مقاله پژوهشی

تأثیر اختلالات گلوکز ناشتا روی فاکتورهای عملکرد اندوتلیال و شاخص‌های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک

دکتر یوسف رسمی*[1]، فریبا ولی پور[2]، دکتر محمدحسن خادم انصاری[3]، دکتر ندا ولیزاده[4]

تاریخ دریافت: 91/03/12 تاریخ پذیرش: 91/6/24

چکیده

پیش زمینه و هدف: اختلال عملکرد اندوتلیال مشخصه مراحل اولیه بیماری‌های قلبی و عروقی بوده، که در شرایط فشار خون بالا، اختلالات لیپیدی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین از مشخصه‌های اختلالات متابولیکی و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌باشد. در این مطالعه هدف بررسی تأثیر اختلالات گلوکز روی بیومارکرهای عملکرد اندوتلیال و شاخص‌های بیوشیمیایی در بیماران سندرم متابولیک می‌باشد.

مواد و روش کار: ۸۰ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک (MS) طبق معیار Adult Treatment Panel III انتخاب شدند. همین افراد به دو گروه، بیماران MS دارای قند خون ناشتای (FBS) ≤ ۱۰۰mg/dl (۳۶ نفر) و FBS > ۱۰۰ mg/dl (۴۴ نفر) تقسیم شدند. جهت بررسی عملکرد اندوتلیال از سنجش ICAM-1، اندوتلین −۱، E- سلکتین، NO_2^- و NO_3^- استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران MS با قند ≤۱۰۰mg/dl: ۸/۸۲ ± ۵۱/۵۸ سال بیشتر از بیماران MS با قند > ۱۰۰mg/dl: ۱۰/۴۶± ۴۶/۷۷ سال (P=۰/۰۳۱) بود، ولی در HDL-c، کلسترول و LDL-c تفاوت معنی‌داری نداشتند. مقدار E- سلکتین بیماران MS با قند ≤ ۱۰۰ mg/dl : ng/ml ۴/۸۱± ۱۱/۶۷ به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران MS با قند >۱۰۰mg/dl، ng/ml ۴/۴۱ ± ۹/۶۱ (p=۰/۰۴۹) است. مقدار ICAM-1 و اندوتلین −۱ دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند (p>۰/۰۵). در بیماران با قند ≤ ۱۰۰ mg/dl: مقدار NO_3^- ۶/۳۰ ± ۱۶/۹۶ و مقدار NO_2^- ۴/۶۷ ± ۱۵/۸۵ uM به طور معنی‌داری کمتر از بیماران با قند >۱۰۰mg/dl: مقدار NO_3^- ۱۰/۸۱± ۲۱/۲۵ uM (p=۰/۰۳۹) و مقدار NO_2^- ۷/۴۱ ±۱۹ /۶۵ uM (p=۰/۰۱۰) است.

بحث و نتیجه گیری: در بیماران MS دارای FBS بالا، E- سلکتین بالاتر بوده و این عامل احتمالاً باعث اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود. احتمالاً اختلالات تحمل گلوکز می‌تواند در کاهش NO_2^- و NO_3^- در مبتلایان به MS دخیل باشد.

کلید واژه‌ها: سندرم متابولیک، اختلال عملکرد اندوتلیال، اختلال تحمل گلوکز ناشتا

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره چهارم، ص ۴۰۳-۳۹۸، مهر و آبان ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۴۴۱-۲۷۸۰۸۳

Email: mhansari1@umsu.ac.ir

مقدمه

سندرم متابولیک (MS) مجموعه‌ای از عوامل (پیش زمینه بروز بیماری‌های دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی و عروقی) که شامل چاقی مفرط، مقاومت به انسولین، اختلالات لیپیدی، فشار خون بالا، عدم تحمل گلوکز و موقعیت‌های پاتولوژیک دیگر بوده و با افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری کرونر قلب و دیابت ارتباط پیدا می‌کند (۴-۱). مقاومت به انسولین اختلال عمده پاتوژنز MS است که به عنوان فاکتور خطرناک مستقلی برای بیماری‌های قلبی و عروقی در نظر گرفته می‌شود (۴). بسیاری از محققین نقش مقاومت به انسولین را نسبت به چاقی در اولویت قرار می‌دهند (۵،۱) که با افزایش محتویات چربی بدن افزایش می‌یابد (۶).

مفهوم اساسی سندرم مقاومت به انسولین این است که برخی عوامل مشترک اولیه بین ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی و عروقی وجود دارد. احتمالاً التهاب سیستماتیک با این عوامل ارتباط داده می‌شود (۱۰-۷). اندوتلیوم یکی از محل‌های مهم برای تنظیم عملکرد عروق بوده و یکی از مهم‌ترین عملکردهای

[1] دانشیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

[2] کارشناس ارشد زیست شناسی - بیوشیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

[3] دانشیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[4] استادیار گروه غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

اندوتلیوم توانایی تولید نیتریک اکسید (NO) می‌باشد. بنابراین یک مارکر اولیه اختلال عملکرد اندوتلیال کاهش خاصیت انبساطی عروق است که بـه کـاهش توانـایی NO بسـتگی دارد (۱۱). پـس اندوتلیوم عروقی در پاتوژنز بیماری‌های قلبـی و عروقـی مـی‌باشـد (۱۲،۱۳). Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) و E- سلکتین در نتیجه التهاب در مراحـل اولیـه بیمـاری در سـطح سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود و با سـندرم متابولیـک ارتبـاط می‌یابد (۱۴). هدف در این مطالعه بررسی تأثیر اختلالات گلوکز بر بیومارکرهای مولکولی عملکرد اندوتلیال و شاخص‌های بیوشیمیایی در بیماران MS می‌باشد.

مواد و روش کار

در این مطالعه، ۸۰ بیمار مبتلا به MS طبق معیار ATPIII (Adult Treatment Panel III) انتخاب شدند. که فرد مبتلا از ۵ شرایط زیر حداقل ۳ شرایط را دارا باشد: اندازه دور شکم، در مردان ≤۱۰۲ cm و زنان≤۸۸ cm، تری گلیسرید ≤۱۵۰ mg/dl، کاهش HDLc در مـردان < از۴۰ mg/dl و زنـان < از۵۰ mg/dl، فشـار خـون ≤ ۱۳۰/۸۵ mmHg و قنـد خـون ناشـتا، ≤ ۱۰۰ mg/dl، بیماران مورد مطالعه به دو گروه دارای قند خون ناشتای بیشتر یـا مسـاوی ۱۰۰ mg/dl (۳۶ نفـر) و قنـد خـون ناشـتای کمتـر از ۱۰۰mg/dl (۴۴ نفر) تقسیم شدند. از تمامی افـراد مـورد مطالعـه فرم رضایت نامه دریافت گردید. طـرح تحقیقـاتی توسـط شـورای اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ارومیـه مـورد تائیـد قـرار گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بارداری، سیگاری، مصرف هر گونه داروئی که روی متابولیسم گلوکز و یا چربی تأثیر گـذارد، مصرف داروی پایین آورنده چربی و یا پـایین آورنـده قنـد خـون، اختلال عملکرد کلیوی، نارسایی قلبـی پیشـرفته، سـابقه بیمـاری تیروئید درمان نشده، بیمـاری‌هـای التهـابی حـاد و مـزمن، عمـل جراحی در ۳ ماه اخیر و بدخیمی‌ها بود. فشار خون سیسـتولیک و دیاستولیک تمامی بیماران بر حسـب mmHg و انـدازه دور شـکم افراد بر حسب سانتی متر، وزن بر حسب کیلو گرم و قد بر حسـب متر اندازه گیری شد. بعد از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی از همه افراد ۸ سی سی خون وریدی با استفاده از سرنگ‌های ونوجکت استریل حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جهت آزمایشات دریافت گردیـده و پلاسـما بـا اسـتفاده از سـانتریفوژ، درg ۳۰۰۰ بـرای ۷ دقیقـه جداسـازی شـده در -80^{oc} تـا زمـان آنالیزهـا نگهـداری شـد. تری‌گلیسرید، قند، کلسترول، LDLc و HDLc به روش آنزیماتیک و بـا دسـتگاه اتوماتیـک اتوآنـالایزر و انـدوتلین-۱، ICAM-1، E-سـلکتین بـر اسـاس روش ELISA بـا اسـتفاده از کیـت (IBL IBL (Hamburg Germany و NO_2^- و NO_3^- بـر اسـاس روش Griess بـا اسـتفاده از کیـت Cayman (Cayman Chemicals, USA) انـدازه گیـری شـد. داده‌هـا بـا اسـتفاده از نـرم افـزار آماری SPSS - Version 16 مورد تجزیه و تحلیـل قـرار گرفـت و P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفتـه شـد. یافتـه‌هـا بـه صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شدند.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به MS انجام گرفت. از آن جایی‌که در بیماران MS قند خون ناشتا یا در حد نرمـال کمتـر از ۱۰۰ mg/dl یا قند خون ناشتای بـالای ۱۰۰mg/dl مـی‌باشـد. در این مطالعه ۴۴ نفر دارای قند خون ناشتای نرمال و ۳۶ نفـر دارای قند خون ناشتای غیر نرمال بودند. در جدول شماره ۱ ویژگی‌هـای دموگرافیک و شاخص‌هـای بیوشـیمیایی بیمـاران MS بـر اسـاس تفکیک گروه‌های قند خون ناشتا آورده شده است.

جدول شماره (۱): مشخصات دموگرافیک و شاخص‌های بیوشیمیایی بیماران سندرم متابولیک بر اساس قند خون ناشتا

متغیرها	قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰ mg/dl	قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ mg/dl	P value
جنس (زن/ مرد) Nnnnn	۹/۲۷	۱۲/۳۲	
سن (سال)	۵۱/۵۸ ±۸/۸۲	۴۶/۷۷ ±۱۰/۴۶	۰/۰۳۱
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۹۳/۳±۸/۶۰	۹۴/۳۰±۷/۲۰	۰/۵۷۹
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۴۷/۷ ±۱۹/۲۰	۱۴۵±۲۰/۱۰	۰/۵۳۳
اندازه دور شکم (cm)	۱۱۰/۰۸ ±۹/۳۷	۱۰۷/۶۸ ±۱۰/۰۷	۰/۲۷۷
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۰۱/۴۴ ±۸۵/۹۷	۳۰۲/۲۷ ±۱۹۵/۲۹	۰/۰۰۵
کلسترول (mg/dl)	۲۳۱/۵۳ ±۴۱/۸۱	۲۵۴/۳۲ ±۶۴/۴۱	۰/۰۷۱
LDL-c (mg/dl)	۱۳۶/۵۶ ±۳۴/۱۷	۱۵۰/۷۷ ±۳۳/۳۵	۰/۰۶۵
HDL-c (mg/dl)	۶۱/۱۹ ±۹/۷۵	۵۷/۶۶ ±۱۲/۴۷	۰/۱۶۹

مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

همان‌گونه که از جدول شماره ۱ مشخص است، وقتی ویژگی‌های دموگرافیک و شاخص‌های بیوشیمیایی در دو گروه قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl و قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ mg/dl در بیماران MS مقایسه می‌شود سن و تری گلیسرید اختلاف معنی‌داری دارند (P<۰/۰۵). در این مقایسه فشار خون دیاستولیک، فشار خون سیستولیک، اندازه دور شکم، کلسترول، LDL-c ، HDL- c بین دو گروه قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl و قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰mg/dl در بیماران MS اختلاف معنی‌داری یافت نشد (P>۰/۰۵).

در جدول شماره ۲ فاکتورهای عملکرد اندوتلیال بین دو گروه قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl و قند خون ناشتای کمتر ۱۰۰ mg/dl در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک مشاهده می‌شود.

جدول شماره (۲): مقایسه فاکتورهای عملکرد اندوتلیال بین دو گروه قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl و قند خون ناشتای کمتر ۱۰۰ mg/dl در بیماران مبتلا به MS

متغیرها	قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl	قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰mg/dl	P value
اندوتلین-۱ (pg/ml)	۲/۸۴ ±۲/۴۴	۲/۱۶ ±۱/۵۶	۰/۱۶۶
ICAM-1 (ng/ml)	۳۹/۸۲ ±۱۶/۹	۳۷/۷ ±۱۵/۴۹	۰/۵۶۰
E-سلکتین (ng/ml)	۱۱/۶۷ ±۴/۸۱	۹/۶۱ ±۴/۴۱	۰/۰۴۹
NO_2- (uM)	۱۵/۸۵ ±۴/۶۷	۱۹/۶۵ ±۷/۴۱	۰/۰۱۰
NO_3- (uM)	۱۶/۹۶ ±۶/۳	۲۱/۲۵ ±۱۰/۸۱	۰/۰۳۹

همان‌گونه که از جدول شماره ۲ مشخص است مقادیر فاکتورهای عملکرد اندوتلیال اندوتلیال بین دو گروه قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl و قند خون ناشتای کمتر ۱۰۰ mg/dl در بیماران مبتلا به MS متفاوت می‌باشد. مقدار E-سلکتین در بیماران MS دارای قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰ mg/dl از بیماران MS دارای قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰mg/dl به طور معنی‌داری بالاتر است (P=۰/۰۴۹). همچنین مقدار NO_2^-و NO_3^- در بیماران MS دارای قند خون ناشتای کمتر از ۱۰۰ mg/dl از بیماران MS دارای قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۰۰ mg/dl بالاتر است (P<۰/۰۵). در صورتی که در مقدار اندوتلین-۱ و ICAM-1 بین دو گروه اختلاف معنی‌داری یافت نشد (P>۰/۰۵).

بحث

یکی از وقایع اولیه در مراحل التهاب عروق، چسبندگی مونوسیت ها به اندوتلیوم است که این مرحله اصلی به وسیله واکنش بین مونوسیت ها و مولکول‌هایی روی سطح سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند صورت می (۱۵،۱۶). مطالعات قبلی پیشنهاد کردند که شرایط پاتوفیزیولوژیک مثل سیتوکین‌ها (۲۱،۲۰) افزایش قند خون یا مقاومت به انسولین ممکن است مسئول افزایش مولکول‌های چسبان باشد (۱۷-۱۹). احتمالاً بافت چربی فاکتورهایی(سیتوکین ها) آزاد می‌کند، که اثر نامطلوبی روی عملکرد اندوتلیال و انسولین دارد (۲۲).

در این مطالعه شواهد نشان می‌دهد که با افزایش سن اختلالات گلوکز افزایش پیدا می‌کند و E–سلکتین در قند خون بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl نسبت به قند خون کمتر از ۱۰۰mg/dl افزایش نشان می‌دهد. این نتایج پیشنهاد می‌کند که ممکن است حضور اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک اندوتلیوم را فعال کرده و متعاقباً بیان E-سلکتین را افزایش دهد.

نیمه عمر نیتریک اکسید در خون خیلی کوتاه است (۲۳) زیرا به سرعت در حضور گونه‌های فعال اکسیژن به نیتریت و نیترات اکسیده می‌شوند (۲۵،۲۴). همچنین انسولین یک تنظیم کننده کلیدی فعالیت نیتریک اکسید سنتاز است (۲۷،۲۶) روی نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی اثر گذاشته باعث آزاد سازی نیتریک اکسید و اتساع عروق می‌شود (۳۱،۳۰) در مراحل مقاومت به انسولین (در مرحله افزایش قند خون ناشتا) باعث تغییر متابولیسم نیتریک اکسید، اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش تولید اکسیداتیو استرس و رادیکال‌های سوپر اکسید می‌شود. (۲۸،۲۹،۳۱،۳۲). همچنین ممکن است چاقی باعث افزایش مقاومت به انسولین و آسیب آزاد سازی نیتریک اکسید شود (۳۱). در این مطالعه بیماران MS دارای قند خون بیشتر یا مساوی ۱۰۰mg/dl مقدار نیتریت و نیترات کمتر از بیماران سندرم

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

متابولیک دارای قند خون کمتر ۱۰۰mg/dl می‌باشد. ممکن است مقاومت به انسولین در محدوده قند خون بالا باعث علت کمتر شدن مقدار نیتریت و نیترات در قند خون بیشتر یا مساوی mg/dl ۱۰۰ شده باشد.

گونه‌های فعال اکسیژن عملکرد اندوتلیال را مستقیماً به وسیله فعال کردن چندین فاکتور رونویسی تغییر می‌دهد که منجر به چسبیدن مولکول‌های چسبان به پلاکت‌ها و لکوسیت ها می شود و همچنین موجب کاهش توانایی اکسید نیتریک می‌شود. در بین گونه‌های فعال اکسیژن به نظر می‌رسد O_2^- مهم‌ترین نوع گونه می‌باشد که در شرایط افزایش قند خون در سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌یابد.

واکنش بین نیتریک اکسید و رادیکال سوپر اکسید در سرعت خیلی بالا اتفاق می‌افتد که این واکنش در درون سلول یا فضای خارج سلول رخ می‌دهد. در شرایط فیزیولوژیکی دفاع آنتی‌اکسیدانی درونی این واکنش‌ها به حداقل می‌رساند و یک توازن بین نیتریک اکسید و رادیکال سوپر اکسید ایجاد می‌شود. این توازن به نظر می‌رسد که در بعضی از انواع بیماری‌ها تغییر می‌کند از این موارد افزایش سطح کلسترول خون و افزایش قند خون می‌باشد. که می‌تواند باعث ایجاد نیتریت و نیترات شود (۳۳).

نتیجه گیری کلی

اختلال تحمل گلوکز ناشتا در مرحله متابولیک سندرم ممکن است موجب افزایش فعالیت سلول‌های اندوتلیال و بیان بالای E-سلکتین شود. بنابراین شواهد نشان می‌دهد که E- سلکتین ممکن است یک مارکر مناسبی برای تعیین مقاومت به انسولین باشد. مقاومت به انسولین روی تولید نیتریک اکسید اثر گذاشته، باعث کاهش توانایی نیتریک اکسید و تولید نیتریت و نیترات می‌شود.

References:

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
2. Scott M, Grundy H, Bryan Brewer Jr, James I, Sidney C, Smith Jr. Definition of metabolic syndrome. Circulation 2004;109:433-8.
3. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. Arthritis Res Ther 2008; 10:207.
4. Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF.Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes Care 2003; 26: 805-9.
5. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991; 34: 416-22.
6. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T., Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 937-43.
7. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. Lancet 1999; 353:1649-52.
8. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286:327-34.
9. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2002;51:1131-7.
10. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107:391-7.
11. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-dependent relaxing factor. Nature 1987;327: 524-6.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

12. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. Circulation 2000;102:994-9.
13. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002;106:653-8.
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description: cross-sectional data from the Bruneck Study. Int J Obesity 2003; 27: 1283-9.
15. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2003; 14:469-75.
16. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabó C, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. J Thromb Haemost 2004.2:1453-9.
17. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion. J Clin Invest 1998; 101:1905-15.
18. Chen NG, Holmes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3485-9.
19. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Tominaga Y. High serum concentrations of soluble e-selection in patients with impaired glucose tolerance with hyperinsulinemia. Atherosclerosis 2000;152:415-20.
20. Kwon KB, Kim EK, Lim JG, Shin BC, Song YS, Seo EA, et al. Sophorae radix extract inhibits high-glucose-induced vascular cell adhesion molecule-1 upregulation on endothelial cell line. Clin Chim Acta 2004;348:79-86.
21. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The under lying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutr J 2008;7:10-21.
22. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere M, Muggeo M, Bonora E. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals role of adipose tissue. Diabetes Care 2001; 24:1961-6.
23. Vallance P, Patton S, Bhagat K, MacAllister R, Radomski M, Moncada S, et al. Direct measurement of nitric oxide in human beings. Lancet 1995;346:153-4.
24. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993;329: 2002-12.
25. Nathan C, Xie Q. Regulation of biosynthesis of NO. J Biol Chem 1994;269:13725-8.
26. Komers R, Pelikanova T, Kazdova L. Effect of hyperinsulinemia on renal function and nitrate/nitrite excretion in healthy subjects. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26:336-41.
27. Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. Curr Diab Rep 2003;3:279-88.
28. Avogaro A, Toffolo G, Kiwanuka E, De Kreutzenberg S, Tessari P, Cobelli C. L-Arginine-nitric oxide kinetics in normal and type 2 diabetic subjects: a stable-labelled 15N arginine approach. Diabetes 2003;52:795-802.
29. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. Sports Med 2003;33:1013-35.
30. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]

vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest 1994;94:1172-9.

31. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. J Clin Invest 1996; 97:2601-10.
32. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. Endocrin Rev 2001;22:36-52.
33. Bayraktutan U. Free radicals, diabetes and endothelial dysfunction. Diabetes Obes Metab 2002; 4:224-38.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-28]