

مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه
علوم پزشکی رفسنجان
سال اول، جلد ۱، شماره
سوم، ۱۳۸۱

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

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

خلاصه

سابقه و هدف: هیچ مطالعه‌ای در شرایط *in vivo* وجود ندارد که نشان دهد، ابقاء 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 ۵۰-۵۵ mg/kg استرپتوزتوسین (STZ) دیابتی شدند. ۱۵ روز بعد از تزریق، گلوکز خون حیوان‌ها بالای ۵۰۰ mg/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 ابقاء دیابت این موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند: گروه I، حیوان‌هایی که ۰/۵ mg/dl 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 ($10.2 \pm 7 \text{ u/kg/day}$)، ۸ درصد این میزان نیاز، در گروه II ($10.2 \pm 7 \text{ u/kg/day}$) 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)

[Zanosar, Upjahn: USA, (STZ)] دیاباتی شدند. یک هفته بعد از تزریق STZ، موش‌هایی 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 حیوان‌ها پرنوشتی (افزایش مصرف آب) و پرادراری (قفس‌های مرطوب) وجود داشت، کلرور سدیم به میزان ۳g/dl به آب آشامیدنی آن‌ها اضافه شد تا مشکلات تغذیه‌ای را پوشش دهد.

همه حیوان‌ها 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. حیوان‌ها 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 رادیوایمنولوژیک [RIA]، کیت از شرکت Amersham، انگلستان] به عنوان یک روش مرسوم اندازه‌گیری شد.

گروه I (n=۵۰): 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

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 پلاسما 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 انسولین بوده است [۷، ۹، ۵، ۴]، که به طور معنی‌داری بیشتر از حداقل میزان نیاز پایه‌ای است (۲۰-۲۵۰µg/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 و خیم در حضور میزان‌های پایین انسولین پلاسما و همچنین عمل حساس‌سازی نسبت به انسولین را روی بافت‌های محیطی بررسی نمایم.

مواد و روش‌ها

موش‌های صحرایی نر از نژاد Charles River با وزن ۲۳۰ تا ۳۰۰ گرم با تزریق داخل وریدی ۵۰-۵۵mg/kg استرپتوزوتوسین

نموده تا میزان گلوکز خون آن‌ها مشابه با گروه IA شود (گروه IIA) و گروه IIB (n=8) تحت درمان مشابه 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 ششم انسولین درمانی (۱۵۰ روز بعد از القاء دیابت) تهیه شدند. ه 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 $P < 0/0$ 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). ۱۵۰ 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

بود، تعویض شد. با کاهش تدریجی در مصرف مایع، غلظت وانادیل به میزان 1 mg/ml افزایش داده شد و در این سطح در مدت زمان مطالعه نگهداری شد. تعدادی از موش‌های این گروه به طور تصادفی انتخاب شدند (ه موش در روز پنزدهم و ه موش در روز ششم، 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 NPH (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 در مان 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 سالیسین طبیعی (هم‌حجم 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

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

تقریباً ۲۰ درصد (420 ± 10 mg/dl) در مقایسه با موش‌های صحرایی دیابتی گروه II (498 ± 15 mg/dl) که محلول پایه و دوزهای خیلی اندک انسولین را دریافت

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

شاخص / گروه‌ها	گلوکز mg/dl	آب ml/day	وانادیل mg/day	وزن g
طبیعی (۵۰)	170 ± 12	30 ± 2	—	259 ± 8
5d-STZ (50)	$512 \pm 14^*$	$113 \pm 4^*$	—	$245 \pm 3^*$
15d-STZ(45)	$520 \pm 20^*$	$146 \pm 7^*$	—	249 ± 5
16d-VST(45)	شروع مصرف وانادیل	80 ± 9	38 ± 3	249 ± 5
30d-VST(35)	$490 \pm 12^*$	34 ± 4	34 ± 4	$238 \pm 5^*$
60d-VST(30)	$466 \pm 15^*$	34 ± 2	34 ± 2	$209 \pm 8^*$
90d-VST(30)	$420 \pm 10^*$	29 ± 2	29 ± 2	$219 \pm 8^*$

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

*: نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.05$ با حیوان‌های طبیعی می‌باشد. dl روز، VST : محلول وانادیل و STZ استرپتوزوتوسین اعداد داخل پرانتز نشان دهنده تعداد حیوان‌ها 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)

شاخص / گروه‌ها	گلوکز mg/dl	آب ml/day	وزن g
طبیعی (۵۰)	165 ± 10	32 ± 2	275 ± 5
5d-STZ (50)	$520 \pm 12^*$	$117 \pm 8^*$	$259 \pm 7^*$
15d-BST(45)	$512 \pm 10^*$	$150 \pm 17^*$	262 ± 8
30d-BST(45)	$498 \pm 19^*$	$160 \pm 18^*$	270 ± 10
60d-BST(35)	$487 \pm 6^*$	$155 \pm 19^*$	276 ± 13
90d-BST(30)	$498 \pm 15^*$	$160 \pm 18^*$	284 ± 10

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

*: نشانگر مقایسه معنی‌دار با $P < 0.05$ با حیوان‌های طبیعی می‌باشد.
 $Day:d$: BST : محلول پایه و STZ : استرپتوزوتوسین اعداد داخل پرانتز نشان دهنده تعداد حیوان‌ها در هر گروه می‌باشد.

حیوان‌ها، دوزهای ابتدایی اضافی از انسولین NPH احتیاج داشتند ($150-200$ 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 سطح طبیعی نگه دارد. احتیاج ابتدایی و اولیه انسولین در

نتایج انسولین درمانی: 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 انسولین وجود دارد. بعضی از

درصد دوز استفاده شده در موش های صحرایی بدون در مان وانادیل در گروه IIA بود (جدول ۳).

موش های صحرایی تحت در مان با وانادیل در گروه IA همیشه زیر 15 U/kg/day بود، این دوز و همچنین دوز درمانی نگهدارنده ($1 \pm 8 \text{ U/kg/day}$)، حدود ۸

جدول ۳: نتایج حاصل از موش های صحرایی که محلول های وانادیل و یا پایه را در حضور و بدون مصرف تزریقی ip انسولین NPH برای دو ماه مصرف کردند

وزن g	آب ml/day	وانادیل mg/day	گلوکز mg/dl	انسولین u/kg/day	شاخص گروه ها
$267 \pm 10^{*+}$	$20 \pm 4^{*+}$	$20 \pm 4^{*+}$	$183 \pm 10^{*+}$	$8 \pm 1^{**}$	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)

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

*: نشانگر مقایسه معنی دار با $P < 0.05$ با گروه IIB

+: نشانگر مقایسه معنی دار با $P < 0.05$ با گروه IB

** : نشانگر مقایسه معنی دار با $P < 0.001$ با گروه IIA

مصرف مایع هنوز بالا بود [جدول ۳]، ($186 \pm 12 \text{ ml/day}$)

نتایج تغییر وزن: پنج روز بعد از تزریق STZ، موش های هر دو گروه یک کاهش وزن معنی داری ($P < 0.05$) 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 غیر معنی داری در مقایسه با حالت طبیعی وجود داشت (جدول ۲). اگرچه به علت اثر هیپوفازیک وانادیل، این از دست دادن وزن در همه موش های گروه I (جدول ۱) ادامه داشت. انسولین درمانی در گروه مصرف کننده وانادیل به تدریج منجر به افزایش وزن در موش های گروه IA در مقایسه با گروه IB شد، که این معرف مقداری اصلاح روندهای متابولیکی در حیوان ها می باشد (جدول ۳). وزن به طور معنی داری ($P < 0.05$) در موش های صحرایی گروه IIB کاهش یافت (جدول ۳).

نتایج میزان مصرف آب: مصرف آب در موش های 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 علی رغم اینکه حیوان ها 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 موش های صحرایی تحت در مان با وانادیل مشاهده شد [جدول ۳]، ($20 \pm 4 \text{ ml/day}$) که به طور معنی داری ($P < 0.05$) کمتر از گروه های طبیعی بود (جدول ۱ و ۲): در حالی که در گروه IIB

بحث

مطالعات اخیر که در شرایط *in vitro* انجام شده اند، نشان داده اند که عمل اصلی ضددیابتی و انادیل، مستقل از انسولین بوده و از طریق تقویت مصرف محیطی گلوکز اعمال می شود [۱۱]، [۱۰، ۶]؛ اما هیچ مطالعه ای در *in vivo* مبنی بر این وجود ندارد که نشان دهد القاء یوگلیسمی مستقل از انسولین پلاسما باشد؛ بنابراین مطالعه حاضر طراحی شد، تا اعمال ضددیابتی و انادیل را در موش های صحرایی با دیابت و خیم که انسولین پلاسمایی آنها پایین است بررسی نماید. در حیوان های دیابتی، ترشح انسولین با منشاء داخلی کاهش می یافت به طوری که میزان های در گردش خون انسولین پلاسمایی به $14 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ می رسید، که این میزان، ۲۵ درصد میزان موجود در موش های صحرایی سالم بود. القاء هیپرگلیسمی بحدی شدید بود، که موش های صحرایی بدون درمان و انادیل در گروه II برای ادامه زندگی به دوز اندک انسولین NPH ($0-10 \text{ U/kg/day}$) 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 حیوان های این گروه برای ادامه حیات نیاز به تزریق انسولین نداشتند.

مطالعات قبلی گزارش نموده اند که ترکیبات و انادیلوم قادرند گلوکز خون را در موش های صحرایی دیابتی حاد و مزمن ناشی از STZ، طبیعی نمایند [۹]، [۸، ۷، ۵، ۴، ۲، 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 یاخته های بتای پانکراس است،

به طوری که تعداد یاخته های بتا به طور آشکاری کاهش می یابد (نتایج گزارش نشده اند). درمان و انادیلوم ۱۶ روز بعد از ایجاد دیابت شروع شد و این مصرف، اثرات پیشگیری و حفاظتی روی یاخته های بتا داشت. مطالعه هیستولوژیکی پانکراس موش های صحرایی دیابتی تحت درمان با و انادیل (نتایج گزارش نشده است) همچنین نشان داد که هیچ علامت آشکاری که نشانگر تولید مجدد یاخته های بتا در طول این مطالعه باشد، وجود ندارد، در حالی که این موضوع تولید مجدد یاخته ها، در موش های صحرایی با دیابت خفیف (partially) گزارش شده است [۹، ۵، ۴]. به نظر می رسد که میزان انسولین پلاسمایی در موش های صحرایی گروه I به حد کافی بالا نبوده است تا و انادیل را در عمل ضددیابتی اش کمک کند. با این وجود، کاهش ۲۰ درصدی در گلوکز خون و عدم نیاز به انسولین با منشاء خارجی برای ادامه حیات، پیشنهاد می کند که این ترکیب قادر است متابولیسم گلوکز را اصلاح نماید. این نتیجه با این یافته که موش های گروه IA تحت درمان با و انادیل، فقط با مصرف ۸ درصد دوز انسولین مصرف شده در موش های گروه IIA (بدون درمان با و انادیل) یوگلیسمی می شدند، مورد تأیید قرار می گیرد.

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 بافت های محیطی را به انسولین برای کاهش گلوکز خون در غلظت های خیلی کم انسولین پلاسما تقویت می کند، بنابراین یک میزان حداقل هورمون انسولین برای عمل یوگلیسمیک و انادیل در موش های

صحرائی دیابتی نیاز است. این مشاهده به وسیله

Cam و همکارانش [۳] تایید شده است، به طوری که آن‌ها نشان دادند که وانادیل فقط هنگامی قادر است نرموگلیسمی را ایجاد کند که میزان انسولین با منشاء داخلی $20-25 \mu\text{U/ml}$ باشد. نتیجه گیری کلی این مطالعه این می باشد که وانادیل به تنهایی قادر نیست گلوکز خون را به حد طبیعی برساند و یا این که از طریق عمل هیپوفازی طبق آنچه که Yunen و همکارانش (۱۲) مطرح کرده اند نرموگلیسمی را ایجاد نماید.

به طور خلاصه، این مطالعه پیشنهاد می کند که وانادیل قادر به انجام عمل ضد دیابتی خود در شرایطی که میزان انسولین پلاسمایی پایین است، نمی باشد، اما 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 نمایند.

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.