



KOMPLEKS OKSOVANADIUM (IV) SEBAGAI INSULIN-MIMETIK

Fakhrotun Nisa¹

¹Program Studi Kimia, Universitas Pamulang, Jl. Raya Jakarta KM 5 Serang, Indonesia

E-mail : dosen10023@unpam.ac.id¹

Masuk : 21 Agustus 2023

Direvisi: 06 September 2023

Disetujui: 12 Oktober 2023

Abstract: *Diabetes Mellitus (DM) that is suffered by many people in the world, classified as type 1 and 2 diabetes. Various developments have been made to reduce blood sugar levels in diabetes sufferers. In the 21st century, research on metallopharmaceuticals has been developed using vanadium metal as an anti-diabetic. In this article, the development of vanadium complexes as insulin mimetics with various types of coordination is reviewed based on in vivo and in vitro evaluations as well as the possible mechanism.*

Keywords: *Diabetes Mellitus; Vanadium; Coordination.*

Abstrak: Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat di dunia diklasifikasikan sebagai diabetes tipe 1 dan 2. Berbagai pengembangan dilakukan untuk menurunkan kadar gula darah penderita diabetes. Pada abad ke 21, penelitian mengenai metalofarmatikal banyak dikembangkan dengan menggunakan logam vanadium sebagai anti-diabetes. Pada artikel ini, perkembangan kompleks vanadium sebagai insulin mimetik dengan berbagai macam koordinasi direview berdasarkan hasil uji secara *in vivo* dan *in vitro*.

Kata kunci: Diabetes Melitus; Vanadium; Koordinasi.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang tersebar luas di dunia. Berdasarkan data IDF Diabetes Atlas pada tahun 2021, sebesar 10,5% dari orang dewasa (20 – 79 tahun) di seluruh dunia menderita diabetes. Jumlah ini diprediksikan akan meningkat 46% pada tahun 2045. DM diklasifikasikan menjadi dua tipe yakni tipe 1 (insulin-dependent) dan tipe 2 (non-insulin dependent) [1]. DM tipe 1 hanya dapat dikontrol dengan injeksi insulin setiap harinya, sedangkan DM tipe 2 dapat diobati dengan beberapa jenis terapi sintetik. Oleh karena itu, berbagai pengembangan bahan sebagai anti-diabetes telah banyak dilakukan, salah satunya dengan logam vanadium.

Vanadium dengan nomor atom 23, berat atom 50,9 dan memiliki bilangan oksidasi dari III sampai V (vanadik V(III), vanadil V(IV) dan vanadat V(V)) memiliki berbagai fungsi dalam bidang biokimia dan fisiologis [2]. Namun, fungsinya sebagai anti-diabeteslah yang paling banyak dikembangkan. Pada awalnya, pengobatan DM secara oral menggunakan natrium metavanadat (NaVO_3) telah digunakan sejak 1899. Kemudian dalam perkembangan selanjutnya garam vanadil sulfat diketahui lebih baik dibandingkan dengan natrium metavanadat [3]–[8]. Vanadil terbukti memiliki tingkat toksisitas sepuluh kali lebih rendah dari vanadat (Poucheret dkk., 1998). Namun garam-garam anorganik ini hanya dapat diserap oleh tubuh dalam jumlah yang rendah. Oleh karena itu vanadil(IV) dalam bentuk kompleks menjadi objek penelitian lanjutan hingga saat ini. Pada kajian ini akan difokuskan pada kompleks vanadil dengan variasi ligan yang memiliki berat molekul rendah dengan harapan dapat meningkatkan lipofilisitas, transportasi membran dan bioavailabilitas yang tinggi sebagai anti-diabetes.

METODOLOGI

Secara umum, percobaan-percobaan yang dilakukan di dalam artikel ini dimulai dari sintesis kompleks oksovanadium dengan berbagai ligan dengan precursor garam VOSO_4 . Kompleks yang sudah terkonfirmasi

strukturnya diuji aktivitasnya secara *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* dilakukan pada tikus Wistar jantan (berat badan 190 – 200 g) yang diinjeksikan STZ (60 mg/kg berat badan) dalam 0,1 M buffer sitrat, pH 5,0. Pada hari pertama dan kedua tikus yang sudah diinjeksi STZ diberikan larutan VOSO₄.6H₂O secara oral (50 mg V/kg berat badan), kemudian tikus sampel diberikan sampel kompleks oksovanadium (1 – 10 mg V/kg berat badan) secara oral atau injeksi [9]. Pada prosesnya kadar gula darah sampel tikus terus diukur setiap harinya. Selain itu, bentuk vanadium dan kadarnya dideteksi dalam organ tikus melalui spektrometer ESR (*Electron Spin Resonance*).

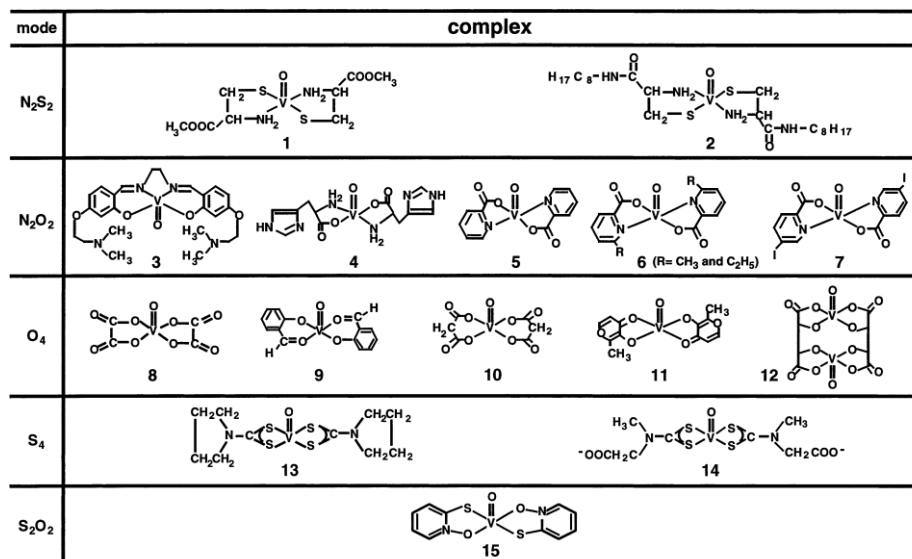
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Uji Aktivitas Insulin-Mimetik dari Kompleks Vanadil secara *In Vitro*

Uji aktivitas kompleks vanadil secara *in vitro* dilakukan dengan melihat interaksi ion vanadil pada adiposit tikus Wistar yang terinduksi epineprin yang juga dibandingkan dengan aktivitas ion vanadat. Hasil penelitiannya adalah sebagai berikut [10], [11]. (1) Ion vanadil dapat meningkatkan penyerapan glukosa, (2) ion vanadil dapat menekan pelepasan asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) (3) ion vanadil diserap ke dalam adiposit sedangkan ion vanadat tidak diserap ke dalam adiposit, dan (4) sebagian ion vanadat pada akhirnya direduksi menjadi vanadil, kemudian diserap ke dalam adiposit. Dari seluruh hasil tersebut, semakin mendukung bahwa ion vanadil adalah bentuk aktif vanadium yang berfungsi meniru atau meningkatkan aksi insulin (insulin-mimetik) dengan berinteraksi dengan pengangkut glukosa (GLUT-4).

2. Kajian Efektivitas Berbagai Kompleks Vanadil sebagai Insulin-Mimetik

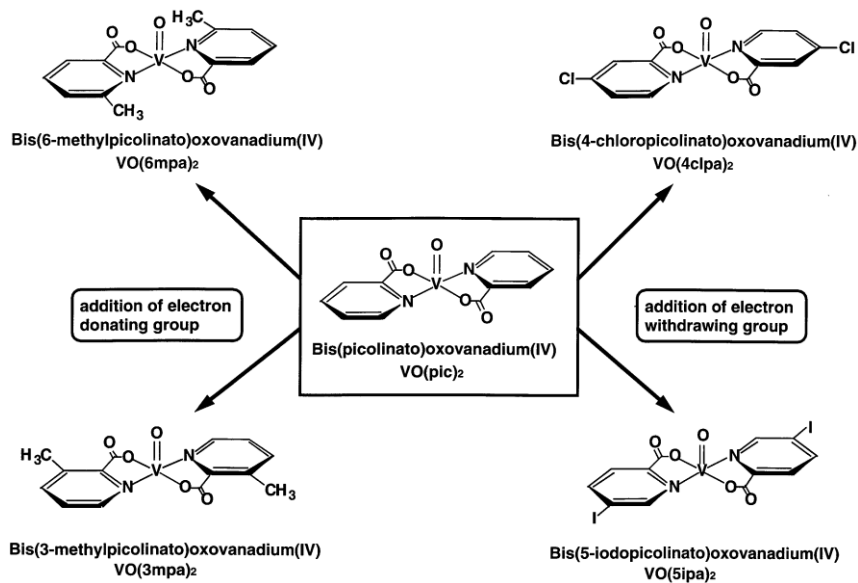
Pada tahun 1990, hasil penelitian mengatakan bahwa kompleks bis(methylcystinato) [VO(cysm)₂]-, bis(oxalato) [VO(ox)₂]-, bis(salisilaldehida) [VO(sal)₂]-, dan bis-(+)-tartrato [VO(tar)₂]oksovanadium(IV) dengan mode koordinasi VO(S₂N₂) dan VO(O₄) menunjukkan hasil normoglikemik pada tikus diabetes tipe 1 yang diinduksi streptozotocin (STZ) ketika diberikan kompleks secara oral [11]. Urutan efek normoglikemik pada tikus sampel di antaranya adalah VO(cysm)₂ > VO(tar)₂ > VO(sal)₂ > VO(ox)₂. Berdasarkan hasil tersebut kompleks VO(cysm)₂ yang memiliki efek paling baik. Adapun dosis kompleks VO(cysm)₂ yang diberikan sebesar 1–10 mg V/kg berat badan.



Gambar 1. Perancangan Dudukan Load Cell Gaya Dengan Airfoil Dan Pengaturan Sudut Airfoil

Secara umum, ikatan koordinasi antara ion vanadil sebagai asam Lewis keras dengan tiolat sebagai basa Lewis lunak cenderung lebih lemah jika dibandingkan dengan kombinasi asam keras/basa keras atau asam lunak/basa lunak jika ditinjau melalui prinsip HSAB (*Hard Soft Acid Base*) menurut Pearson [12]. Namun pada kenyataannya, trans-VO(cysm)₂ membentuk ikatan V-S yang kuat [13]. Dari hasil tersebut, aktivitas insulin-mimetik kompleks vanadil yang mengandung koordinasi V-S dikaji secara *in vitro* dan *in vivo* dalam adiposit. Hasilnya adalah sebagai berikut, (1) secara *in vitro* kompleks Bis(pyrrolidineN-carbodithiolato)oksovanadium(IV) [VO(pcd)₂] [14], [15] menjadi kompleks yang paling efektif di antara enam kompleks dengan mode koordinasi VO(S₄) saat percobaan dengan metode injeksi dan oral (2) Bis(1-oksi-2-piridintiolato)oksovanadium(IV) [VO(opt)₂] [16], [17] yang merupakan kompleks dengan mode koordinasi VO(S₂O₂) juga menunjukkan aktivitas

insulin-mimetik yang secara *in vitro* dengan menormalkan kadar glukosa darah pada tikus STZ. Sampel [VO(opt)₂] diberikan secara oral dan tikus diamati selama 15 hari, hasilnya dapat menurunkan kadar glukosa dan trigliserida dalam darah. Sebagai perbandingan, kompleks vanadil dengan koordinasi VO(N2O2) bis(picolinato)oksovanadium(IV) [VO(pic)₂] juga memiliki efek insulin-mimetik dalam sistem adiposit secara *in vitro* [18]. Kompleks ini efektif dalam menormalkan kadar glukosa darah tikus STZ bila diberikan secara injeksi atau oral. Setelah pemberian [VO(pic)₂] selama 14 hari, kadar glukosa darah dari tikus menjadi normal hingga hari ke-30 dan juga disertai dengan penambahan berat badan. Akibatnya, kompleks [VO(pic)₂] menjadi pelopor kompleks yang dikaji hubungan struktur aktivitas kompleks vanadil antidiabetes dengan mode koordinasi VO(N2O2). Seperti yang ditunjukkan pada Gambar. 2, turunan-turunan kompleks [VO(pic)₂] dibentuk dengan menambahkan gugus pendorong elektron seperti gugus metil ke dalam cincin piridin dari ligan *picolinate*, menjadi kompleks bis(3-methylpicolinato)oksovanadium(IV) [VO(3mpa)₂] dan bis(6-methylpicolinato)oksovanadium(IV) [VO(6mpa)₂] [19], [20]. Selain itu, kompleks turunan lain juga dibentuk dari penambahan gugus penarik elektron seperti atom halogen ligan *picolinate*, menjadi kompleks bis(5-iodopicolinato)oksovanadium(IV) [VO(5ipa)₂] dan bis(4-chloropicolinato)oksovanadium(IV) [VO(4clpa)₂] [21], [22].



Gambar 2. Struktur Kompleks [VO(pic)₂] dan Turunannya dengan Penambahan Gugus Pendorong dan Penarik Elektron

Ketika *load cell* dibebani (Gambar 3) maka akan menghasilkan gaya yang sama besar dengan berat bandul, dan momen karena titik netral *load cell* berbeda dengan titik pembebanan. Momen yang dihasilkan adalah perkalian antara gaya pembebanan dengan jarak antar titik netral *load cell*. Untuk meminimalisir kesalahan pengukuran beban maka sudut antara tali logam dengan sumbu *load cell* harus sekecil mungkin karena akan mengakibatkan beban yang terbaca menjadi cenderung lebih kecil dibandingkan dengan beban aslinya.



Gambar 3. Proses *Check Load* pada *Load cell*

Struktur-struktur tersebut ditentukan dengan menggunakan metode spektrum EXAFS [21]. Hasilnya terlihat bahwa kompleks VO(pic)₂, VO(3mpa)₂ dan VO(5ipa)₂ memiliki enam koordinat dengan tambahan ikatan V-OH₂, sedangkan kompleks VO(6mpa)₂ dan VOSO₄ memiliki lima koordinat tanpa tambahan koordinasi

molekul air. Molekul air yang tidak terkoordinasi disebabkan oleh hambatan sterik gugus 6-metil. Panjang ikatan V-O ekuatorial pada kompleks VO(6mpa)₂ sebesar 202 pm, di mana ikatan tersebut lebih pendek dari seluruh ikatan pada VO(pic)₂, VO(3mpa)₂ dan VO(5ipa)₂. Di sisi lain, panjang ikatan V-N pada kompleks lima koordinat sebesar 229 pm, lebih panjang daripada di kompleks enam koordinat (221–223 pm). Adanya koordinasi H₂O di sekitar vanadil mempengaruhi aktivitas kompleks insulin-mimetik dapat dilihat dari urutannya sebagai berikut VO(5ipa)₂ > VO(6mpa)₂ > VO(pic)₂ > VO(3mpa)₂ > VO(4clpa)₂, serta efek normoglikemik secara *in vivo* dari kompleks VO(5ipa)₂ dan VO(6mpa)₂ lebih baik daripada kompleks lain [21].

Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan gugus metil atau atom halogen ke dalam ligan pikolinat dapat menghasilkan kompleks antidiabetes dengan insulin-mimetik yang lebih aktif. Namun, efek substituent ini harus dibandingkan lagi dengan ligan lain pada posisi yang sama.

Selanjutnya kompleks vanadil dengan mode koordinasi VO(O4) juga telah dikembangkan. Kompleks yang paling banyak diuji yaitu Bis(maltolato)oksovanadium(IV) [VO(ma)₂] [23], [24] dan bis(ethylmaltolato)oksovanadium(IV) [VO(ema)₂] [25], kompleks ini ditambahkan pada air minum dan dapat menormalkan kadar glukosa darah tikus-STZ yang tinggi [11].

Kompleks vanadil dengan efek insulin-mimetik yang stereospesifik juga telah dilaporkan [26]–[28]. Seperti pada kompleks [VO(XeX)(H₂O)], di mana XeX=N,N-ethylenebis(-asam amino) (Gambar. 2), VO(GeG)(H₂O) mengandung turunan N-alkilasi dari glisin dapat menghambat pelepasan FFA, sementara pada kompleks VO(MeM)(H₂O) yang mengandung metionin memiliki efek yang rendah pada percobaan dalam adiposit secara *in vitro* [26]. Berdasarkan hasil ini, diuji aktivitas insulin-mimetik dari beberapa kompleks vanadil dengan ligan XeX tetradentat yang mengandung asam amino tipe D dan L [27]. Kompleks dengan tipe D yang mengandung asam amino akiral menunjukkan aktivitas insulin-mimetik yang tinggi secara *in vitro*, namun hal ini kurang begitu dipengaruhi pada sifat fisik seperti nilai pKa dari ligan, koefisien partisi, dan potensial redoks kompleks. Namun, aktivitas insulin-mimetik dari kompleks dengan konfigurasi tipe (L-isomer) sangat sensitif terhadap parameter fisik tersebut, namun aktivitas insulin-mimetiknya kurang aktif dibandingkan dengan kompleks dengan tipe-(D-isomer). Selanjutnya, kompleks vanadil dengan ligan pentadentat berdasarkan hasil percobaan tidak memiliki aktivitas insulin-mimetik [28].

3. Kajian Efektivitas Berbagai Kompleks Vanadil sebagai Insulin-Mimetik

Pada prosesnya vanadat berperilaku seperti fosfat karena kemiripan strukturnya, oleh karena itu vanadium dalam sistem tubuh dipercaya berfungsi untuk menghambat protein fosfotirosin fosfatase, yang juga merangsang fosforilasi tirosin protein. Dengan demikian, vanadat diketahui dapat mengaktifkan autofosforilasi reseptor insulin [29]–[32], mirip dengan kinerja insulin. Ion vanadate juga merangsang aktivitas subunit reseptor insulin yaitu tirosin kinase [33], [34]. Penelitian lainnya menyimpulkan bahwa vanadat dan vanadil dapat merangsang metabolisme glukosa pada adiposit tikus [29], [35]. Ion vanadil bertindak pada transporter glukosa [9] dalam perannya sebagai insulin-mimetik. Bukti ini berasal dari pengamatan bahwa vanadat akan direduksi menjadi vanadil, terlihat dari hasil yang tersimpan dari transporter glukosa sensitif insulin pada kerangka otot tikus [36] dan menginduksi transporter glukosa GLUT4 ke membran plasma adiposit [37]. Selain itu, efek vanadium pada metabolisme lipid juga diamati. Kaskade fosforilasi protein yang dimediasi adenosin 3,5-siklikmonofosfat (c-AMP) dalam adiposit berada pada keadaan aktif ketika diabetes (*in vivo*) atau dengan adanya epinefrin (*in vitro*), dan ion vanadil memulihkan kaskade ini pada sel perifer [38]–[40].

Aspek lain yang diuji yaitu ion vanadil sebagai inhibitor pelepasan FFA dari adiposit. Pelepasan FFA yang ditekan oleh ion vanadat tergantung pada peningkatan serapan glukosa oleh ion logam, yang direduksi menjadi vanadil dengan menambahkan glukosa. Oleh karena itu, vanadate disimpulkan tidak menghambat pelepasan FFA dari adiposit, dengan adanya 1 mg ml⁻¹ glukosa berbanding terbalik dengan 10⁻⁵ M Cyt B. Efek ini tidak muncul jika tanpa adanya glukosa. Oleh karena itu, pelepasan FFA dihambat hanya oleh vanadil [9]. Ketika inhibitor lainnya seperti HNMPA-(AM)₃ (hidroksi-2-naphthalenylmethylphosphonic acid tris-acetoxymethylester), wortmannin dan cilostamide untuk reseptor insulin tirosin kinase, phasphatidyl inositol 3-kinase dan phosphodiesterase, masing-masing diuji, hanya cilostamide saja yang berperan pada pelepasan FFA yang dihambat oleh vanadyl. Berdasarkan pengamatan ini, mekanisme yang mungkin adalah vanadyl bertindak setidaknya pada dua situs seperti transporter glukosa dan fosfodiesterase dalam sel untuk menormalkan kadar glukosa dan FFA pada tikus diabetes.

KESIMPULAN

1. Berdasarkan hasil percobaan, vanadil memiliki potensi anti-diabetes dengan tingkat toksisitas lebih rendah daripada vanadate.

2. Kompleks vanadil dengan ligan tetradentate yang memiliki mode koordinasi (O4), (S2N2), (N2O2) terbukti memiliki efek insulin mimetik, selain itu dari kompleks yang dibandingkan koordinasi (S2N2) yang memiliki aktivitas paling baik.
3. Kompleks vanadil dengan ligan pentadentat tidak memiliki aktivitas sebagai anti-diabetes.
4. Pengaruh stereokimia dikaji dimana hasilnya adalah kompleks vanadil yang berkoordinasi dengan asam amino tipe D memiliki aktivitas insulin-mimetik dibandingkan dengan tipe L.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] IDF, "IDF Diabetes Atlas 2021: 10th Edition," Brussels, 2021.
- [2] A. Stern, X. Yin, S.-S. Tsang, A. Davison, and J. Moon, "Vanadium as a modulator of cellular regulatory cascades and oncogene expression," *Biochem. cell Biol.*, vol. 71, no. 3–4, pp. 103–112, 1993, doi: <https://doi.org/10.1139/o93-018>.
- [3] N. Cohen, M. Halberstam, P. Shlimovich, C. J. Chang, H. Shamoon, and L. Rossetti, "Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus," *J. Clin. Invest.*, vol. 95, no. 6, pp. 2501–2509, 1995, doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117951>.
- [4] A. B. Goldfine, D. C. Simonson, F. Folli, M. E. Patti, and C. R. Kahn, "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.*, vol. 80, no. 11, pp. 3311–3320, Nov. 1995, doi: [10.1210/jcem.80.11.7593444](https://doi.org/10.1210/jcem.80.11.7593444).
- [5] A. B. Goldfine, D. C. Simonson, F. Folli, M.-E. Patti, and C. R. Kahn, "In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus," *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 153, no. 1, pp. 217–231, 1995, doi: [10.1007/BF01075941](https://doi.org/10.1007/BF01075941).
- [6] M. Halberstam, N. Cohen, P. Shlimovich, L. Rossetti, and H. Shamoon, "Oral Vanadyl Sulfate Improves Insulin Sensitivity in NIDDM but Not in Obese Nondiabetic Subjects," *Diabetes*, vol. 45, no. 5, pp. 659–666, May 1996, doi: [10.2337/diab.45.5.659](https://doi.org/10.2337/diab.45.5.659).
- [7] G. Boden, X. Chen, J. Ruiz, G. D. V van Rossum, and S. Turco, "Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non—insulin-dependent diabetes mellitus," *Metabolism*, vol. 45, no. 9, pp. 1130–1135, 1996, doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(96\)90013-X](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(96)90013-X).
- [8] A. B. Goldfine *et al.*, "Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non—insulin-dependent diabetes mellitus: In vivo and in vitro studies," *Metabolism*, vol. 49, no. 3, pp. 400–410, 2000, doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)90418-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)90418-9).
- [9] H. Sakurai *et al.*, "Insulin-Mimetic Action of Vanadyl Complexes," *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 8, no. 3, pp. 193–200, 1990, doi: [10.3164/jcbs.8.193](https://doi.org/10.3164/jcbs.8.193).
- [10] H. Sakurai, Y. Fujisawa, S. Fujimoto, H. Yasui, and T. Takino, "Role of vanadium in treating diabetes," *J. Trace Elem. Exp. Med.*, vol. 12, no. 4, pp. 393–401, Jan. 1999, doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(1999\)12:4<393::AID-JTRA13>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1999)12:4<393::AID-JTRA13>3.0.CO;2-P).
- [11] H. Sakurai, K. Tsuchiya, M. Nukatsuka, M. Sofue, and J. Kawada, "Insulin-like effect of vanadyl ion on streptozotocin-induced diabetic rats," *J. Endocrinol.*, vol. 126, no. 3, pp. 451–459, 1990, doi: [10.1677/joe.0.1260451](https://doi.org/10.1677/joe.0.1260451).
- [12] R. G. Pearson, "Hard and Soft Acids and Bases," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 85, no. 22, pp. 3533–3539, Nov. 1963, doi: [10.1021/ja00905a001](https://doi.org/10.1021/ja00905a001).
- [13] H. Sakurai, Y. Hamada, S. Shimomura, and S. Yamashita, "Cysteine Methyl Ester-Oxovanadium(IV) Complex, Preparation and Characterization," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 46, pp. L119–L120, 1980, doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)84158-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)84158-4).
- [14] H. Watanabe, M. Nakai, K. Komazawa, and H. Sakurai, "A new orally active insulin-mimetic vanadyl complex: bis(pyrrolidine-N-carbodithioato)oxovanadium(IV)," *J. Med. Chem.*, vol. 37, no. 7, pp. 876–877, Apr. 1994, doi: [10.1021/jm00033a002](https://doi.org/10.1021/jm00033a002).
- [15] H. Sakurai, H. Watanabe, H. Tamura, H. Yasui, R. Matsushita, and J. Takada, "Insulin-mimetic vanadyl—dithiocarbamate complexes," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 283, no. 1, pp. 175–183, 1998, doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(98\)00309-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(98)00309-0).
- [16] H. Sakurai, H. Sano, T. Takino, and H. Yasui, "A New Type of Orally Active Insulin-Mimetic Vanadyl Complex: Bis(1-oxy-2-pyridinethiolato)oxovanadium(IV) with VO(S2O2) Coordination Mode," *Chem.*

- Lett.*, vol. 28, no. 9, pp. 913–914, Sep. 1999, doi: 10.1246/cl.1999.913.
- [17] H. Sakurai, H. Sano, T. Takino, and H. Yasui, “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.*, vol. 80, no. 1, pp. 99–105, 2000, doi: [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(00\)00045-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(00)00045-3).
- [18] H. Sakurai, K. Fujii, H. Watanabe, and H. Tamura, “Orally Active and Long-Term Acting Insulin-Mimetic Vanadyl Complex: Bis(Picolinato)oxovanadium(IV),” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 214, no. 3, pp. 1095–1101, 1995, doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2398>.
- [19] S. Fujimoto, K. Fujii, H. Yasui, R. Matsushita, J. Takada, and H. Sakurai, “Long-Term Acting and Orally Active Vanadyl-Methylpicolinate Complex with Hypoglycemic Activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats,” *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 23, no. 2, pp. 113–129, 1997, doi: <https://doi.org/10.3164/jcbrn.23.113>.
- [20] R. Tawa *et al.*, “A New Insulin-mimetic Vanadyl Complex, (N-Pyridylmethylaspartate)oxovanadium(IV) with VO(N2O2) Coordination Mode, and Evaluation of its Effect on Uptake of D-Glucose by Ehrlich Ascites Tumour Cells,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 51, no. 2, pp. 119–124, Feb. 1999, doi: <https://doi.org/10.1211/0022357991772213>.
- [21] H. Sakurai, “Interaction of vanadyl complexes with biological systems: structure-insulinomimetic activity relationship of vanadyl-picolinate complexes,” *Inorg Reac Mecha*, vol. 2, pp. 69–77, 2000, Accessed: Nov. 03, 2023. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571135650836861696.bib?lang=ja>.
- [22] T. Takino *et al.*, “A new halogenated antidiabetic vanadyl complex, bis(5-iodopicolinato)oxovanadium(IV): in vitro and in vivo insulinomimetic evaluations and metallokinetic analysis,” *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.*, vol. 6, no. 2, pp. 133–142, 2001, doi: 10.1007/s007750000182.
- [23] J. H. McNeill, V. G. Yuen, H. R. Hoveyda, and C. Orvig, “Bis(maltolato)oxovanadium(IV) is a potent insulin mimic,” *J. Med. Chem.*, vol. 35, no. 8, pp. 1489–1491, Apr. 1992, doi: 10.1021/jm00086a020.
- [24] V. G. Yuen, C. Orvig, K. H. Thompson, and J. H. McNeill, “Improvement in cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats following chronic oral administration of bis(maltolato)oxovanadium(IV),” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 71, no. 3–4, pp. 270–276, Mar. 1993, doi: 10.1139/y93-042.
- [25] S. A. Dikanov *et al.*, “In vivo electron spin-echo envelope modulation (ESEEM) spectroscopy: First observation of vanadyl coordination to phosphate in bone,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, no. 47, pp. 11004–11005, 1999, doi: <https://doi.org/10.1021/ja991567m>.
- [26] K. Kawabe, M. Tadokoro, Y. Kojima, Y. Fujisawa, and H. Sakurai, “Syntheses, Structures, and Insulin-like Activities of Two Vanadyl Complexes; [VO(GeG)(H2O)] and [VO(MeM)(H2O)],” *Chem. Lett.*, vol. 27, no. 1, pp. 9–10, Jan. 1998, doi: 10.1246/cl.1998.9.
- [27] K. Kawabe, M. Tadokoro, A. Ichimura, Y. Kojima, T. Takino, and H. Sakurai, “Stereospecific and Structure-Dependent Insulin-Mimetic Oxovanadium(IV) Complexes with N,N'-Ethylenebis(amino acids),” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, no. 34, pp. 7937–7938, Sep. 1999, doi: 10.1021/ja984225+.
- [28] K. Kawabe *et al.*, “Syntheses, Structures, and Insulin-like Activities of Oxovanadium(IV) Complexes with Tetra- and Penta-dentate Histidine Derivatives,” *Chem. Lett.*, vol. 27, no. 11, pp. 1155–1156, Nov. 1998, doi: 10.1246/cl.1998.1155.
- [29] S. Tamura, T. A. Brown, R. E. Dubler, and J. Larner, “Insulin-like effect of vanadate on adipocyte glycogen synthase and on phosphorylation of 95,000 dalton subunit of insulin receptor,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 113, no. 1, pp. 80–86, 1983, doi: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(83\)90434-5](https://doi.org/10.1016/0006-291X(83)90434-5).
- [30] S. Tamura *et al.*, “A novel mechanism for the insulin-like effect of vanadate on glycogen synthase in rat adipocytes,” *J. Biol. Chem.*, vol. 259, no. 10, pp. 6650–6658, 1984, doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)82192-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)82192-9).
- [31] M. Bernier, D. M. Laird, and M. D. Lane, “Effect of vanadate on the cellular accumulation of pp15, an apparent product of insulin receptor tyrosine kinase action,” *J. Biol. Chem.*, vol. 263, no. 27, pp. 13626–13634, Sep. 1988, doi: 10.1016/S0021-9258(18)68288-2.
- [32] R. Gherzi *et al.*, “Direct modulation of insulin receptor protein tyrosine kinase by vanadate and anti-insulin receptor monoclonal antibodies,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 152, no. 3, pp. 1474–1480, 1988, doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(88\)80452-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(88)80452-2).
- [33] A. Ueno, N. Arakaki, Y. Takeda, and H. Fujio, “Inhibition of tyrosine autophosphorylation of the

- solubilized insulin receptor by an insulin-stimulating peptide derived from bovine serum albumin," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 144, no. 1, pp. 11–18, 1987, doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(87\)80468-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(87)80468-0).
- [34] D. M. Smith and G. J. Sale, "Evidence that a novel serine kinase catalyses phosphorylation of the insulin receptor in an insulin-dependent and tyrosine kinase-dependent manner," *Biochem. J.*, vol. 256, no. 3, pp. 903–909, Dec. 1988, doi: 10.1042/bj2560903.
- [35] G. R. Dubyak and A. Kleinzeller, "The insulin-mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. Dissociation from effects of vanadate as a (Na⁺-K⁺) ATPase inhibitor.," *J. Biol. Chem.*, vol. 255, no. 11, pp. 5306–5312, 1980.
- [36] N. Okumura and T. Shimazu, "Vanadate Stimulates D-Glucose Transport into Sarcolemmal Vesicles from Rat Skeletal Muscles1," *J. Biochem.*, vol. 112, no. 1, pp. 107–111, Jul. 1992, doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123846.
- [37] M. R. Pâquet, R. J. Romanek, and R. J. Sargeant, "Vanadate induces the recruitment of glut-4 glucose transporter to the plasma membrane of rat adipocytes," *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 109, no. 2, pp. 149–155, 1992, doi: 10.1007/BF00229769.
- [38] D. W. Boyd and K. Kustin, "Vanadium: a versatile biochemical effector with an elusive biological function," *Adv. Inorg. Biochem.*, vol. 6, pp. 311–365, 1984, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/6152574>.
- [39] E. Erdmann, K. Werdan, W. Krawietz, W. Schmitz, and H. Scholz, "Vanadate and its significance in biochemistry and pharmacology," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 33, no. 7, pp. 945–950, 1984.
- [40] T. Ramasarma and F. L. Crane, "Does Vanadium Play a Role in Cellular Regulation?," *Curr. Top. Cell. Regul.*, vol. 20, pp. 247–301, 1981, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-152820-1.50011-0>.