مطالعه ایمیونو هیستوشیمی سلولهای بتای جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی دیابتی معالجه شده با محلول خوراکی وانادیل سولفات

صلاح‌الدین احمدی Ph.D.☆♦، سید مرتضی کریمیان Ph.D.☆، مسعود ستوده M.D.★، مسلم بهادری M.D.★

☆ دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه فیزیولوژی

★ دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه پاتولوژی

♦آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۶۴۴۷، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه فیزیولوژی

چکیده

* **هدف:** نمکهای وانادیم به عنوان عوامل بالقوه در درمان دیابت مطرح هستند. هدف مطالعه کنونی بررسی ایمونوهیستوشیمی سلولهای بتای جزایر لانگرهانس موشهای صحرایی دیابتی معالجه شده توسط محلول خوراکی وانادیل سولفات بود.

* **مواد وروشها:** موشهای صحرایی نر نژاد ویستار بوسیله تزریق داخل وریدی ۴۰ mg/kg استرپتوزوتوسین دیابتی شده و به دو گروه معالجه شده با وانادیل سولفات و دیابتی کنترل تقسیم شدند. به یک گروه دیگر از موشهای معادل حجم استرپتوزوتوسین تزریق شده در موشهای صحرایی دیابتی، روغن از طریق ورید دمی تزریق و به عنوان گروه شم در نظر گرفته شدند. پس از بهبود دیابت در حیوانات معالجه شده، حیوانات مورد مطالعه کشته شده و بررسی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از آنتی سرم ضد انسولین مربوط به خوکچه هندی و با روش هورس رادیش پراکسیداز بر روی برشهای پارافینی پانکراس انجام گرفت.

* **یافته‌ها:** معالجه با وانادیل سولفات منجر به از بین رفتن علائم دیابت در موشهای دیابتی معالجه شده گردید در حالی که بهبودی در علائم دیابت در موشهای دیابتی گروه کنترل ایجاد نشد. نتایج بررسی ایمنوهیستوشیمی نشان داد که در پانکراس موشهای گروه دیابتی معالجه شده، تعداد زیادی از سلولهای جزایر برای انسولین ایمونوریاکتیو هستند در حالی که انسولین ایمونوریاکتیویتی به ندرت در سلولهای جزایر موشهای گروه دیابت کنترل مشاهده گردید.

* **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بهبود دیابت در اثر معالجه باوانادیل سولفات با حفظ ساختمان جزایر و انسولین ایمونوریاکتیویتی سلولهای بتا همراه است.

گل واژگان: دیابت، سلولهای بتای پانکراس، وانادیل سولفات، پانکراس

نشریه پزشکی یاخته، سال سوم، زمستان ۸۰، شمارهٔ ۱۲، صفحات ۲۲۳-۲۱۹

تاریخ وصول: ۸۰/۹/۳، تاریخ پذیرش: ۸۰/۱۱/۷

مقدمه

دیابت شیرین یک بیماری مزمن با مشخصه کمبود هورمون اصلی تنظیم کننده قند خون "انسولین" است. این بیماری به دلیل نقص کامل یا نسبی ترشح انسولین و مقاومت بافتهای هدف نسبت به عمل انسولین بسته به نوع بیماری ایجاد می‌شود. نوع اول بیماری دیابت انسانی ناشی از تخریب اختصاصی سلولهای بتای پانکراس تولید کننده انسولین در هنگام التهاب جزایر است. سیتوکینها و رادیکالهای فعال آزاد شده در این فرآیند در مرگ سلولهای بتا نقش دارند (۱). شواهدی دال بر یک دوره طولانی از تخریب سلولهای بتا قبل از ظهور کلینیکی بیماری دیابت شیرین وجود دارد.

بیماری دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین یا نوع دو دیابت (NIDDM) در بزرگسالی ظهور کرده و به نظر می‌رسد که نتیجه افزایش مقاومت قابل توجه بافتهای هدف نسبت به عمل انسولین و عدم توانایی سلولهای بتای پانکراسی برای جبران کافی این مقاومت بافتی از طریق افزایش ترشح انسولین است. بر خلاف دیگر بافتها که به سرعت رژنره می‌شوند، سلولهای بتای پانکراس بالغ پتانسیل تکثیر محدودی دارند (۲).

استرپتوزوتوسین یک آنالوگ گلوکز است که برای سلولهای بتای پانکراس سمی بوده و اختصاصاً به این دسته از سلولها آسیب می‌رساند (۳). این ترکیب به صورت گسترده‌ای برای ایجاد مدل تجربی دیابت شیرین در حیوانات به کار رفته است (۴، ۵، ۶، ۷، ۸).

وانادیم یک عنصر واسطه جدول تناوبی است که ترکیبات آن هیپرگلیسمی را کاهش داده و علائم دیابت را در موشهای دیابتی از بین می‌برد. ترکیبات وانادیم به عنوان عوامل درمانی بالقوه در معالجه دیابت مطرح هستند (۴، ۵، ۶، ۷، ۸). این ترکیبات قادر به تقلید اعمال متابولیک انسولین هم در موجود زنده و هم در محیط کشت بوده و نیز کنترل قند را در افراد دارای دیابت شیرین بهبود می‌بخشند (۹، ۱۰).

مطالعات کلینیکی کوتاه مدت اخیر با نمکهای وانادیم بیانگر نقش مفید این ترکیبات در درمان افراد دارای نوع دو دیابت است که در این افراد وانادیم سبب کاهش مقاومت بافتهای محیطی نسبت به انسولین شده است (۹، ۱۰). مطالعات قبلی نشان داده که بکارگیری مزمن وانادیل سولفات خوراکی در موشهای صحرایی دیابتی منجر به یوگلیسمی پایدار بعد از قطع معالجه و برگشتن غلظت بافتی وانادیم به مقادیر نزدیک به قبل از شروع معالجه می‌شود (۱۱). علت ثابت ماندن قند خون حیوانات دیابتی معالجه شده توسط وانادیل سولفات بعد از قطع معالجه ممکن است مربوط به اثر این ترکیب بر روی پلاستیسیتی ذاتی، بخش درون ریز پانکراس، محافظت سلولهای بتای پانکراس و یا افزایش تکثیر سلولهای بتا باشد. در تحقیق کنونی اثر وانادیل سولفات بر روی توده سلولهای بتای جزایر پانکراس به وسیله تکنیک ایمنوهیستوشیمی و با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

* مواد و شیوه آزمایش

کیت گلوکز از شرکت زیست شیمی خریداری شد. آنتی‌بادی اولیه (آنتی‌سرم انسولین خوکچه هندی) (Colone: N/S Code:N1542) و کنترل منفی مربوطه از شرکت داکو (کارپنتاریا، USA) خریداری شد. وانادیل سولفات مونوهیدارات (VOSO4,H20) و استرپتوزوتوسین به ترتیب از کمپانیهای آلدریچ انگلستان و آپ جون آمریکا خریداری شدند.

* شیوه آزمایش

الف) معالجه و نگهداری موشهای صحرایی

موشهای صحرایی نر نژاد ویستار از انیستیتو رازی تهیه شد. موشهای صحرایی در شرایط ۲±۲۲ سانتیگراد و تحت شرایط دوازده ساعت روشنایی و دوازده ساعت تاریکی و در شرایط مواد غذایی آزمایشگاهی استاندارد و در قفسهای فلزی جداگانه نگهداری شدند. دیابت با تزریق داخل وریدی تک دوز mg/kg ۴۰ محلول استرپتوزوتوسین تازه در ۰/۱ مولار بافر سیترات (pH= ۴/۵) به داخل سیاهرگ جانبی دم ایجاد شد. موشهای صحرایی دیابتی به دو گروه کنترل (n= ۱۴) و معالجه شده (n= ۱۴) تقسیم شدند. به یک گروه از موشهای نرمال (n= ۱۴) معادل حجم تزریق شده در گروه دیابتی روغن از طریق ورید دمی تزریق و به عنوان گروه شم در نظر گرفته شدند. نمونه‌های خونی برای آنالیز از طریق بریدن قسمت انتهایی دم حیوان و ماساژ رو به پایین ملایم آن در لوله‌های میکروسانتریفوژ به دست آمد. پلاسما به وسیله سانتریفوژ نمونه‌ها در ۱۰۰۰۰g جدا شد و فاکتورهای پلاسمایی به وسیله اسپکتروفوتومتر (UV 3100/3100S Shimadzu, Japan) اندازه‌گیری شد. برای نشان دادن یکسان بودن شدت بیماری، موشهای دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین که در روز هفتم بعد از تزریق، گلوکز پلاسمایی mg/kg ۴۸۰ تا ۵۵۰ داشتند برای ادامه مطالعه انتخاب شدند. به منظور عادت کردن حیوان به محلول وانادیل سولفات ابتدا به مدت یک هفته محلول خوراکی وانادیل سولفات با غلظت نیم میلی‌گرم در میلی‌لیتر داده شد. موشهای صحرایی تحت معالجه در بقیه طول دوره معالجه محلول خوراکی وانادیل سولفات با غلظت یک میلی‌گرم در میلی‌لیتر دریافت کردند. حیوانات در طول دوره مطالعه دسترسی آزاد به غذا داشتند. مایع مصرفی و گلوکز پلاسما مرتباً در طول دوره مطالعه اندازه‌گیری شد. در موشهای مورد معالجه قند پلاسمایی در محدوده mg/dl ۹۰-۱۶۰ نرمال در نظر گرفته شد. حیوانات دیابتی معالجه شده وقتی کشته شدند که دو ماه بعد از قطع معالجه دارای قند پلاسمایی نرمال بودند.

ب) مطالعه ایمیونو هیستوشیمی جزایر لانگرهانس

حیوانات مورد مطالعه در گروهها با دوز بالای اتر کشته شده، پانکراس جداگشته و در فرمالین بافر شده توسط فسفات در درجه حرارت معمولی به مدت ۴۸ ساعت فیکس گشته و در بلوکهای پارافین قالب‌گیری شدند. برشهای پنج میکرونی تهیه شده و بر روی اسلایدهای ژلاتینه شده پوشیده شده توسط ال-لیزین قرار گرفتند. به منظور پیشگیری از اتصالهای غیر اختصاصی آنتی بادی ابتدا برشها با سرم نرمال بز ۴ درصد در بافر فسفات بلوکه شده و سپس با آنتی بادی

اولیه ضد انسولین انکوبه شدند. واکنش پراکسیداز به وسیله ۲۵ میلی گرم در دسی لیتر آمینوبنزیدین در سالین بافر شده با فسفات با ۰/۰۲۵ درصد پراکسید هیدروژن به مدت ده دقیقه در درجه حرارت معمولی انجام گرفت. کمپلس آنتی ژن - آنتی بادی به وسیله متد استرپت آویدین کونجوگه شده با هورس رادیش پراکسیداز و با استفاده از آنتی بادی ثانویه بیوتینیله شده قابل مشاهده گردید. برشها به وسیله میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت.

* آنالیز آماری

داده‌ها به صورت میانگین به اضافه و منهای انحراف معیار نشان داده شده‌اند. اختلاف بین گروهها برای پارامترهای مختلف بوسیله آنالیز واریانس یک طرفه و با استفاده از تست توکی (tukey) تعیین شد.

یافته‌ها

* ۱) قند و مایع مصرفی

الف) موشهای دیابتی معالجه شده با وانادیل سولفات تغییرات در غلظت پلاسمایی گلوکز و مایع مصرفی در گروههای مختلف حیوانات در جدول ۱ نشان داده شده است. گلوکز پلاسما و مایع مصرفی که یک هفته بعد از تزریق استرپتوزوتوسین تقریباً ۵ برابر شده بود (۵۳۰±۲۸mg/dl، ۱۴۲±۱۲ml/day). سه ماه بعد از معالجه به محدوده نرمال برگشت (۱۲۵±۱۶mg/dl، ۲۵±۴ml/day). بدین ترتیب تزریق استوپتوزوتوسین سبب افزایش قند پلاسما و آب مصرفی گشته و معالجه با وانادیل سولفات سبب از بین رفتن علایم دیابتی فوق گردید.

ب) موشهای دیابتی کنترل: غلظت پلاسمایی گلوکز و مایع مصرفی در موشهای دیابتی گروه کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. گلوکز پلاسما و مایع مصرفی ۳ ماه بعد از تزریق استرپتوزوتوسین به ترتیب ۴۸۲±۲۳ mg/dl و ۱۷۴±۱۸ ml/day بود. موشهای دیابتی کنترل در طول دوره مطالعه دیابتی باقی ماندند. تعداد زیادی از حیوانات این گروه علائم دیابت شدید نظیر کاتاراکت و کاهش وزن را نشان دادند.

جدول ۱: گلوکز پلاسما و مایع مصرفی در گروههای مختلف حیوانی در طول دوره مطالعه

گروه	روز	گلوکز پلاسما (mg/dl)	مایع مصرفی (ml/day)
دیابت کنترل	۷	۵۳۰±۲۸* n=۲۸	۱۴۲±۱۲* n=۲۸
	۹۰	۴۸۲±۲۳** n=۱۴	۱۷۴±۱۸** n=۱۴
دیابت معالجه شده	۷	۵۳۰±۲۸* n=۲۸	۱۴۲±۱۲* n=۲۸
	۹۰	۱۲۵±۱۶ n=۱۴	۲۵±۴ n=۱۴
شم	۷	۱۱۰±۸ n=۱۴	۲۷±۲ n=۱۴
	۹۰	۱۱۸±۱۰ n=۱۴	۲۸±۴ n=۱۴

اعداد بر حسب میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند

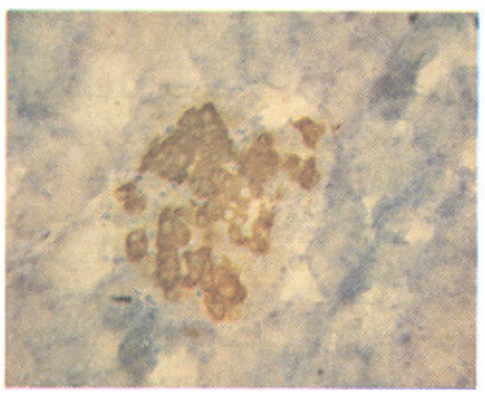
* $P < 0.01$ نسبت به میانگین گروه کنترل ** $P < 0.01$ نسبت به میانگین گروه معالجه شده

ج) موشهای گرو شم: میانگین مقادیر گلوکز پلاسمایی و مایع مصرفی این گروه از حیوانات در طول دوره مطالعه تفاوت معنی داری نسبت به زمان شروع و نیز در پایان مطالعه تفاوت معنی داری نسبت به گروه دیابتی معالجه شده نداشت ولی نسبت به گروه دیابت کنترل در پایان مطالعه اختلافات معنی داری بود (جدول ۱).

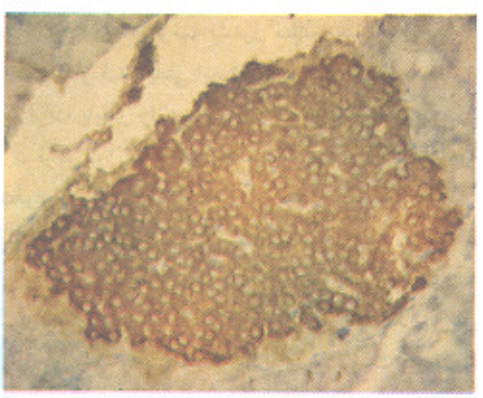
۲) ایمیونو هیستوشیمی و میکروسکوپ نوری

مطالعات میکروسکوپی بر روی سلولهای بتای جزایر پانکراس دو ماه بعد از قطع معالجه انجام گرفت. در بررسی توسط میکروسکوپ نوری پانکراس موشهای صحرایی دیابت کنترل اندازه جزایر لانگرهانس کوچکتر از نرمال بود و جزایر دارای سلولهای نکروتیک با هسته پیکنوتیک و سیتوپلاسم شدیداً ائوزینوفیلیک بودند. در موشهای دیابتی معالجه شده سلولهای جزایر لانگرهانس هیچ نوع تفاوت واضحی با سلولهای جزایر لانگرهانس موشهای صحرایی گروه شم نشان ندادند.

رنگ آمیزی ایمیونو هیستوشیمی جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی گروه دیابت معالجه شده برای انسولین نشان داد که تعداد زیادی از سلولها برای انسولین مثبت هستند (شکل ۱) و این میزان قابل مقایسه با میزان رنگ پذیری برای انسولین در سلولهای جزایر لانگرهانس موشهای صحرایی گروه شم (شکل ۲) بود.

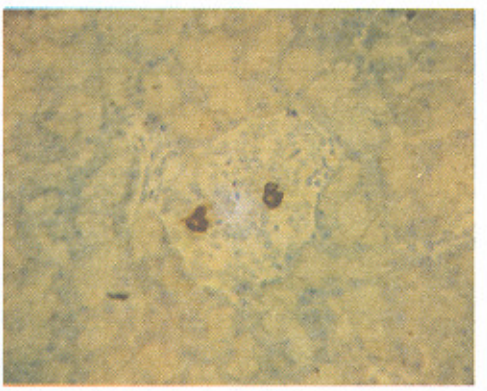


شکل ۱: برش میکروسکوپ نوری جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی دیابتی معالجه شده رنگ‌آمیزی شده برای انسولین بزرگنمایی ۴۰۰×



شکل ۲: برش میکروسکوپ نوری جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی گروه شم رنگ‌آمیزی ایمنی شده برای انسولین بزرگنمایی ۴۰۰×

مقایسه برشهای جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی دیابتی معالجه شده با موشهای صحرایی گروه شم نشان داد که در گروه معالجه شده ساختمان جزایر نرمال و دژنراسیون سلولهای بتای پانکراس به مراتب کمتر از گروه دیابت کنترل بود و جزایر به مقدار زیاد برای انسولین ایمونوپوستیو بودند. در جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی دیابتی کنترل به ندرت سلولهای بتای مثبت برای انسولین مشاهده شد (شکل ۳).



شکل ۳: برش میکروسکوپ نوری جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی دیابتی کنترل رنگ‌آمیزی شده برای انسولین بزرگنمایی ۴۰۰x

بحث

ما در مطالعات قبلی نشان دادیم که در موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین وقتی که دیابت تجربی ایجاد شده شدید است (دیابت ایجاد شده توسط دوز ۵۰ mg/kg و بالاتر استرپتوزوتوسین) معالجه با وانادیل سولفات نمی‌تواند منجر به بهبود هیپرگلیسمی شود اما مقدار انسولین تزریقی مورد نیاز برای ایجاد نورموگلیسیمی را در مقایسه با موشهای دیابت کنترل به شدت کاهش می‌دهد (۷) که بیانگر نقش شبه انسولینی وانادیم است. در این مطالعه نشان داده شد هنگامی که دیابت ایجاد شده خیلی شدید نیست، معالجه با محلول خوراکی وانادیل سولفات منجر به نرمال شدن قند پلاسما می‌شود که بعد از قطع معالجه ادامه داشت.

اثرات شبه انسولینی مشتقات وانادیم امروزه مورد پذیرش کامل محققینی است که در این زمینه مشغول مطالعه هستند. آنچه جای بحث است اثرات پایدار ضد دیابتی این ترکیبات بعد از قطع معالجه است. در ارتباط با اثرات پایدار وانادیم در بهبود دیابت چند فرضیه را می‌توان مطرح کرد. فرض اول مربوط به تجمع وانادیم در طول زمان در بافتهایی نظیر استخوان و آزاد شدن تدریجی آن بعد از قطع معالجه و نرمال نگه داشتن قند خون از طریق اثرات شبه انسولینی است. اگر چه ما غلظت پلاسمایی و بافتی وانادیم را در این مطالعه اندازه نگرفتیم، نتایج اندازه‌گیری دیگران بیانگر آن است که در حیوانات معالجه شده توسط نمکهای وانادیم در حالی قند خون نرمال بوده است که غلظت بافتی وانادیم مشابه غلظت آن در بافتها قبل از شروع معالجه بوده است (۹).

سلولهای پانکراسی جدید به وسیله نئوژنزیس، تمایز سلولهای جنینی مجاری، و یا به وسیله تقسیم سلولهای تمایز یافته موجود ایجاد می‌شوند (۲، ۱۰، ۱۱). اصولاً این مسئله پذیرفته شده است که تا اواخر دوره جنینی اغلب سلولهای بتای پانکراس در نتیجه نئوژنزیس و بعد از تولد بوسیله تقسیم سلولهای بتای موجود ایجاد می‌شوند. شدت تقسیم سلولهای بتا در جوندگان بالغ در حدود سه درصد در روز است و همین شدت کم تقسیم سبب شده است تا این تصور پیش بیاید که فرد با همان تعداد سلول بتایی که خواهد داشت به دنیا می‌آید. رژنراسیون سلولهای بتا نه در انسان و نه در مدل حیوانی نوع یک یا دو دیابت قابل توجه نیست (۱۰). از آنجا که توده سلولهای بتا یک فاکتور تعیین کننده کل مقدار انسولین ترشح شده به وسیله پانکراس است، اگر بتوان سرعت تکثیر سلولهای بتا را افزایش داد این موضوع ممکن است در حفظ نورموگلیسمی سودمند باشد. وانادیم ممکن است سبب نئوژنزیس جزایر از سلولهای پیش ساز تمایز نیافته و یا سبب تبدیل انواع دیگر سلولهای ناشناخته (۱۰) به سلولهای بتا شود، پدیده‌ای که تحت شرایط خاص اتفاق می‌افتد (۱۰، ۱۱).

شواهدی وجود دارد دال بر این که معالجه با وانادیم مانع از توکسیسیتی سلولهای بتا توسط استرپتوزوتوسین نمی‌شود (۱۲). بهبود دیابت توسط وانادیم ممکن است به دلیل حفظ بخشی از سلولهای بتای پانکراس باشد که از اثر سمی استرپتوزوتوسین در امان بوده‌اند. به نظر می‌رسد که حفظ نسبی سلولهای بتا برای بهبود طولانی مدت دیابت ضروری و همچنین کافی باشد (۱۲). شکل نرمال جزایر و فراوانی زیاد سلولهای انسولین ایمیونو راکتیو در جزایر لانگرهانس حیوانات دیابتی معالجه شده و تعداد بسیار کم سلولهای انسولین ایمیونوریاکتیو در جزایر لانگرهانس حیوانات دیابتی کنترل در این مطالعه ممکن است به دلیل نقش محافظتی وانادیل سولفات بر روی سلولهای بتا، تحریک نئوژنزیس و یا تحریک تقسیم سلولهای بتای سالم مانده از اثر سمی استرپتوزوتوسین باشد.

احتمال دیگر در ارتباط با بهبود پایدار نشانه‌های دیابت در اثر معالجه با وانادیل سولفات القاء نئوژنزیس در پیش سازهای بالقوه سلولهای بالغ بتا است. یک ذخیره مهم و بالقوه از سلولهای پیش ساز اندوکرینی در پانکراس وجود دارد که می‌توانند تحت تاثیر محرکهای مناسب نظیر فاکتورهای رشد به سلولهای بتا تبدیل شوند و وانادیم ممکن است نقش محرک مناسب را در این شرایط ایفا نمایند (۱۰).

برداشتن بخش کمی از پانکراس منجر به رژنراسیون جبرانی سلولهای بتا و به همراه آن بهبود هیپرگلیسمی مربوطه می‌شود. برداشتن بخش عمده پانکراس منجر به هیپرگلیسمی شدید شده و با تحریک تقسیم سلولهای بتا همراه نیست (۱۰). به نظر می‌رسد که رژنراسیون جبرانی سلولهای بتا به شیوه‌ای توسط هیپرگلیسمی یا دیابت جلوگیری می‌شود و وانادیم ممکن است در این مرحله دخالت کند.

تزریق سمهای اختصاصی سلولهای بتا نظیر استرپتوزوتوسین منجر به وضعیتی شبیه دیابت شیرین نوع یک با تخریب سلولهای بتا و به دنبال آن هیپرگلیسمی می‌شود. نشان داده شده است که رژنراسیون در پاسخ به اثرات آسیب رساننده سمهای سلولهای بتا اتفاق می‌افتد ولی وقتی که تخریب سلولهای بتا وسیع است رژنراسیون جبرانی

سلولهای بتا در حدی نیست که بتوانند هیپرگلیسمی را مرتفع نماید (۱۰). وانادیم ممکن است رژنراسیون جبرانی سلولهای بتا را که در پاسخ به اثرات آسیب رساننده سمهای اختصاصی سلولهای بتا اتفاق می‌افتد آنقدر تشدید نمایند که منجر به برطرف کردن هیپرگلیسمی شود.

به نظر می‌رسد که رژنراسیون ناقص سلولهای بتا نقش اساسی در ایجاد عدم تحمل گلوکز در مدلهای مختلف حیوانی برای هر دو نوع دیابت داشته باشد. پر واضح است که هر عاملی که قادر به افزایش باقیمانده توده سلولهای بتا در بیماران دیابتی باشد اثرات سودمندی بر روی هموستاز گلوکز داشته و ممکن است منجر به باز کردن مسیر درمانی کاملاً جدیدی در ارتباط با درمان بیماران دیابتی نوع دوم که اضافه وزن داشته و معمولاً معالجه آنها توسط داروهای خوراکی مشکل است شود.

توانایی وانادیل سولفات در حفظ توده سلولهای بتای جزایر و کاستن از اثرات دیابتوژن استرپتوزوتوسین بیانگر آن است که مطالعات بیشتری چه در موجود زنده و چه در محیط کشت درباره اثر وانادیل سولفات بر روی تکامل و عملکرد جزایر ضروری و با اهمیت بوده و سرانجام آن ممکن است ایجاد استراتژی درمانی نوین در درمان دیابت شیرین باشد. مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا بتوان مکانیسمهایی را که از طریق آن وانادیل سولفات سبب مقاومت نسبت به اثر دیابتوژنی مثل استرپتوزوتوسین می‌شود را مشخص نمود تا بتوان بر اساس آن استراتژیهایی را جلو برد که امکان استفاده از نمکهای وانادیم را در درمان دیابت فراهم آورد. با توجه به خواص مسلم شبه انسولینی وانادیم و نقش محافظتی و یا احتمالاً میتوژنیک وانادیم در ارتباط با سلولهای بتای پانکراس می‌توان به استفاده از ترکیبات وانادیم به عنوان یک استراتژی برای مداوای دیابت شیرین نگریست.

References

1. Rabinovictch A, Suarez-Pinzon WL: Cytokines and their roles in pancreatic islet ß-cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. Biochem Pharmacol 1998; 55: 1139-1149

2. Finegood DT, Scaglia L, Bonner-Weir S: Dynamics of ß-cell mass in the growing rat pancreas. Diabetes 1995; 44: 249-256

3. Ohly P, Gleichmann H: Metallothionine: *In vitro* induction with zinc and streptozotocin in pancreatic islets of mice. Exp Clin Endocrinol 1995; 103: 78-82

4. Poucheret P, Gross R, Cadene A, Manteguetti M, Serrano JJ, Ribes G, Cros G: Long-term correction of STZ-diabetic rats after short-term i.p. VOSO4 treatment: persistence of insulin secreting capacities assessed by isolated pancreas studies. Mol cell Biochem 1995; 153(1-2): 197-204

5. Pederson RA, Ramanadham S, Buchan AM, McNeill JH: Long-term effects of vanadyl treatment on streptozocin-induced diabetes in rats. Diabetes 1989; 38(11): 1390-1395

6. Meyerovitch J, Farfel Z, Sack J, Shechter Y: Oral administration of vanadate normalized blood glucose levels in streptozotocin-treated rats: characterization and mode of action. J Biol Chem 1987; 262: 6658-6662

7. Dehghani GA, Ahmadi S, Omrani GR: Effects of vanadyl sulphate on glucose homeostasis in severe diabetes induced by streptozotocin in rats. Indian J Med Rees 1997; 106: 481-485

8. Cam MC, Rodrigues B, McNeill JH: Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes. Eur J Endocrinol 1999; 141(5): 546-554

9. Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Kahn CR: Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus *in vivo* and *in vitro* studies. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(11): 3311-3320

10. Sjoholm A: Diabetes mellitus and impaired pancreatic B-cell proliferation. J Int Med 1996; 239: 211-220

11. Eugenio B, Moÿse B: Intermediate endocrine-acinar pancreatic cells in duct ligation conditions. Issue 1997; 273(5): C1641- C1649

12. Cam MC, Li WM, McNeill JH: Partial preservation of pancreatic beta cells by vanadium: evidence for long-term amelioration of diabetes. Metabolism 1997; 46(7): 769-778