

اثرات سولفات وانادیل بر روی هومئوستاز گلوکز در موش‌های صحرائی با دیابت وخیم

غلامعباس دهقان^۱، صلاح‌الدین احمدی^۱، غلامحسین رنجبر عمرانی^۱

خلاصه

سابقه و هدف: هیچ مطالعه‌ای در شرایط *in vivo* وجود ندارد که نشان دهد، القاء یوگلیسمی به وسیله وانادیل، مستقل از انسولین پلاسما است، بنابراین مطالعه حاضر طراحی شد تا اعمال ضددیابتی وانادیل را در موش‌های صحرائی با دیابت وخیم که انسولین پلاسمایی آن‌ها پایین است، بررسی نماید.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرائی با تزریق داخل وریدی ۵۰-۵۵mg/kg استرپتوزتوسین (STZ) دیابتی شدند. ۱۵ روز بعد از تزریق، گلوکز خون حیوان‌ها بالای ۵۰۰mg/dl بود، هم‌چنین مصرف آب روزانه آنها افزایش یافت. میزان انسولین پلاسما در حیوان‌های دیابتی ($14 \pm 3 \mu\text{u/ml}$) حدود ۲۵ درصد موش‌های صحرائی سالم بود. بعد از القاء دیابت این موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند: گروه I، حیوان‌هایی که mg/dl ۰/۵ سولفات وانادیل در یک محلول پایه (وانادیل) به صورت خوراکی دریافت کردند و گروه II، یک محلول پایه که حاوی ۵۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر کلرور سدیم بود، دریافت کردند.

یافته‌ها: از آنجایی که درمان ۹۰ روزه با وانادیل نتوانست گلوکز خون را در گروه I ($420 \pm 10 \text{ mg/dl}$) به میزان‌های طبیعی کاهش دهد، یوگلیسمی برای یک مدت زمان دو ماهه با تزریق داخل صفاقی انسولین NPH به دست آمد. نیاز روزانه به انسولین در موش‌های تحت درمان با وانادیل در گروه I ($8 \pm 1 \text{ u/kg/day}$)، ۸ درصد این میزان نیاز، در گروه II ($103 \pm 7 \text{ u/kg/day}$) بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که وانادیل نرموگلیسمی را در موش‌های صحرائی دیابتی که میزان انسولین در آن‌ها پایین است، ایجاد نمی‌کند، اما حساسیت بافت‌های محیطی را به انسولین افزایش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، حساسیت به انسولین، وانادیل، گلوکز، موش صحرائی

۱- اعضای هیئت علمی گروه‌های فیزیولوژی و داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
(نویسنده مسئول)

که میزان گلوکز خون آن‌ها بالای ۴۰۰mg/dl بود دیابتی فرض شده، برای آزمایش انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. از آنجایی که در حیوانات پرنوشی (افزایش مصرف آب) و پراداری (قفس‌های مرطوب) وجود داشت، کلرور سدیم به میزان ۳g/dl به آب آشامیدنی آن‌ها اضافه شد تا مشکلات تغذیه‌ای را پوشش دهد.

همه حیوانات‌ها به طور مجزا نگهداری شدند (قفس‌های پلاستیکی موش، دانمارک) و دسترسی آزاد به غذا (غذای موش تولید شده به وسیله انستیتوپاستور، ایران، تهران) و آب حاوی محلول داشتند. مصرف غذای آن‌ها در هر روز (به وسیله ظروف پلاستیکی مدرج) و وزن بدن آن‌ها یک یا دو هفته‌ای یک بار، اندازه‌گیری می‌شد. حیوانات‌ها به طور خفیف با اتر بیهوش شده تا نمونه‌های خونی از آن‌ها به وسیله قطع انتهای دم تهیه شود. خون سانتریفیوژ شده، پلاسمای آن جدا، بخشی از آن برای اندازه‌گیری گلوکز استفاده شده و بخش دیگر آن برای اندازه‌گیری انسولین در فریزر نگهداری شد. گلوکز خون به وسیله روش GOD-PAP (روش کلریمنزیک آنزیمی، Deproteinisatig، آلمان) با دستگاه RA-1000 تکنیکون (Technicon, USA) و انسولین به وسیله روش رادیوایمونولوژیک [RIA]، کیت از شرکت Amersham، انگلستان] به عنوان یک روش مرسوم اندازه‌گیری شد.

گروه I (n=50): ۱۶ روز بعد از القاء دیابت، آب آشامیدنی این موش‌ها با یک محلول که حاوی ۰/۵mg/ml سولفات وانادیل (VOSO₄+5H₂O, Vanadyl oxide sulphate pentahydrate، مرک آلمان) در یک محلول پایه بود، تعویض شد. با کاهش تدریجی در مصرف مایع، غلظت وانادیل به میزان ۱mg/ml افزایش

در سال‌های اخیر توجه زیادی به اعمال ضددیابتی ترکیبات وانادیوم معطوف شده است، اما سازوکار دقیق عمل آن‌ها هنوز مشخص نشده است. بسیاری از گزارش‌ها بیان نموده‌اند که وانادات (V⁵⁺) در کل و وانادیل (V⁴⁺)، به طور ویژه‌ای می‌توانند نرموگلیسمی را در موش‌های صحرایی دیابتی بدون افزایش در میزان‌های انسولین پلازما ایجاد کنند [۷، ۸، ۹]. هم‌چنین مطالعات دیگری گزارش نموده‌اند که وانادات مصرف گلوکز را مستقل از انسولین و فعالیت کینازی گیرنده انسولین موجب می‌شود [۱۱، ۱۰، ۶]. همه مطالعاتی که در موجودات زنده برای تعیین سازوکار اعمال وانادات و وانادیل انجام شده است در حضور مصرف اندک انسولین بوده است [۹، ۷، ۵، ۴، ۲]، که به طور معنی‌داری بیشتر از حداقل میزان نیاز پایه‌ای است (۲۰-۲۵۰u/g/ml) که توسط Cam و همکارانش مطرح شده است [۳]. از آنجایی که این ترکیبات، در شرایطی که انسولین وجود ندارد، یا میزان آن به عنوان مثال در دیابت حیوانی خیلی کم می‌باشد، فاقد اثر بر روی متابولیسم گلوکز هستند؛ بنابراین، در این مطالعه ما این پژوهش را طراحی کردیم تا اثرات کاهنده گلوکز ناشی از وانادیل را در موش‌های صحرایی با دیابت وخیم در حضور میزان‌های پایین انسولین پلازما و هم‌چنین عمل حساس‌سازی نسبت به انسولین را روی بافت‌های محیطی بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

موش‌های صحرایی نر از نژاد Charles River با وزن ۲۳۰ تا ۳۰۰ گرم با تزریق داخل وریدی ۵۰-۵۵mg/kg استرپتوزوتوسین [Zanosar, Upjohn: USA, (STZ)] دیابتی شدند. یک هفته بعد از تزریق STZ، موش‌هایی

با گروه IB قرار گرفتند. نتایج به دست آمده از گروه IIB به عنوان گروه دیابتی کنترل برای سایر گروه‌ها در نظر گرفته شد. نمونه‌های نهایی خون در پایان روز شصتم انسولین درمانی (۱۵۰ روز بعد از القاء دیابت) تهیه شدند. ۵ موش از هر گروه سر آنها قطع و پانکراس آنها برای مطالعات هیستوپاتولوژیکی جزایر لانگرهانس ذخیره شد.

تجزیه و تحلیل آماری: آنالیز واریانس یک طرفه و Duncan's new multiple range استفاده شد و نتایج با $P < 0.05$ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار بین میانگین‌های گلوکز خون، مصرف مایع و وزن بدن در نظر گرفته شد.

آزمون آماری Student t نیز استفاده شد تا اختلاف آماری بین میانگین‌های انسولین پلاسمای موش‌های صحرایی سالم و دیابتی و هم‌چنین دوزهای روزانه انسولین NPH تزریقی به دست آید.

نتایج

در موش‌های صحرایی (قبل از تزریق STZ) میزان گلوکز تصادفی خون آنها کمتر از 200 mg/dl بود (گروه I: 170 ± 12 و گروه II: $165 \pm 10 \text{ mg/dl}$ ، جداول ۱ و ۲). ۱۵ روز بعد از تزریق STZ میانگین گلوکز خون در هر دو گروه به ترتیب به میزان‌های 520 ± 20 و $512 \pm 10 \text{ mg/dl}$ افزایش یافت. انسولین پلاسما به طور بارزی به میزان $14 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ کاهش یافت، که این حدود ۷۵ درصد کمتر از میزان‌های انسولین ($62 \pm 6 \mu\text{U/ml}$) در موش‌های صحرایی سالم بود. در پایان ۹۰ روز در موش‌های صحرایی تحت درمان با وانادیل، میزان گلوکز خون تقریباً ۲۰ درصد ($420 \pm 10 \text{ mg/dl}$) در مقایسه با موش‌های صحرایی دیابتی گروه II ($498 \pm 15 \text{ mg/dl}$) که محلول پایه و دوزهای خیلی اندک انسولین را دریافت می‌کردند،

داده شد و در این سطح در مدت زمان مطالعه نگهداری شد. تعدادی از موش‌های این گروه به طور تصادفی انتخاب شدند (۵ موش در روز پانزدهم و ۵ موش در روز شصتم، جدول ۱)، به طور عمیق بی‌هوش شده، سپس توسط گیوتین سر آنها قطع و پانکراس آنها در بافر فرمالین نگهداری شد. ۱۰ سر از موش‌ها نتوانستند، دیابت وخیم و مدت زمان طولانی آن را تحمل نمایند و بنابراین مردند.

گروه II ($n=40$): موش‌های این گروه به آنها محلول پایه (base) و یک تزریق داخل صفاقی از دوز اندک ($5-10 \text{ u/kg/day}$) انسولین (Novo beef insulin، دانمارک) داده شد تا شدت دیابت را کاهش دهد. ۱۶ سر از موش‌های این گروه مردند.

انسولین درمانی: سه ماه بعد از ایجاد دیابت هیپرگلیسمی هنوز در همه موش‌های گروه I و II وجود داشت، بنابراین موش‌های هر دو گروه به زیر گروه‌های بیشتری تقسیم شده و برای دو ماه تحت پروتکل زیر درمان شدند: گروه IA ($n=12$): موش‌های این گروه علی‌رغم اینکه محلول وانادیل خوراکی را دریافت می‌کردند، یک تزریق داخل صفاقی روزانه از دوز تنظیم شده انسولین NPH را در ساعت ۹ صبح دریافت کردند، تا میزان گلوکز خون آنها به میزان گلوکز طبیعی خون کاهش یابد، در حالی که گروه IB ($n=8$) یک تزریق داخل صفاقی از سالین طبیعی (هم حجم انسولین در گروه IA) همراه با محلول وانادیل را دریافت کردند.

موش‌های گروه II که تحت درمان با محلول پایه برای سه ماه بودند، تعدادی از آنها یک تزریق روزانه داخل صفاقی از دوز انسولین NPH را دریافت نموده تا میزان گلوکز خون آنها مشابه با گروه IA شود (گروه IIA) و گروه IIB ($n=8$) تحت درمان مشابه

کاهش یافته بود. این میزان گلوکز هنوز فاصله زیادی با میزان‌های گلوکز طبیعی خون داشت (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱: نتایج حاصل از موش‌های صحرایی دیابتی شده با STZ تحت درمان با محلول وانادیل برای سه ماه (گروه I)

| وزن g | وانادیل mg/day | آب ml/day | گلوکز mg/dl | شاخص گروه‌ها |
|----------|-------------------|--------------|-------------------|-----------------|
| ۲۵۹±۸ | — | ۳۰±۲ | ۱۷۰±۱۲ | طبیعی (۵۰) |
| ۲۴۵±۳* | — | ۱۱۳±۴* | ۵۱۲±۱۴* | 5d-STZ (50) |
| ۲۴۹±۵ | — | ۱۴۶±۷* | ۵۲۰±۲۰* | 15d-STZ(45) |
| ۲۴۹±۵ | ۳۸±۳ | ۸۰±۹ | شروع مصرف وانادیل | 16d-VST(45) |
| ۲۳۸±۵* | ۳۴±۴ | ۳۴±۴ | ۴۹۰±۱۲* | 30d-VST(35) |
| ۲۰۹±۸* | ۳۴±۲ | ۳۴±۲ | ۴۶۶±۱۵* | 60d-VST(30) |
| ۲۱۹±۸* | ۲۹±۲ | ۲۹±۲ | ۴۲۰±۱۰* | 90d-VST(30) |

داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است.

*: نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.05$ با حیوانات طبیعی می‌باشد. d روز، VST : محلول وانادیل و STZ : استرپتوزوتوسین اعداد داخل پرانتز نشان دهنده تعداد حیوانات در هر گروه می‌باشد.

جدول ۲: نتایج حاصل از موش‌های صحرایی دیابتی شده با STZ تحت درمان با محلول پایه برای سه ماه (گروه II)

| وزن g | آب ml/day | گلوکز mg/dl | شاخص گروه‌ها |
|----------|--------------|----------------|-----------------|
| ۲۷۵±۵ | ۳۲±۲ | ۱۶۵±۱۰ | طبیعی (۵۰) |
| ۲۵۹±۷* | ۱۱۷±۸* | ۵۲۰±۱۲* | 5d-STZ (50) |
| ۲۶۲±۸ | ۱۵۰±۱۷* | ۵۱۲±۱۰* | 15d-BST(45) |
| ۲۷۰±۱۰ | ۱۶۰±۱۸* | ۴۹۸±۱۹* | 30d-BST(45) |
| ۲۷۶±۱۳ | ۱۵۵±۱۹* | ۴۸۷±۶* | 60d-BST(35) |
| ۲۸۴±۱۰ | ۱۶۰±۱۸* | ۴۹۸±۱۵* | 90d-BST(30) |

داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است.

*: نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.05$ با حیوانات طبیعی می‌باشد.

d : BST ، Day : محلول پایه و STZ : استرپتوزوتوسین

اعداد داخل پرانتز نشان دهنده تعداد حیوانات در هر گروه می‌باشد.

انسولین وجود دارد. بعضی از حیوانات، دوزهای ابتدایی اضافی از انسولین NPH احتیاج داشتند (۱۵۰-۲۰۰ U/kg/day) تا به یوگلیسمی برسند. بعد از شکسته شدن این مقاومت اولیه، دوز تنظیمی 103 ± 7 U/kg/day می‌توانست گلوکز خون آن‌ها را در

نتایج انسولین‌درمانی: دوزهای انسولین NPH که به طور روزانه به صورت تنظیمی مصرف می‌شدند، تا یوگلیسمی را در گروه‌های IA و IIA ایجاد کنند، نتایج آن در جدول III، نشان داده شده است. نوسانات ابتدایی در گروه IIA در دوز روزانه مورد احتیاج از

درصد دوز استفاده شده در موش‌های صحرایی بدون درمان وانادیل در گروه IIA بود (جدول ۳).

سطح طبیعی نگه دارد. احتیاج ابتدایی و اولیه انسولین در موش‌های صحرایی تحت درمان با وانادیل در گروه IA همیشه زیر 15 U/kg/day بود، این دوز و هم‌چنین و دوز درمانی نگهدارنده ($8 \pm 1 \text{ U/kg/day}$)، حدود ۸

جدول ۳: نتایج حاصل از موش‌های صحرایی که محلول‌های وانادیل و یا پایه را در حضور و بدون مصرف تزریق ip انسولین NPH برای دو ماه مصرف کردند

| وزن g | آب ml/day | وانادیل mg/day | گلوکز mg/dl | انسولین u/kg/day | شاخص گروه‌ها |
|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| $267 \pm 10^{*+}$ | $20 \pm 4^{*+}$ | $20 \pm 4^{*+}$ | $183 \pm 10^{*+}$ | $8 \pm 1^{**}$ | گروه IA (n=12) |
| 215 ± 5 | $33 \pm 5^*$ | $33 \pm 5^*$ | $425 \pm 7^*$ | — | گروه IB (n=8) |
| $251 \pm 10^*$ | $36 \pm 5^*$ | — | $170 \pm 9^*$ | 10.3 ± 7 | گروه IIA (n=12) |
| 209 ± 8 | 186 ± 12 | — | 505 ± 7 | — | گروه IIB (n=8) |

داده‌ها به صورت $Mean \pm SE$ نمایش داده شده است.

*: نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.05$ با گروه IIB

+ : نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.05$ با گروه IB

** : نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.01$ با گروه IIA

۳): در حالی که در گروه IIB مصرف مایع هنوز بالا بود [$(186 \pm 12 \text{ ml/day})$ ، جدول ۳].

نتایج تغییر وزن: پنج روز بعد از تزریق STZ، موش‌های هر دو گروه یک کاهش وزن معنی‌داری ($P < 0.05$) را نشان دادند (جدول ۱ و ۲). بعد از این زمان، در گروه II، این کاهش وزن متوقف شد، در روز نودم، در این گروه، یک افزایش وزن غیرمعنی‌داری در مقایسه با حالت طبیعی وجود داشت (جدول ۲). اگرچه به علت اثر هیپوفازیک وانادیل، این از دست دادن وزن در همه موش‌های گروه I (جدول ۱) ادامه داشت. انسولین درمانی در گروه مصرف‌کننده وانادیل به تدریج منجر به افزایش وزن در موش‌های گروه IA در مقایسه با گروه IB شد، که این معرف مقداری اصلاح روندهای متابولیکی در حیوانات می‌باشد (جدول ۳). وزن به طور معنی‌داری ($P < 0.05$) در موش‌های صحرایی گروه IIB کاهش یافت (جدول ۳).

نتایج میزان مصرف آب: مصرف آب در موش‌های صحرایی کنترل سالم در هر دو گروه در شروع آزمایش کمتر از 40 ml/day بود. ۱۵ روز بعد از ایجاد دیابت، مصرف مایع ۴ تا ۵ برابر افزایش یافت (جدول ۱ و ۲) و به همین میزان در گروه II، در طول مدت زمان مطالعه باقی ماند. اضافه کردن 0.5 mg/ml وانادیل به آب آشامیدنی گروه I (در روز شانزدهم دیابت) مصرف آب روزانه را به میزان ۵۰ درصد کاهش داد. با غلظت 1 mg/ml وانادیل، این کاهش مصرف آب، به تدریج ادامه داشت و علی‌رغم اینکه حیوانات هیپرگلیسمیک بودند، مصرف آب روزانه به میزان $34 \pm 4 \text{ ml/day}$ ثبت شد (جدول ۱). بعد از انسولین درمانی یک کاهش بیشتری در مصرف مایع در موش‌های صحرایی تحت درمان با وانادیل مشاهده شد [$(20 \pm 4 \text{ ml/day})$ ، جدول ۳]، که به طور معنی‌داری ($P < 0.05$) کمتر از گروه‌های طبیعی بود (جدول ۱ و

بحث

مطالعات اخیر که در شرایط *in vitro* انجام شده‌اند، نشان داده‌اند که عمل اصلی ضد دیابتی و انادیل، مستقل از انسولین بوده و از طریق تقویت مصرف محیطی گلوکز اعمال می‌شود [۱۱، ۱۰، ۶]؛ اما هیچ مطالعه‌ای در *in vivo* مبنی بر این وجود ندارد که نشان دهد القاء یوگلیسمی مستقل از انسولین پلازما باشد؛ بنابراین مطالعه حاضر طراحی شد، تا اعمال ضد دیابتی و انادیل را در موش‌های صحرایی با دیابت و خیم که انسولین پلاسمایی آنها پایین است بررسی نماید. در حیوان‌های دیابتی، ترشح انسولین با منشاء داخلی کاهش می‌یافت به طوری که میزان‌های در گردش خون انسولین پلاسمایی به $1.4 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ می‌رسید، که این میزان، ۲۵ درصد میزان موجود در موش‌های صحرایی سالم بود. القاء هیپرگلیسمی بحدی شدید بود، که موش‌های صحرایی بدون درمان و انادیل در گروه II برای ادامه زندگی به دوز اندک انسولین NPH ($5-10 \text{U/kg/day}$) نیاز داشتند. از سوی دیگر تجویز دراز مدت و انادیل اگرچه یوگلیسمی ایجاد نکرد، اما گلوکز خون را حدود ۲۰ درصد کاهش داد و از این مهمتر حیوان‌های این گروه برای ادامه حیات نیاز به تزریق انسولین نداشتند.

مطالعات قبلی گزارش نموده‌اند که ترکیبات و انادیوم قادرند گلوکز خون را در موش‌های صحرایی دیابتی حاد و مزمن ناشی از STZ، طبیعی نمایند [۹، ۸، ۷، ۵، ۴، ۱]. تمایز بین نتایج این پژوهش و مطالعات قبلی ممکن است ناشی از این واقعیت باشد که دوز بالای STZ بکار برده شده در این مطالعه دارای اثرات تخریبی روی یاخته‌های بتای پانکراس است، به طوری که تعداد یاخته‌های بتا به طور آشکاری کاهش می‌یابد (نتایج گزارش نشده‌اند).

درمان و انادیوم ۱۶ روز بعد از ایجاد دیابت شروع شد و این مصرف، اثرات پیشگیری و حفاظتی روی یاخته‌های بتا داشت. مطالعه هیستولوژیکی پانکراس موش‌های صحرایی دیابتی تحت درمان با و انادیل (نتایج گزارش نشده است) هم چنین نشان داد که هیچ علامت آشکاری که نشانگر تولید مجدد یاخته‌های بتا در طول این مطالعه باشد، وجود ندارد، در حالی که این موضوع تولید مجدد یاخته‌ها، در موش‌های صحرایی با دیابت خفیف (partially) گزارش شده است [۹، ۵، ۴]. به نظر می‌رسد که میزان انسولین پلاسمایی در موش‌های صحرایی گروه I به حد کافی بالا نبوده است تا و انادیل را در عمل ضد دیابتی اش کمک کند. با این وجود، کاهش ۲۰ درصدی در گلوکز خون و عدم نیاز به انسولین با منشاء خارجی برای ادامه حیات، پیشنهاد می‌کند که این ترکیب قادر است متابولیسم گلوکز را اصلاح نماید. این نتیجه با این یافته که موش‌های گروه IA تحت درمان با و انادیل، فقط با مصرف ۸ درصد دوز انسولین مصرف شده در موش‌های گروه IIA (بدون درمان با و انادیل) یوگلیسمی می‌شدند، مورد تأیید قرار می‌گیرد.

نتایج این مطالعه نشانگر این است که اثر و انادیل روی متابولیسم گلوکز در غیاب هورمون انسولین اندک است. این احتمال مطرح است که شاید و انادیل حساسیت بافت‌های محیطی را به انسولین برای کاهش گلوکز خون در غلظت‌های خیلی کم انسولین پلازما تقویت می‌کند، بنابراین یک میزان حداقل هورمون انسولین برای عمل یوگلیسمیک و انادیل در موش‌های صحرایی دیابتی نیاز است. این مشاهده به وسیله Cam و همکارانش [۳] تایید شده است، به طوری که آن‌ها نشان دادند که و انادیل فقط هنگامی قادر است نرموگلیسمی را ایجاد کند که میزان انسولین با

می تواند به طور موثری اعمال بافتی انسولین را برای اصلاح متابولیسم گلوکز تقویت کند.

تقدیر و تشکر

از آنجایی که این کار، با کمک مالی معاون پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شده است، از مسئولین مربوطه قدردانی می شود و همچنین پژوهشگران از زحمات آقای مهدی مؤیدی فر برای اندازه گیری انسولین پلاسما تشکر می نمایم.

منابع

- [1] Becker DJ, Ongemba LN, Henquin JC: Comparison of the effects of various vanadium salts on glucose homeostasis in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 260 (2-3): 169-175.
- [2] Cam MC, Pederson RA, Brownsey RW, McNeill JH: Long term effectiveness of oral vanadyl sulphate streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia*, 1993; 36(3): 218-224.
- [3] Cam MC, Faun, J, McNeill JH: Concentration-dependent glucose lowering effects of oral vanadyl are maintained following treatment withdrawal in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism*. 1995; 44(3): 332-339.
- [4] Dehghani GA, Atapour N, Sotoodeh M, Omrani GR: The influences of vanadyl sulphate on islet cells, blood glucose, and insulin levels of normal and STZ-induced diabetic rats. *Iranian J Med Sci*. 1992; 13: 167-173.
- [5] Dehghani GA, Atapour N, Sotoodeh M, Omrani GR: Trophic effects of vanadyl sulphate on pancreatic beta cells of chronic partially streptozotocin-induced diabetic rats. *Iranian J Med Sci* 1994; 19(1&2): 22-27.
- [6] Duckworth WC, Solomon SS, Liepnieks J, Hamel FG, Hand S, Peavy DE. Insulin-like effects of vanadate in isolated rat adipocytes. *Endocrinology*. 1988; 122(5): 2285-9.
- [7] Heyliger CE, Tahiliani AG, McNeill JH: Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science*, 1985; 227(4093): 1474-1477.
- [8] Malabu UH, Dryden S, McCarthy HD, Kilpatric KA, Williams G: Effects of chronic vanadate administration in the STZ-induced diabetic rat. *Diabetes*. 1994; 43(1): 9-15.
- [9] Pederson RA, Ramanadham S, Buchan AMJ, McNeill JH: Long-term effects of vanadyl treatment on streptozocin induced diabetes in rats. *Diabetes*, 1989; 38(11): 1390-1395.
- [10] Pugazhenth S, Khandelwal RL: Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 1990; 39(7): 821-827.
- [11] Venkatesan N, Avidan A, Davidson MB: Antidiabetic action of vanadyl in rats independent of *in vivo* insulin-receptor kinase activity. *Diabetes*, 1991; 40(4): 492-498.
- [12] Yuen VG, Orving C, McNeill JH. Glucose lowering effects of a new organic Vanadium complex, bis(maltolato) oxovanadium (IV). *Can J Physiol Pharmacol*. 1993; 7(3-4): 263-269.