

Diyabet ve Vanadyum

DIABETES AND VANADIUM

Sibel TAŞ*, Melahat DİRİCAN**

* Yrd.Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü,

** Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, BURSA

Özet

Vanadyum, *in vitro* ve *in vivo* insüline benzer etki gösteren bir ajandır. Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda vanadyumun verilmesi hiperglisemiye normal düzeye getirmekte, pankreasın beta hücrelerini iyileştirmekte ve salgı fonksiyonunu düzeltmektedir. Yine insüline bağlı BB diyabetli sıçanlarda vanadil sülfat (VS) insülin ihtiyacını % 75 oranında azaltmaktadır. 1 yıl gibi bir süre VS verilmesi sonucunda herhangi bir toksisiteye rastlanılmamıştır. VS'nin oral ya da intraperitoneal olarak kronik ya da tek doz olarak verilmesi etkili olmaktadır. VS iyi absorbe edilmediği için çok sayıda organik vanadyum bileşikleri sentez edilmiştir ve bunların birbirleriyle karşılaştırılması yapılmıştır. Son yıllarda VS'nin sadece deney hayvanlarında değil, gönüllü diyabetli hastalarda da oral olarak kullanıldığını görmekteyiz. Vanadyum kemikte depo edilmekte fakat kemik yapısı ve gücü üzerine etkisinin olup olmadığı ise bilinmemektedir. Pek çok çalışmada, vanadyumun bir fosfat analogu olduğu ve vanadyumun fosfatların inhibisyonuyla defosforilasyonunu önleyerek insülin reseptörünün distalinde serin/tirozin kinazı aktive ettiği belirtilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler vanadyumun yakın dönemde diyabette kullanılabileceği yönünde ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Vanadyum, Diyabet, İnsülin-mimetik

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:162-165

Summary

Vanadium is an *in vivo* and *in vitro* insulin-mimetic agent. The administration of vanadium to the streptozotocin (STZ) diabetic rats restores hyperglycemia, improves beta cell and secretory function. In the BB diabetic rat which is a model of insulin dependent diabetes vanadyl sulfate (VS) decreases the insulin requirement by 75%. After the administration of VS for about one year no toxicity has not been observed. VS can be administered orally or by the intraperitoneal (i.p) route. Both methods are effective when VS is administered by either single dose or chronic doses. VS is not well absorbed; that's while a large number of organic vanadium compounds have been synthesized, tested and compared with one another. In recent years VS has been used not only in experimental studies but also orally volunteer patients with diabetes. Vanadium is deposited in bone but it is still unknown whether or not it affects bones strength or architecture. It has been shown by many studies that vanadium is a phosphatase inhibitor and vanadium can activate serine/threonine kinases distal to the insulin receptor presumably by preventing dephosphorylation due to inhibition of phosphatases. Recent data demonstrating beneficial effects of vanadium in diabetes seem to be promising.

Key Words: Vanadium, Diabetes, Insulin-mimetic

T Klin J Med Sci 2003, 23:162-165

Bilimsel tekniklerin ilerlemesine rağmen hala insülinin etki mekanizması, insüline direnç, lipid ve karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır ve bu konudaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Son dönemlerde diyabet ile ilgili yapılan çalışmalarda diyabet tedavisinde insüline alternatif olarak ona benzer şekilde etki gösteren vanadyum bileşikleri kullanılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar özellikle deney hayvanlarında yapılmakla birlikte son zamanlarda gönüllü diyabetik hastalarda vanadyum bileşiklerinin kullanıldığı görülmektedir (1-4).

Vanadyum insan ve hayvanlarda temel eser elementlerden biri olarak kabul edilir. Bir geçiş elementi olan vanadyum bir çok valans durumlarında (-3,-1,0,+1,+5) bulunabilir. Biyolojik sistemlerde vanadyum daha çok

vanadat (+5) ve vanadil (+4) formunda bulunmaktadır. Yaklaşık %90'ı proteinlere (özellikle transferrine) bağlıdır (5). Vanadyum gıdalarda düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen (<1 ng/g), populasyonun büyük bir kısmı için gıdalar temel alım kaynağıdır. Günlük alınımı 10-60 µg arasında değişebilir. İdrarda biyolojik yarılanma ömrü 20-40 saat olup hızla böbrekler yoluyla uzaklaştırılmaktadır. Genelde vanadyum bileşiklerinin toksisitesi düşüktür, ancak beş değerli bileşikler oldukça toksiktir. Vanadyum bileşiklerinin toksik etkilerinin çoğu sistemik toksisiteden ziyade üst solunum yolları ve gözlerin lokal irritasyonu şeklindedir. Vanadyum tozları ile temas üst solunum yolları irritasyonu, nazal hemoraji, konjunktivit, öksürük ve göğüs ağrısı gibi sonuçlar yaratabilir. Sindirilmiş vanadyumun çoğu midede VO²⁺

olarak taşınır ve bu formda duodenuma geçer. Kemik temel depo yeri olmasına karşın intraperitoneal (i.p) enjeksiyonlarda böbrek ve karaciğerde de depo edildiği gösterilmiştir (5,6).

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda vanadyum bileşiklerinin glukoz transport aktivitesini arttırdığı ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiği belirtilmektedir. Vanadyumun insüline benzer etkisi karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarını etkileyecek şekilde oldukça geniştir. Glukoz transportu, glikoliz ve glikojen sentezi yoluyla karbonhidrat metabolizmasına; lipolizin inhibisyonu yoluyla lipid metabolizmasına; protein mitogenezisi ve protein metabolizmasına etkisi görülmektedir (7,8-13).

İlk olarak Heyliger ve arkadaşları sıçanlarda streptozotosin (STZ) ile oluşturulmuş diyabette, vanadyum tedavisinin insülinin fizyolojik etkilerine benzer etki gösterdiğini ya da fizyolojik etkisini arttırdığını *in vivo* olarak göstermişlerdir. Yapılan çalışmada sıçanlarda STZ ile diyabet oluşturulduktan sonra sodyum ortovanadat ile tedavi edilmiş ve sonuçta diyabetik sıçanlarda plazma insülin düzeylerinde bir artış olmaksızın hipergliseminin ve deprese olmuş kalp fonksiyonlarının normale döndüğü gözlenmiştir (7). Bu ilk gözlemlerden sonra çok sayıda çalışma yapılmış ve son veriler vanadyumun insüline benzer etki mekanizmasının farklı hedef dokularda post reseptör mekanizmalar aracılığı ile olabileceği belirtilmiştir (5,6,14,15). Meyerovitch ise STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara kronik sodyum metavanadat verilmesinin plazma glukoz düzeylerinde azalmaya ilave olarak kas ve karaciğerde bazal heksoz transportunun arttığını göstermiştir (16). Vanadil sülfat (VS) ve vanadat ile yapılan pek çok çalışmada VS'in, vanadattan 6-10 kat daha az toksik olduğu belirtilmiş bu nedenle VS'in insüline benzer etkisiyle ilgili çalışmalar daha da genişletilmiştir (17,18). Bilindiği gibi STZ ile oluşturulmuş diyabette plazma glukoz, lipid, kreatinin ve tiroid hormon düzeylerinde değişimler gözlenmektedir (19). Ramanadham ve arkadaşları STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanların içme sularına VS eklediklerinde plazma glukoz, lipid, kreatinin ve tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesiyle beraber adipoz dokudan gliserol serbestlenmesi ve kalp fonksiyonlarında da düzelme gözlemişlerdir (20). Hamel ve arkadaşları, diyabet oluşturulmuş sıçanlarda sodyum ortovanadat (SOV) ya da VS verdikten sonra sıçanların beyin, karaciğer, kalp, yağ, kas, akciğer, testis, dalak ve böbrek dokularında VS'in yarılanma ömürlerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, karaciğer, yağ gibi insüline duyarlı dokularda SOV ve VS'in yarılanma ömürlerinin daha kısa ama beyin, testis, dalak gibi insüline daha az duyarlı olan dokularda daha uzun olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, farklı organlar arasında vanadyum metabolizmasında büyük farklılıklar

olduğunu, insülinin ya direkt ya da indirekt yoldan vanadyumun tutulmasında etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu yüzden insülin bulunmayan tip I ya da relatif olarak hiperinsülinemik olan tip II diyabette vanadyum tedavisinin önemli olabileceği belirtilmiştir (21). Dai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda uzun süre bis(maltolato)oxovanadyum(BMOV) ve VS tedavisinin karaciğer ve böbrekteki histolojik anormallikleri iyileştirdiği; plazma üre, kreatinin, alanin aminotransferaz düzeylerindeki yükselmeleri tamamen engellediğini gözlemişlerdir (22). Battel ve arkadaşları da (23) BB (Tip I) diyabetik sıçanlarda vanadil sülfatın doza bağlı olarak gerekli eksojen insülin ihtiyacını ve % 75 oranında da glukozüriyi azalttığını bildirmişlerdir. Cam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabette vanadyumun hiperglisemiye azalttığı, pankreasın beta hücrelerinin insülin depolama ve sekresyon fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmektedir. Bu araştırmacılar vanadyumun, yiyecek alımında azalmaya yol açarak glukoz seviyesini düşürdüğünü ve vanadyumun beta hücreleri üzerine koruyucu bir etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (24).

Araştırmacılar bu çalışmalardan iki önemli sonuç çıkarmışlardır (23,24):

- 1-Vanadyumun *in vivo* etkisini gösterebilmesi için az miktarda insüline ihtiyaç vardır.
- 2-Vanadyum *in vivo* olarak insülin serbestlenmesini artırır.

Vanadyumun Etki Mekanizması

Vanadyumun etki mekanizması ve antidiyabetik etkisi hala çok açık değildir ve bu konuda daha pek çok araştırma yapılmasını gerektirmektedir. *In vitro* ve *in vivo* araştırmalardan elde edilen veriler vanadyumun insülin sinyal yolunu çeşitli yollarla etkilediğini göstermektedir. Vanadyumun insüline benzer etki göstermesi ile ilgili olarak ileri sürülen mekanizmalar onun bir fosfat analogu gibi davranması ve ayrıca tirozin fosfatazı inaktive ederek tirozin kinazın fosforilasyonunu stimüle etmesidir (25). Vanadyumun insüline benzer etkileri çalışılırken vanadyumun intrasellüler kalsiyum, intrasellüler ve intraveziküler pH üzerine etkilerinin de göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmektedir. Vanadyum bileşikleri, glukoz taşıyıcılarının aktivitesini ya da translokasyonunu arttıran alternatif sinyal yolu ile de etki göstermektedir. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda hem bazal hem de insülin ile uyarılmış durumda çeşitli kinazların defektif olduğu gözlenmiş; kronik vanadyum tedavisi ile bu kinazların aktivasyonunun insülin aracılığıyla düzeldiği belirtilmiştir. Uzun süreli diyabet sonucu insüline direncin bu kinazlar yoluyla sinyal iletimine sebep olduğu ve vanadyumun bu etkileri

düzeltilmiş gözlenmiştir. Vanadyumun insüline direnci düzeltilmesi ve insüline benzer etkilerini göstermesi çeşitli kinazlar üzerinden olabildiği ancak bu etkinin görece daha az öneme sahip olduğu; dolayısıyla bu etkinin daha kompleks mekanizmalar aracılığı ile olabileceği belirtilmiştir (26-30).

Organik Vanadyumun Bileşiklerinin Önemi

Farklı vanadyum bileşiklerinin laboratuvarlarda sentezlenmesinin amacı gastrointestinal toksisite ve gastrointestinal sistemden vanadil ve vanadatın yeterli absorpsiyonunu sağlamaktır. Bu amaçla pek çok vanadyum bileşiği sentezlenmiştir. Vanadyum asetilasetonat, vanadyum RL252 gibi bileşiklerin sıçan adipoz dokularında insüline benzer etkiyi sağlamada serbest vanadyumdan çok daha etkili olduğu belirtilmektedir. Yine benzer şekilde BMOV ve bis(picolinato)oxovanadyumun sıçanlarda STZ ile oluşturulmuş diyabette hiperglisemik durumda kan glukoz düzeyini düşürmede serbest vanadyumdan çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (14,15). BMOV, özellikle oral olarak verildiğinde pasif difüzyonla absorbe edilir. BMOV suda çözünürlüğü iyi olan, elektriksel olarak yüksüz ve düşük molekül ağırlığına sahip bir bileşiktir. BMOV ve VS'in kronik ve akut etkileri ve aynı zamanda doza bağlı oluşabilecek değişiklikler çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. VS kronik olarak günde tek doz verildiğinde tedavi bitiminden sonra öglisemik durumun devam ettiği gözlenmiş, bu etki kronik BMOV tedavisinde gözlenmemiştir. Fakat BMOV yüksek konsantrasyonda verildiğinde öglisemik durumun devam ettiği gözlenmiştir (31). Yuen ve arkadaşları BMOV ve VS'in oral yolla tek doz verildiğinde kan glukozunun 4-6 saat içinde; i.p enjeksiyonda ise 2-6 saat içinde normal düzeye eriştiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda VS ile tedaviden sonra 12-24 saat içinde hiperglisemiye dönüş izlenmekte ama BMOV verildikten 1-14 hafta sonra bile öglisemik durumun devam ettiği belirtilmektedir. Araştırmacılar bu çalışmada BMOV'un , VS'tan 3 kat daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (32). Vanadyum tedavisinin kesilmesinden sonra öglisemik durumun devam etmesi ve pankreasın sekresyon fonksiyonunda az da olsa iyileşme olmasını araştırmacılar çeşitli sebeplere bağlamışlardır: **Birincisi**, vanadyumla tedavi edilmiş sıçanların tedavi kesilse bile dolaşımında bulunan insüline karşı artmış duyarlılıklarını sürdürmeleridir; **ikincisi** ise vanadyumun depo edildiği çeşitli dokulardan serbestlenmesidir. Ancak ikinci açıklama daha az mümkün gibi görünmektedir. **Üçüncü** bir açıklama Cam ve arkadaşları tarafından iddia edilen STZ'in pankreasın beta hücrelerinin hepsini haraplamadığı şeklindeki yorumlarıdır. Sonuç olarak bu çalışmalarda gözlenen durum, insülin içeriğinin düşük olmasına rağmen beta hücrelerinde ılımlı bir artış gözlenmesidir. Bunun için vanadyumun uzun süreli etkisinin önemli olduğu bildirilmiştir (31,33,34).

Vanadyum bileşiklerinin deneysel olarak oluşturulan diyabet sonucunda meydana gelen hiperfajiyi normale döndürdüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Yao ve arkadaşları, VS verildikten sonra plazma glukoz düzeylerinde ve yiyecek alınmasında azalma gözlemişlerdir (35). Hiromu ve arkadaşları farklı koordinasyonda olan pek çok vanadil kompleksinin [VO(O₄), VO(NO₄), VO(S₄), VO(N₂O₂), VO(S₂O₂) ve VO(N₃O₂)], sıçanlarda oluşturulmuş tip I ve tip II diyabette oral olarak verilmesinin etkili olabileceğini bildirmişlerdir (36).

Tip II diyabetli sıçanlarda da vanadyumla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Dört çeşit genetik olarak tip II diyabetli kemirici vardır: ob/ob fare, db/db fare, BB sıçanlar ve fa/fa sıçanlar. Bu dört grupta hiperglisemi, hiperinsülinemi ve obezite mevcuttur, reseptör ve reseptör sonrası düzeyde insüline cevap azdır. Bu grup hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek konsantrasyonda BMOV'un ya da VS'in verilmesiyle insülin düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Daha düşük konsantrasyonda BMOV verilmesinin ise yiyecek ve sıvı alımını etkilemediği ve vücut ağırlığında herhangi bir değişim olmadığı, plazma insülin ve trigliserid düzeylerinde ise önemli derecede azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (14,30).

Vanadyumla İlgili Klinik Çalışmalar

Gönüllü diyabetik insanlarda vanadyum ile ilgili çalışmalar deneysel çalışmalar ile benzer sonuçlar vermiştir. Klinik çalışmalarda vanadyum bileşiklerinin toksik etkileri göz önünde bulundurularak düşük dozlar (2mg/kg/gün) kullanılmaktadır. Bir çok hayvan deneyi ile karşılaştırıldığında hayvanlarda 20 kat daha yüksek dozların kullanıldığı ve oldukça yararlı etkileri olduğu gözlenmektedir (6).

Klinik çalışmalar tip I ve tip II diyabetli insanlarda yapılmıştır. Sodyum metavanadat 2 hafta süreyle günde 125 mg olarak verilmiş ve tip I diyabetli hastalarda vanadyumun insülin salınımına etki etmeksizin eksojen insülin gereksinmesini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca 5 adet tip I diyabetik hastadan 3'ünde glukoz kullanımının düzeldiği gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada tip II diyabetik hastalarda insülin duyarlılığında iyileşme ve glukozun non-oksidatif yolla kullanımında artış gözlenmiş, karaciğerde glukoz üretiminin değişmediği bildirilmiştir. En sık görülen yan etkinin ise diyare olduğu bildirilmiştir (2).

Goldfine ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada vanadil sülfat 16 Tip II diyabetik hastaya oral olarak verilmiş ve glukoz, Hemoglobin A1c, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve total kolesterol düzeyinde azalma gözlenmiştir (1). Yapılan başka çalışmalarda vanadil sülfat tip II diyabetli hastalara 3 hafta süreyle 100 mg/gün verildiğinde plazma glukoz ve HbA1c

düzeylerinde hızlı bir azalma olduğu; plazma insülin düzeylerinin etkilenmediği saptanmıştır. İlginç olarak tedavinin kesilmesini takiben 2 hafta sonrasında gelişmiş insülin duyarlılığının hala devam ettiği gözlenmiştir. Bu son gözlemler de daha önce yapılan deneysel çalışmalarla uyumludur (3,4).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda vanadyumun diyabette yararlı etkilerinin olması; benzer şekilde diyabetik hastalarda da bu etkilerinin gözlenmesi önümüzdeki yıllarda bu ajanın diyabet tedavisinde yer alabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Goldfine AB, Patti ME, Zuberi L, Goldstein BJ, LeBlank R, Landaker EJ et al. Metabolic effects of VOSO₄ in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: *in vivo* and *in vitro* studies. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2000; 49(3) 400-10.
- Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Khan CR. Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin dependent and non insulin dependent diabetes mellitus *in vitro* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3311-20.
- Boden G, Chen S, Ruiz J, George DV, Rossum V, Turco S. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996; 45: 1130-5.
- Cohen N, Halberstam M, Shlimovich P, Chang CJ, Shamon H, Rossetti L. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 95:2501-9.
- Nechay BR. Mechanism of action of vanadium. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 501-2.
- Barceloux DG. Vanadium. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 1999;37(2) 265-78.
- Heyliger C, Tahiliani AG, McNeill JH. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* 1985; 227: 1474-7.
- Nakai M, Watanabe H, Fujiwara C, Kakegawa H, Satoh T, Takeda J et al . Mechanism of insulin-like action of vanadyl sulfate: studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds. *J Pharm Soc Jap* 1995; 18: 119-25.
- Schechter Y, Karlish SJD. Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions. *Nature* 1980; 284: 556-8.
- Tamura S, Brown TA, Dubler RE, Lamer J . Insulin-like effect of vanadate on adipocyte glycogen synthase and on phosphorylation of 95,000 Dalton subunit of insulin receptor. *Biochem Biophys Res Comm* 1983; 113:8042-8.
- Jackson T, Salhanick AL, Sparks JD, Sparks CE, Bolognino M, Amatrude JM. Insulin-mimetic effects of vanadate in primary cultures of rat hepatocytes. *Diabetes* 1988, 37: 1234-40.
- Maher PA. Stimulation of endothelial cell proliferation by vanadate specific for microvascular endothelial cells. *J Cell Physiol* 1992; 151: 549-54.
- Duckworth WC, Solomon SS, Liepneks J, Hamel FG. Insulin like effects of vanadate in isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1988;122: 2285-9.
- Itzhak G, Dov G, Eytan G, Mati F, Yoram S. Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical implications. *J Inorg Biochem* 2000; 80: 21-5.
- Byrne AR, Kosta L. Vanadium in food and human body fluids and tissues. *Science of Total Environment* 1993; 10:17-30
- Meyerovitch J, Farfel Z, Sack J, Schechter Y. Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin treated rats. *J Biol Chem* 1987; 262: 6658-62.
- Mongold JJ, Cros GH, Vian L, Tep A, Ramanadham S, Siou G et al . Toxicological aspects of vanadyl sulphate on diabetic rats: Effects of vanadium levels and pancreatic beta cell morphology. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67:192-8.
- Bendayan M, Gingras D. Effect of vanadate administration on blood glucose and insulin levels as well as on the exocrine pancreatic function in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1989; 32:561-7.
- Taş S, Dirican M. Streptozotocinle diabet oluşturulmuş sıçanlarda tiroid fonksiyonlarının incelenmesi. *Bursa Devlet Hastanesi Bülteni* 1997; 13(2) 83-6.
- Ramanadham S, Mongold JJ, Brownsey RW, Cros GH, McNeill JH. Oral vanadyl sulfate treatment of diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 1989; 257:H904-H911.
- Hamel FG, Duckworth WC. The relationship between insulin and vanadium metabolism in insulin target tissues. *Mol Cell Biochem* 1995; 153(1-2) 95-102.
- Dai S, Yuen VG, Orvig C, McNeill JH. Prevention of diabetes-induced pathology in STZ-diabetic rats by bis(maltolato) oxovanadium(IV). *Pharmacol Communic* 1993; 3: 311-21.
- Battel ML, Yuen VG, McNeill JH. Treatment of BB rats with vanadyl sulfate. *Pharmacol Communic* 1992; 1: 291-301.
- Cam MC, Rodrigues B, McNeill JH. Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes; *European Journal of Endocrinology/ European Federation of Endocrine Societies* 1999; 141(5): 546-54.
- Swarup G, Cohen S, Garbers DI. Inhibition of membrane phosphotyrosyl-protein phosphatase activity by vanadate. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 107: 1104-9.
- Clifford JB. Potential new treatments for type II diabetes. *Trends in Pharmacological Sciences* 2000; 21(7) 259-65.
- Gherzi R, Caratti G, Bertoloni S, Montemurro A Sesto G, Cordera R. Direct modulation of insulin receptor protein tyrosine kinase by vanadate and antiinsulin receptor monoclonal antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 1474-80.
- Ueno A, Arakaki N, Takeda Y Fujio H. Inhibition of tyrosine autophosphorylation of solubilized insulin receptor by an insulin stimulating peptide derived from bovine serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 144: 1-18.
- Smith DM, Sale GJ. Evidence that a novel serine kinase catalyses phosphorylation of the insulin receptor in an insulin dependent and tyrosine kinase dependent manner. *Biochem J* 1988; 256: 903-9.
- Patrick P, Subodh V, Marc G. Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 73-80.
- McNeill JH, Yuen VG, Hoveyda HR Orvig C. Bis(maltolato) oxovanadium (IV) is a potent insulin mimic. *J Med Chem* 1992; 35: 1489-91.
- Yuen VG, Orvig C, McNeill CH. Glucose lowering effect of a new organic vanadium complex bis(maltolato)oxovanadium(IV). *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 263-9.
- Cam MC, Pederson RA, Brownsey RW McNeill JH. Long term effectiveness of oral vanadyl sulfate in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologica* 1993; 36: 218-24.
- Halberstam M, Cohen N, Rossetti L. Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not obese non diabetic subjects. *Diabetes* 1996; 45: 659-66.
- Yao J, Battell ML, McNeill JH. Acute and chronic response to vanadium following two methods of streptozotocin-diabetes induction. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:83-90.

36. Hiromu S, Tishukazi T, Hiroyuki Y. An orally active antidiabetic vanadyl complex, bis(1-oxy-2-pyridinethiolato) oxovanadium (IV), with VO (S₂O₂) coordination mode; *in vitro* and *in vivo* evaluations in rats. J Inorg Biochem 2000; 80: 99-105.

Yazışma adresi: Dr. Sibel TAŞ
Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü
16059 Görükle, BURSA
smeral@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 08.05.2002