه با گروه دیابتی

اثر گلیکلازید بر سطح CRP

بر اساس تصویر شماره ۱، B، سطح سرمی CRP در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت، اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین تجویز گلیکلازید در هر دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش نسبی سطح CRP در مقایسه با گروه دیابتی شد، ولی این کاهش نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود.

اثر گلیکلازید بر سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD)

مطابق تصویر شماره ۲، A، سطح SOD در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (P <۰/۰۵) که بیانگر افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت است. درمان با گلیکلازید در هر دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنی‌دار سطحSOD نسبت به گروه دیابتی شد(P <۰/۰۵). با این حال، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو دوز درمانی مشاهده نشد.



تصویر شماره ۲: اثر گلیکلازید بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی سرم در رت‌های دیابتی القاشده با استرپتوزوتوسین، A، فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، B: سطح گلوتاتیون سرم در گروه‌های کنترل، دیابتی، دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (n=8) در هر گروه ارائه شده‌اند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. *P<0.05, **P<0.01 در مقایسه با گروه کنترل؛ #P<0.05 در مقایسه با گروه دیابتی

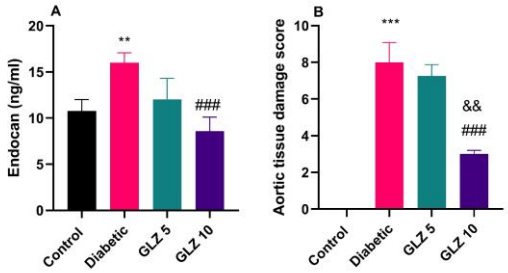
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

اثر گلیکلازید بر سطح گلوتاتیون احیا شده (GSH)

همان‌طور که در شکل شماره ۲، B نشان داده شده است، سطح GSH در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت(P <۰/۰۱).تجویز گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری در سطح GSH ایجاد نکرد، اما درمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنی‌دار GSH در مقایسه با گروه دیابتی شد(P <۰/۰۵).

اثر گلیکلازید بر سطح سرمی اندوکان

مطابق تصویر شماره ۳، A، سطح سرمی اندوکان در گروه دیابتی در مقایسه با گروه *کنترل* به‌طور معنی‌داری افزایش یافت(P <۰/۰۱). تجویز گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری در سطح اندوکان ایجاد نکرد، اما درمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار سطح اندوکان در مقایسه با گروه دیابتی شد (P <۰/۰۰۱).



تصویر شماره ۳: اثر گلیکلازید بر سطح سرمی اندوکان و نمره آسیب هیستوپاتولوژیک آئورت در رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین، A: سطح سرمی اندوکان، B: نمره آسیب هیستوپاتولوژیک آئورت در گروه‌های کنترل، دیابتی، دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دیابتی دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (n=8) در هر گروه ارائه شده‌اند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. ,**P<0.01 ***P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل؛ ***P<0.001 در مقایسه با گروه دیابتی و &&P<0.01 در مقایسه با گلیکلازید۵ میلی گرم بر کیلوگرم

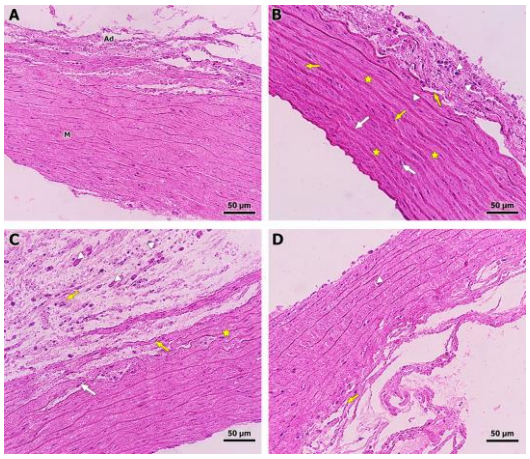
اثر گلیکلازید بر آسیب بافتی آئورت

بر اساس نتایج ارائه شده در تصویر شماره ۳، B، امتیاز آسیب بافتی آئورت در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت(P <۰/۰۰۱) درمان با گلیکلازید در دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش نسبی امتیاز آسیب شد، اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مقابل، تجویز گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب کاهش معنی‌دار امتیاز آسیب بافتی آئورت در مقایسه با گروه دیابتی گردید(P <۰/۰۰۱). همچنین بین دو گروه دریافت کننده گلیکلازید اختلاف معنی‌داری مشاهده شد، به‌گونه‌ای که گروه دریافت کننده دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آسیب بافتی کم‌تری نسبت به گروه دریافت کننده دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نشان داد (P <۰/۰۱)

بررسی تغییرات بافتی آئورت با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) انجام شد. مطابق تصویر شماره ۴، A، در گروه کنترل، ساختار طبیعی دیواره آئورت شامل لایه‌های اینتیما، مدیا و ادونتیا کاملاً حفظ شده بود و هیچ‌گونه شواهدی از ادم، التهاب یا تغییرات دژنراتیو مشاهده نشد. در مقابل مطابق تصویر شماره ۴، B، در گروه دیابتی، تغییرات پاتولوژیک بارزی شامل گسترش فضای بین‌بافتی، نفوذ سلول‌های التهابی، بی‌نظمی لایه مدیا، آسیب ساختار دیواره و تغییرات دژنراتیو سلول‌های عضلانی صاف مشاهده گردید. همانطور که در تصویر شماره ۴، C مشاهده می شود، در گروه دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، شدت آسیب‌های بافتی نسبت به گروه دیابتی کاهش یافته بود، به‌طوری که ادم، التهاب و اختلالات ساختاری خفیف‌تر بوده و معماری کلی دیواره تا حد زیادی حفظ شده بود. در گروه دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بهبود بیش‌تری در ساختار آئورت مشاهده شد؛ به‌گونه‌ای که التهاب و ادم به حداقل رسیده، آرایش لایه مدیا تا حد زیادی طبیعی بود و آسیب‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

ساختاری نسبت به گروه دیابتی به‌طور محسوسی کاهش یافته بود (تصویر شماره ۴، D).



تصویر شماره ٤: تصاویر نماینده هیستوپاتولوژی آئورت در گروه‌های مختلف آزمایشی پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E)، A: گروه کنترل با ساختار طبیعی دیواره آئورت، B: گروه دیابتی، C: گروه دریافت کننده گلیکلازید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، D: گروه دریافت‌کننده گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. پیکان: ادم بین‌بافتی، سرپیکان: سلول‌های التهابی، ستاره: بی‌نظمی لایه مدیا، پیکان توخالی: تغییرات دژنراتیو سلول‌های عضلانی صاف، M: مدیا، Ad: ادونتیا، خط مقیاس 50 µm، بزرگنمایی ×۴۰

بحث

دیابت شیرین با هایپرگلایسمی پایدار و تغییرات متابولیک همراه است که می‌توانند با افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییرات عروقی همراه باشند. اندوکان نیز به‌عنوان پروتئینی مرتبط با سلول‌های اندوتلیال و یک بیومارکر گردش کننده، در مطالعات مختلف به‌عنوان شاخصی مرتبط با تغییرات عروقی مورد توجه قرار گرفته است(۲۶). با این حال، شواهد درباره تغییرات اندوکان در مدل‌های حیوانی دیابت و به‌ویژه پاسخ آن به درمان‌های ضد دیابت محدود است. بر همین اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر گلیکلازید بر سطح سرمی اندوکان، برخی شاخص‌های وضعیت آنتی‌اکسیدانی و تغییرات هیستوپاتولوژیک آئورت در رت‌های دیابتی انجام شد.

در مطالعه حاضر، القای دیابت با استرپتوزوتوسین موجب افزایش معنی‌دار قند خون ناشتا شد و درمان با گلیکلازید در هر دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، قند خون را به‌طور معنی‌داری کاهش داد. این یافته با گزارش‌های پیشین درباره اثر کاهنده قند خون گلیکلازید در مدل‌های تجربی و شرایط بالینی همخوانی دارد(۱۵). اگر چه کاهش قند خون در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیش‌تر بود، تفاوت بین دو دوز از نظر آماری معنی‌دار نبود. بنابراین، یافته‌های حاضر اثر کاهنده قند خون گلیکلازید را در مدل مورد مطالعه نشان می‌دهد؛ با این حال، با توجه به طراحی مطالعه، نمی‌توان مشخص کرد که تغییرات سایر شاخص‌های مورد بررسی تا چه اندازه مستقل از اثر کاهنده قند خون دارو بوده‌اند.

در حیوانات دیابتی، فعالیت SOD و سطح گلوتاتیون نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت که با اختلال در وضعیت آنتی‌اکسیدانی در این مدل سازگار است. درمان با گلیکلازید فعالیت SOD را در هر دو دوز افزایش داد، در حالی که افزایش معنی‌دار گلوتاتیون تنها در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. این یافته‌ها با مطالعات پیشین درباره تغییرات ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در دیابت و بهبود برخی شاخص‌های اکسیداتیو پس از درمان با گلیکلازید همسو هستند(۲۷، ۲۸). اگر چه برخی مطالعات اثرات آنتی‌اکسیدانی گلیکلازید را به تغییر در تولید گونه‌های فعال اکسیژن و سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی نسبت داده‌اند، در مطالعه حاضر ROS یا شاخص‌های مستقیم پراکسیداسیون لیپیدی اندازه‌گیری نشدند. بنابراین، نتایج حاضر نشان دهنده بهبود برخی شاخص‌های وضعیت آنتی‌اکسیدانی هستند و نمی‌توانند کاهش مستقیم ROS را اثبات کنند.

یکی از یافته‌های اصلی مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار سطح سرمی اندوکان در رت‌های دیابتی بود که پس از درمان با گلیکلازید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش یافت. افزایش اندوکان در برخی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

مطالعات انسانی در شرایطی مانند دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک گزارش شده است و این پروتئین به‌عنوان شاخصی مرتبط با تغییرات اندوتلیالی مورد بررسی قرار گرفته است(۳۱ - ۲۹). یافته حاضر از نظر افزایش اندوکان در شرایط متابولیک نامطلوب با این گزارش‌ها همخوانی دارد. با این حال، از آنجا که مطالعه حاضر در یک مدل حیوانی انجام شده است، مقایسه مستقیم یافته‌ها با مطالعات انسانی باید با احتیاط صورت گیرد.

کاهش اندوکان پس از درمان با گلیکلازید ممکن است با بهبود وضعیت متابولیک و تغییرات همراه با آن در محیط عروقی مرتبط باشد. با این حال، مسیرهای مولکولی تنظیم‌کننده اندوکان، شاخص‌های مستقیم عملکرد اندوتلیال، تولید ROS و برخی مسیرهای التهابی در مطالعه حاضر به‌طور مستقیم بررسی نشدند. بنابراین، نمی‌توان مکانیسم مشخصی را برای کاهش اندوکان تعیین کرد و نقش احتمالی تغییرات اکسیداتیو، التهابی یا سایر عوامل عروقی باید به‌عنوان فرضیه‌ای برای مطالعات آینده در نظر گرفته شود.

یافته‌های هیستوپاتولوژیک نیز نشان دادند که دیابت با تغییرات ساختاری در آئورت، از جمله ادم، نفوذ سلول‌های التهابی، بی‌نظمی ساختار لایه مدیا و تغییرات دژنراتیو همراه بود. درمان با گلیکلازید، به‌ویژه در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، با کاهش نمره آسیب هیستوپاتولوژیک همراه شد. این یافته با گزارش‌های پیشین درباره اثرات عروقی گلیکلازید و کاهش برخی تغییرات مرتبط با آسیب اکسیداتیو سازگار است(۳۲). با این حال، از آنجا که عملکرد عروقی یا اندوتلیال به‌صورت مستقیم ارزیابی نشد، کاهش آسیب هیستوپاتولوژیک را نمی‌توان به‌عنوان شواهد مستقیم بهبود عملکرد اندوتلیال تفسیر کرد. همچنین، همراهی کاهش اندوکان با کاهش آسیب بافتی، یک ارتباط مشاهده شده در شرایط مطالعه حاضر است و به‌تنهایی رابطه علّی میان این دو تغییر را اثبات نمی‌کند.

در مقابل، سطح CRP پس از درمان با گلیکلازید کاهش یافت، اما این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود. با توجه به حجم نمونه و مدت مطالعه، این یافته را نمی‌توان به‌عنوان شواهد قطعی از عدم اثر گلی‌کلازید بر CRP تفسیر کرد. تفاوت پاسخ CRP و اندوکان نیز نشان می‌دهد که این دو شاخص ممکن است تغییرات یکسانی را منعکس نکنند.

مطالعه حاضر چند محدودیت دارد که باید در تفسیر یافته‌ها مورد توجه قرار گیرد. نخست، عملکرد اندوتلیال به‌صورت مستقیم ارزیابی نشد و شاخص‌هایی مانند eNOS یا NO و نیز آزمون‌های عملکردی عروقی مورد بررسی قرار نگرفتند. همچنین، برخی مسیرها و واسطه‌های مولکولی مرتبط با التهاب و عملکرد عروقی، از جمله ICAM-1، VCAM-1، VEGF، TNF-α و IL-6، اندازه‌گیری نشدند؛ بنابراین، مکانیسم دقیق ارتباط میان گلیکلازید، اندوکان و تغییرات آئورت را نمی‌توان بر اساس داده‌های حاضر تعیین کرد. دوم، در طراحی مطالعه گروه سالم دریافت کننده گلیکلازید وجود نداشت. بنابراین، نمی‌توان مشخص کرد که گلیکلازید در شرایط غیر دیابتی چه اثری بر اندوکان، شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی یا ساختار آئورت دارد. همچنین، انسولین و سایر شاخص‌های متابولیک مرتبط اندازه‌گیری نشدند؛ از این رو، ارتباط تغییرات اندوکان و شاخص‌های عروقی با وضعیت انسولینی و سایر تغییرات متابولیک به‌طور مستقیم قابل ارزیابی نبود.

از سوی دیگر، تنها دو دوز گلیکلازید بررسی شد و طراحی مطالعه امکان تعیین یک رابطه کامل دوز–پاسخ را فراهم نمی‌کرد. مدت درمان نیز نسبتاً کوتاه بود و نمی‌توان بر اساس آن درباره اثرات طولانی مدت گلیکلازید قضاوت کرد. در نهایت، مدل دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین تمام ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک دیابت نوع ۲ انسانی، به‌ویژه مقاومت به انسولین، را بازسازی نمی‌کند. بنابراین، مطالعات آینده با استفاده از مدل‌های دارای مؤلفه مقاومت به انسولین، دوره‌های درمانی طولانی‌تر و ارزیابی مستقیم عملکرد اندوتلیال و مسیرهای مولکولی می‌توانند درک دقیق‌تری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

از ارتباط میان گلیکلازید، انـدوکان و تغییـرات عروقـی فراهم کنند.

در مجمـوع، یافتـه‌های ایـن مطالعـه نشـان داد کـه درمان با گلیکلازید در رت‌های دیـابتی بـا کـاهش قنـد خون، بهبود برخی شاخص‌های وضعیت آنتی‌اکسیدانی، کـاهش سـطح سـرمی انـدوکان و کـاهش آسـیب هیستوپاتولوژیک آئورت همراه بود. با توجه به طراحـی مطالعه، مشخص نیست کـه تغییـرات انـدوکان و آسـیب بـافتی تـا چـه انـدازه مسـتقل از اثـر کاهنـده قنـد خـون گلیکلازید هستند. همچنـین، اگـر چـه کـاهش همزمـان اندوکان و آسیب هیسـتوپاتولوژیک یـک ارتبـاط قابـل بررسی را نشان می‌دهد، بـرای تعیـین نقـش انـدوکان در تغییرات عروقی و ارزش آن به‌عنوان شـاخص پاسـخ بـه درمان، مطالعات مکانیزمی و طـولانی مـدت بـا ارزیـابی مستقیم عملکرد اندوتلیال مورد نیاز است.

سپاسگزاری

نویسـندگان مراتـب سـپاس و قـدردانی خـود را از مسـئولان و کارکنـان آزمایشـگاه فارمـاکولوژی و آزمایشگاه علوم حیوانات دانشکده داروسازی، دانشـگاه علوم پزشـکی البـرز، بـه‌دلیل همکـاری و فـراهم نمـودن امکانات لازم برای انجام این پژوهش، اعـلام می‌دارنـد. نویسندگان اظهار می‌دارند که این پژوهش فاقد هرگونه تعارض منافع مالی، شخصی یا سازمانی است.

References

1- Jan YK, Kelhofer N, Tu T, Mansuri O, Onyemere K, Dave S, etal. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus. Diagnostics (Basel) 2024;14(24):2830 PMID: 39767191.

2- Islam K, Islam R, Nguyen I, Malik H, Pirzadah H, Shrestha B, etal. Diabetes mellitus and associated vascular disease: pathogenesis, complications, and evolving treatments. Adv Ther 2025;42(6):2659-2678 PMID: 40252164.

3- Mansour A, Mousa M, Abdelmannan D, Tay G, Hassoun A, Alsafar H. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1143067 PMID: 37033211.

4- González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. Int J Mol Sci 2023;24(11):9352 PMID: 37298303.

5- Nedosugova LV, Markina YV, Bochkareva LA, Kuzina IA, Petunina NA, Yudina IY, etal. Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications. Biomedicines 2022;10(5):1168.

6- Lodi G, Sergi D, Dipinto A, Bompan F, Secchiero P, Voltan R, etal. Hyperglycemia-Induced Endothelial Dysfunction: From Classical Pathogenetic Mechanisms to Emerging Insights into ACE2 Protective Action. Int J Mol Sci 2026;27(6):2660 PMID: 41898523.

7- Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. Front Endocrinol 2024;15:1359255.

8- Behnoush AH, Khalaji A, Bahiraie P, Alehossein P, Shobeiri P, Peisepar M, etal. Endocan as a marker of endothelial

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

dysfunction in hypertension: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res 2023;46(10):2388-2399 PMID: 37580451.

9- Bidlan M, Kumar M, Bhargava A, Goel V, Kumar V. Endocan, a Potential Biomarker of Endothelial Dysfunction: A Brief Overview. Angiology 2026;77(7):799-807 PMID: 40693746.

10- Klisic A, Patoulias D. The Role of Endocan in Cardiometabolic Disorders. Metabolites 2023;13(5):640 PMID: 37233681.

11- Tüfekçi E, Güneş V. Assessment of endocan as a prognostic biomarker in septic calves with diarrhoea caused by Escherichia coli K99. Vet Immunol Immunopathol 2025;290:111022 PMID: 41252950.

12- Albayrak B, Sebin E. A novel inflammatory marker for extensive ulcerative colitis; Endocan. BMC Gastroenterol 2023;23(1):118 PMID: 37041496.

13- Khalaji A, Behnoush AH, Saeedian B, Khanmohammadi S, Shokri Varniab Z, Peiman S. Endocan in prediabetes, diabetes, and diabetes-related complications: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2023;15(1):102 PMID: 37189201.

14- Sahin I, Bakiner O, Demir T, Sari R, Atmaca A. Current Position of Gliclazide and Sulfonylureas in the Contemporary Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes: A Scoping Review. Diabetes Ther 2024;15(8):1687-1716 PMID: 38935188.

15- Bishnoi A, Sur A, Gonsalves B, Atri B, Goswami S, Ravindranath V, etal. Taking a Closer Look at Gliclazide–Benefits Beyond Glycemic Control. International Journal of Diabetes and Technology 2025;4(3):49-54.

16- Karami Z, Mehrzad J, Akrami M, Hosseinkhani S. Anti-inflammation-based treatment of atherosclerosis using Gliclazide-loaded biomimetic nanoghosts. Sci Rep 2023;13(1):13880.

17- Gökdemir GŞ, Baylan M. The Effect of Gliclazide use on BDNF and NGF Levels in Rats with Diabetes Mellitus. South Clin Ist Euras 2023;34(4):306-311.

18- Pulido N, Suarez A, Casanova B, Romero R, Rodriguez E, Rovira A. Gliclazide treatment of streptozotocin diabetic rats restores GLUT4 protein content and basal glucose uptake in skeletal muscle. Metabolism 1997;46(12 Suppl 1):10-13 PMID: 9439552.

19- Portha B, Serradas P. Improvement in glucose-induced insulin secretion in diabetic rats after long-term gliclazide treatment: a comparative study using different models of non-insulin-dependent diabetes mellitus induced by neonatal streptozotocin. Am J Med 1991;90(6a):15S-21S PMID: 1831320.

20- Sedik AA, El-Mosallamy A, Yassen NN, El-Nasr N. Dose dependent toxicity of streptozotocin inducing diabetic complications in male Sprague Dawley rats with metabolic biochemical histopathological effects. Sci Rep 2025;15(1):43381 PMID: 41361213.

21- Özates M, Çetinkaya K, Ünsal Y, Kullukçu H, Gürcan O, Kazancı A, etal. Serum Endocan as a Novel Biomarker of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. Biomedicines 2026;14(6):1240 PMID: 42351668.

22- Adewale OO, Samuel ES, Manubolu M, Pathakoti K. Curcumin protects sodium nitrite-induced hepatotoxicity in Wistar

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

rats. Toxicol Rep 2019;6:1006-1011 PMID: 31673502.

23- Xue Y, Li M, Xue Y, Jin W, Han X, Zhang J, etal. Mechanisms underlying the protective effect of tannic acid against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in rats: Potential involvement of mitochondrial apoptosis. Mol Med Rep 2020;22(6):4663-4674.

24- Kalinich JF, Vergara VB, Hoffman JF. Serum Indicators of Oxidative Damage from Embedded Metal Fragments in a Rat Model. Oxid Med Cell Longev 2022;2022:5394303 PMID: 35154566.

25- Eldakhakhny B, Bima A, Alamoudi AA, Alnami A, Abo-Elkhair SM, Sakr H, etal. The role of low-carbohydrate, high-fat diet in modulating autophagy and endoplasmic reticulum stress in aortic endothelial dysfunction of metabolic syndrome animal model. Front Nutr 2024;11:1467719 PMID: 39610878.

26- Khatri S, Suchday P, Guddeti A, Nanna S, Gupta S, Darapaneni H, etal. Endocan as a Novel Biomarker for Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Prognosis in ST-Elevation Myocardial Infarction: A Contemporary Literature Review. J Pers Med 2025;16(1):7 PMID: 41590500.

27- Arzani S, Farzipour S, Talebpour Amiri F, Hosseinimehr SJ. Gliclazide protects ionizing radiation-induced intestinal injury in mice by inhibiting oxidative stress and caspase-3. BioTechnologia (Pozn). 2024;105(4):367-376 PMID: 39844874.

28- Wu DP, Yi W, Zhao YD, Wei YS, Liu LL, Yan QQ, etal. Gliclazide Ameliorates Neuronal Injury by Attenuating Oxidative Stress in D-gal-Induced Senescent Cells and Aging Mice. Mol Neurobiol 2024;61(7):4391-4401 PMID: 38087171.

29- Zolali E, Shayesteh S, Rahbarghazi R, Vaez H, Heidari HR, Garjani A. Metformin Had Potential to Increase Endocan Levels in STZ-Induced Diabetic Mice. Pharm Sci 2020;26(2):133-141.

30- Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Patoulias D, Ninic A. Serum Endocan Levels in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord 2023;21(10):561-566.

31- Vatansever M, Yaman S, Cimbek A, Sezgin Y, Yaman SO. Serum Endocan Levels Correlate with Metabolic Syndrome Severity and Endothelial Dysfunction: A Cross-Sectional Study Using the MetS-Z Score. Metabolites 2025;15(8):521 PMID: 40863140.

32- Mohan V, Wangnoo S, Das S, Dhediya R, Gaurav K. Comparison of gliclazide vs linagliptin on hypoglycemia and cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. World J Diabetes 2022;13(12):1168-1183 PMID: 36578872.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]