



COMPUESTOS BASADOS EN VANADIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES



Autora: Gloria Losada García
Universidad de Sevilla – Facultad de Farmacia





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**

**GRADO EN FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA**

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica

COMPUESTOS BASADOS EN VANADIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Autora: Gloria Losada García

Tutor: Antonio Perejón Pazo

Sevilla, julio 2021

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica de los diferentes compuestos de vanadio que se han estudiado para su posible uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.

El vanadio se presenta en forma aniónica o catiónica en tejidos extracelulares e intracelulares, respectivamente. Se cree esencial para el organismo humano, pero presenta un estrecho margen entre esencialidad y toxicidad. Se ha demostrado que este metal presenta diversas actividades farmacológicas como la antiviral, antifúngica, antibacteriana, anticancerígena, antihipercolesterolemica, etc. Destaca su acción como hipoglucemiante, presentándose como un posible fármaco dirigido principalmente al tratamiento de los pacientes diabéticos tipo II.

Tras la revisión bibliográfica, se han encontrado algunos compuestos de vanadio, tanto inorgánicos como orgánicos, que disminuyen los niveles de glucosa en sangre. Entre las sales inorgánicas destacan el metavanadato de sodio, el ortovanadato de sodio y el sulfato de vanadilo. Todas poseen eficacia antidiabética similar, aunque los vanadatos parecen ser más tóxicos y el sulfato de vanadilo se absorbe más difícilmente. Los compuestos orgánicos de vanadio por su parte, BMOV y BEOV, presentan un mayor potencial antidiabético, así como una mayor biodisponibilidad que las sales de vanadio.

Se propone también un posible mecanismo de acción en el que el vanadato, producto de degradación común, es el responsable de la unión al sitio activo.

Los compuestos de vanadio se presentan como una futura alternativa terapéutica en el tratamiento de la diabetes, aunque son necesarios más estudios para valorar su administración y toxicidad a largo plazo.

Palabras clave: vanadio, diabetes mellitus, BMOV, BEOV, PTP-1B

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **BEOV:** Bis (etilmaltolato) oxovanadio
- **BMOV:** Bis (maltolato) oxovanadio
- **cAMP:** Adenosín monofosfato cíclico
- **Cmax:** Concentración máxima
- **DM:** Diabetes mellitus
- **DMT2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **GLUT-4:** Transportador de glucosa tipo 4
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad
- **INS-IR:** Receptor de insulina
- **ip:** inyección intraperitoneal
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad
- **LD50:** Dosis letal al 50 %
- **LVO:** Complejo de VO^{2+} unido a un ligando (L)
- **NIDDM:** Diabetes mellitus no insulino dependiente
- **PI3K-Akt:** 3-fosfatidilinositol quinasa/ proteína quinasa Akt
- **PTK:** Proteína tirosin quinasa
- **PTP:** Proteína tirosin fosfatasa
- **PTP-1B:** Proteína tirosin fosfatasa 1B
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- **Redox:** Reducción - oxidación
- **STZ:** Estreptozotocina
- **Tf:** Transferrina
- **Tmax:** Tiempo al que la concentración es la máxima
- **UPR:** Respuesta de las proteínas no plegadas
- **VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 El Vanadio. Características y efectos	4
1.2 Diabetes. Tratamiento. Acción antidiabética del vanadio.	9
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGÍA	13
4. RESULTADOS	15
4.1 Sales inorgánicas de vanadio	15
4.1.1 Metavanadato de sodio [NaVO₃]	15
4.1.2 Ortovanadato de sodio [Na₃VO₄]	16
4.1.3 Vanadatos. Mecanismo de acción	16
4.1.4 Sulfato de vanadilo [VOSO₄]	18
4.1.5. Estudio comparativo de la eficacia de diferentes sales de vanadio	22
4.2 Compuestos orgánicos de vanadio	22
4.2.1 Bis (maltolato) oxovanadio (IV) (BMOV) [VO(ma)₂]	22
4.2.2 Bis (etilmaltolato) oxovanadio (IV) (BEOV)	27
5. CONCLUSIÓN	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El Vanadio. Características y efectos

El vanadio es un metal de transición perteneciente al periodo 4 y al grupo 5 de la tabla periódica de los elementos. Se representa con el símbolo V, tiene número atómico 23 y peso atómico relativo 50,94 u.

Es un metal relativamente abundante en la naturaleza (aproximadamente 0,02 %) y está presente tanto en células animales como vegetales a muy bajas concentraciones, de entre 10 y 20 nM (Shechter et al., 2003).

Existe en los estados de oxidación +2, +3, +4, +5 y puede formar compuestos que actúan como cationes o aniones, pudiendo cambiar de estado de oxidación fácilmente. En condiciones fisiológicas se encuentra predominantemente formando compuestos aniónicos, como el H_2VO_4^- (estado de oxidación +5) o compuestos catiónicos, como el VO^{2+} (estado de oxidación +4) (Shechter et al., 2003). En tejidos extracelulares y fluidos corporales predominan los compuestos aniónicos mientras que intracelularmente es más abundante el catión vanadilo (Ścibior et al., 2020) (**Figura 1**). Este catión (VO^{2+}) está mayoritariamente asociado a diferentes proteínas y solo un 1% se encuentra de forma no ligada (Evangelou, 2002).

El vanadio forma principalmente complejos *in vivo* asociándose a proteínas como la transferrina, la albúmina, la hemoglobina y otros compuestos de bajo peso molecular como el glutatión.

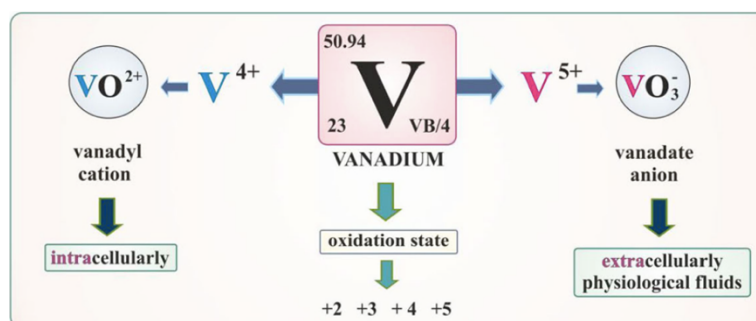


Figura 1. Vanadio y sus formas más comunes (Ścibior et al., 2020).

Presenta una dualidad fisiológica, siendo esencial en cantidades de 0,05 μM y tóxico en concentraciones superiores a 0,10 μM . Su déficit y concentraciones excesivas pueden dar lugar a patologías o causar daños irreversibles en algunos tejidos y órganos (Ścibior et al., 2020). Se cree que el vanadio es esencial para el metabolismo de los seres humanos, aunque su función biológica específica no se conoce aún con exactitud (Shechter et al., 2003). Sí está comprobada su esencialidad para el crecimiento y desarrollo de algunos animales (Ścibior et al., 2020).

La reserva corporal de vanadio en el organismo de humanos adultos es de 100 a 200 μg . Aproximadamente la mitad se encuentra depositado en los huesos, que son el principal depósito de almacenamiento de vanadio a largo plazo, y el resto está depositado en el hígado, riñón y bazo, y en menor medida en los músculos, pulmones y cerebro (Ścibior et al., 2020).

Parte de esta reserva proviene de la dieta, siendo el consumo promedio de vanadio diario de entre 15 y 20 μg . Una vez ingerido, el vanadato (VO_4^-) pasa por el tracto gastrointestinal hasta llegar al estómago donde el vanadato aniónico se transforma en vanadilo (VO_2^+), precipitando hasta hidróxidos de vanadio insolubles en el intestino y excretándose finalmente en las heces (98-99%) y en menor medida en la orina (Pohl et al., 2013). El compuesto aniónico (H_2VO_4^-) se absorbe en el tracto gastrointestinal de 3 a 5 veces más rápido que el vanadilo (VO_2^+). El resto de vanadio ingerido se absorbe y pasa a la sangre, sufriendo procesos redox y complejación con proteínas como la albúmina o la transferrina. Posteriormente se depositarán en los diferentes órganos y también serán excretados por la orina (Cuatenco et al., 2020) (**Figura 2**).

De la toxicidad del vanadio se sabe que, al igual que ocurre con otros elementos, depende de muchos factores. Entre ellos, encontramos la dieta, el tipo de compuesto, la naturaleza de los ligandos que se asocian a los complejos de vanadio, la valencia, la dosis, la vía de entrada en el organismo, la duración de la acción y la exposición e interindividualidad de cada especie. En condiciones concretas el vanadio puede influir negativamente, pudiendo actuar como pro-oxidante y por tanto aumentando el estrés oxidativo, lo que conlleva a la desintegración de membranas, desnaturalización de proteínas y degradación del ADN. Al acumularse en diferentes órganos, también puede provocar efectos nefrotóxicos y

hepatotóxicos. A concentraciones más elevadas, incluso puede llegar a inducir la apoptosis (muerte celular programada) (Ścibior et al., 2020).

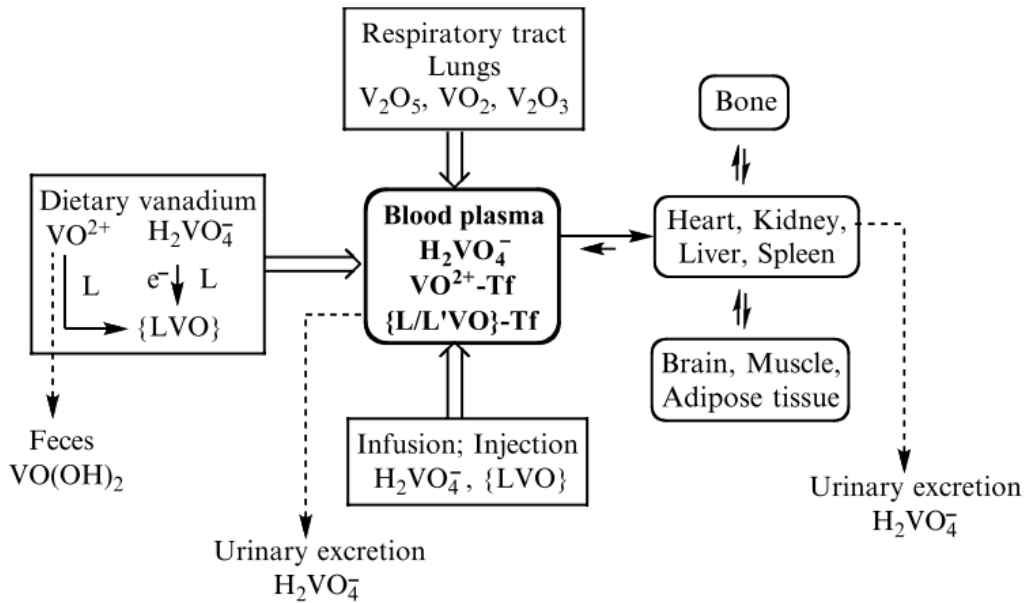


Figura 2. Distribución y excreción de los compuestos de vanadio en el organismo (Pohl et al., 2013).

Se ha comprobado que el vanadio con estado de oxidación +5 es la forma más tóxica, y por ello la que más riesgo para la salud supone. El pentóxido de vanadio (V_2O_5), en el cual el vanadio presenta estado de oxidación +5, tiene una alta capacidad de alcanzar la superficie alveolar y pasar a la circulación. Este compuesto es liberado por industrias metalúrgicas, plantas químicas, refinerías de petróleo, combustibles líquidos y sólidos, etc., que contaminan el suelo, afectando a las plantas y finalmente a los humanos a través de la cadena alimentaria (Ścibior et al., 2020).

El vanadio se encuentra de forma ubicua en el medio ambiente: aire, agua y suelo, desempeñando un importante papel biológico y con un amplio abanico de aplicaciones (**Figura 3**).

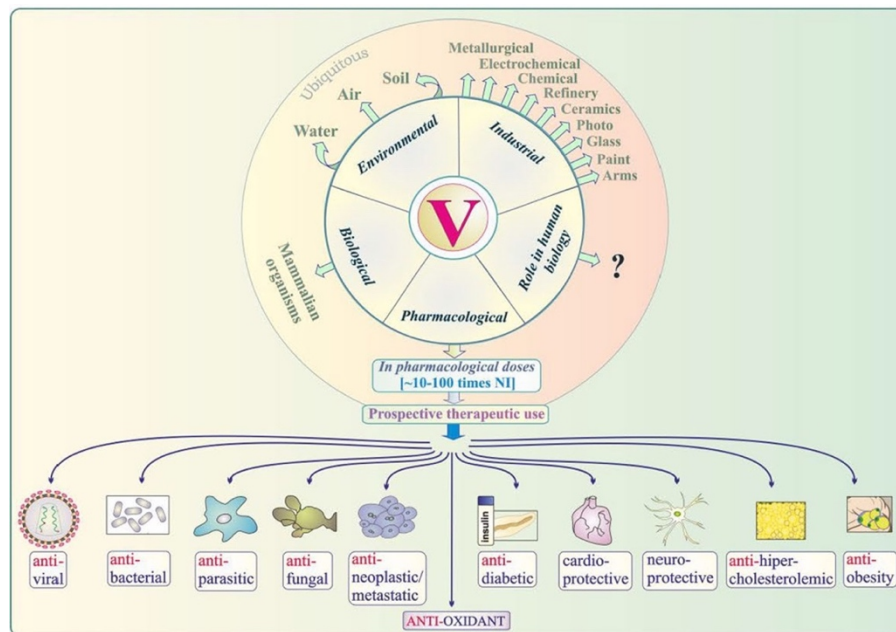


Figura 3. Importancia industrial, biológica y farmacológica del vanadio (Ścibior et al., 2020).

En muchas industrias se usa comúnmente el vanadio, como en las de pintura, cerámica, vidrio, química, etc. Además, es muy usado en la industria metalúrgica para formar aleaciones no ferrosas y acero. Las adiciones de vanadio al acero y las aleaciones no ferrosas que contienen vanadio son actualmente utilizadas en la construcción de piezas de máquinas de automóviles o aviones (Ścibior et al., 2020).

En cuanto a las acciones farmacológicas del vanadio, parece ser un metal con un elevado potencial para aplicaciones terapéuticas. Se ha demostrado su efecto antiviral, antifúngico, antiparasitario y antibacteriano (**Figura 4**), siendo efectivo ante:

- Virus como el SARS, el VIH-1, VIH-2 y el virus del dengue.
- Hongos de diversos géneros como *Candida*, *Aspergillus* o *Trichophyton*.
- Parásitos de los géneros *Leishmania*, *Entamoeba* y *Trypanosoma*.
- Bacterias gram-negativas y gram-positivas.

Asimismo, se ha demostrado que ciertos compuestos de vanadio tienen acción anticancerígena, antidiabética y antihipercolesterolemica, y pueden actuar como neuroprotectores y cardioprotectores (Ścibior et al., 2020).

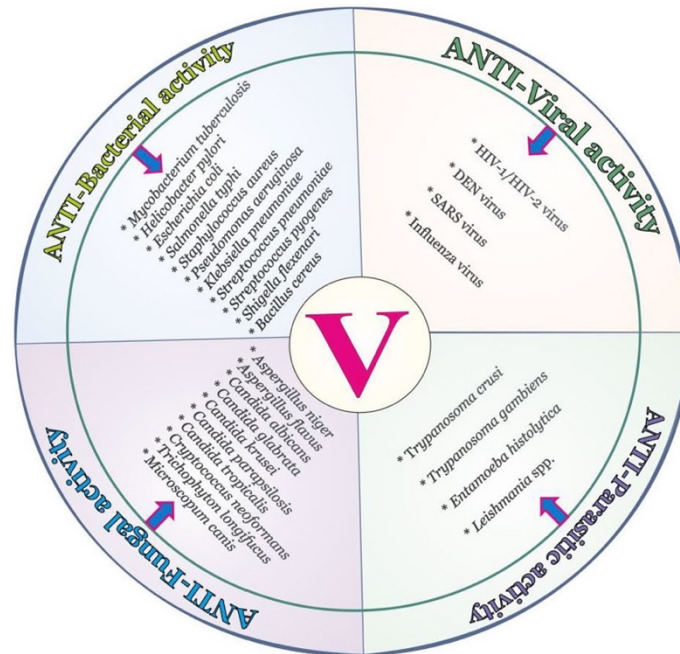


Figura 4. Actividad antibacteriana, antiviral, antiparasitaria y antifúngica del vanadio (Ścibior et al., 2020).

Diversos estudios han indicado que cantidades farmacológicas de vanadio, que corresponden a cantidades de entre 10 a 100 veces más altas que la normal, afectan al metabolismo del colesterol y los triglicéridos, influyen en la forma de los eritrocitos y estimulan la oxidación de la glucosa hepática y la síntesis de glucógeno (Ścibior et al., 2020). También se ha demostrado en distintos estudios animales que el vanadio puede actuar como antioxidante (Sekar et al., 1990).

Las funciones fisiológicas del vanadio son esenciales en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, fosfolípidos y colesterol. También afectan a la mineralización ósea, metabolismo del tiroides y eritrocitos, acumulación y transporte de calcio y en la síntesis de algunos transmisores secundarios, entre otros (Ścibior et al., 2020).

De todas las acciones que presenta el vanadio, la actividad antidiabética es una de las que más interés científico ha atraído. Su posible uso en el tratamiento de la diabetes surgió por primera vez en 1985 (Domingo and Gómez, 2016), y desde entonces se han llevado a cabo estudios para valorar el potencial antidiabético de diferentes compuestos o complejos de vanadio.

1.2 Diabetes. Tratamiento. Acción antidiabética del vanadio.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica en la que los niveles de glucosa en sangre no están regulados. Esto es debido a que el organismo, concretamente el páncreas, no produce la cantidad suficiente de insulina, los tejidos tienen resistencia a la misma o ambas a la vez. En general, podemos clasificar dos tipos de diabetes (**Figura 5**). Por un lado, encontramos la diabetes tipo I que surge generalmente a temprana edad y en la que el individuo no produce o produce muy poca insulina. Por otro lado, se encuentra la diabetes tipo II que aparece mayoritariamente en adultos que sí producen insulina, pero los tejidos son resistentes a la misma (MedlinePlus, 2021).

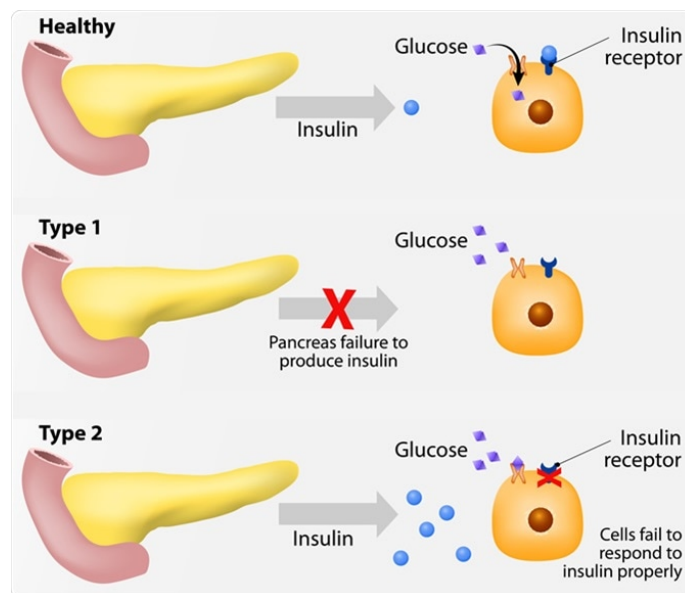


Figura 5. Tipos de diabetes mellitus (News Medical, 2021).

La diabetes mellitus tipo II (DMT2) es también denominada como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), en la que las células producen insulina, pero la secreción de esta es defectuosa y los tejidos muscular, hepático y adiposo no responden eficazmente a la insulina (Shechter et al., 2003). El tratamiento está basado en una dieta equilibrada, realización de ejercicio físico y farmacoterapia. Tanto la dieta como el ejercicio son de gran ayuda para reducir los niveles de glucosa en estos pacientes, pero son insuficientes para reemplazar la terapia con ciertos medicamentos (Domingo and Gómez, 2016).

Actualmente, se usan diversos fármacos orales para tratar la diabetes, los cuales son denominados antidiabéticos orales. Entre ellos encontramos a las sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa y la repaglinida, entre otros (Alcántara and Pérez, 2016). En algunos pacientes NIDDM estos fármacos también son insuficientes y por ello, la terapia farmacológica se basa en la administración subcutánea de insulina.

La insulina se consiguió aislar en 1922 y desde entonces se usa como principal tratamiento en los pacientes diabéticos tipo I y en menor medida en los de tipo II (Shechter et al., 2003). Aunque esta es eficaz en la mayoría de los casos, su administración continua puede producir efectos secundarios y complicaciones (Domingo and Gómez, 2016). Además de que el tratamiento con insulina resulta costoso, muchos pacientes que son sometidos a una terapia intensiva con insulina subcutánea describen la terapia como molesta, incómoda y dolorosa, y sufren los efectos adversos derivados del tratamiento a través de esta vía de administración. Entre ellos se encuentran la lipoatrofia y la lipohipertrofia del tejido celular subcutáneo, disminuyendo así la adhesión al tratamiento y obteniendo, a veces, resultados insuficientes (Abad et al., 2004).

Por ello, las investigaciones de nuevas alternativas terapéuticas o sustitutos de la insulina son todavía muy deseables y van dirigidos principalmente a los pacientes NIDDM que componen el 90 % de los diabéticos y en los que la insulina no es imprescindible (Shechter et al., 2003).

En 1899, se llevó a cabo el primer estudio de compuestos de vanadio para tratar la diabetes, y se observó una ligera disminución de los niveles de azúcar en algunos pacientes (Thompson and Orvig, 2006). Desde ese momento, los compuestos de vanadio se convirtieron en una interesante posibilidad para el tratamiento de esta enfermedad y,

aunque años posteriores el descubrimiento de la insulina apagó el interés de los investigadores por la acción antidiabética de este metal, en la actualidad los compuestos de vanadio suponen una posible y eficaz alternativa a la insulina sobre todo para los pacientes diabéticos tipo II.

Se han descrito algunos mecanismos que pueden ser los responsables de la acción antidiabética del vanadio entre los que destacan: la estimulación de la fosforilación de los receptores de insulina, el aumento de la actividad tirosin quinasa de los receptores de la insulina, la fosforilación del sustrato del receptor insulínico y el incremento de la expresión del transportador GLUT 4 (Casares Rivas et al., 2015). En el presente estudio se valorará si hay un mecanismo de acción común entre las diferentes sales inorgánicas y los compuestos orgánicos de vanadio, y la posibilidad de que un vanadato producto de degradación común sea el responsable de la unión al sitio activo de la PTP (Irving and Stoker, 2017).

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Recopilar los principales compuestos de vanadio que se han estudiado para el tratamiento de la diabetes a lo largo de la historia.
- Describir cómo ha ido evolucionando el estudio de estos compuestos.
- Presentarlos como una posible alternativa terapéutica al tratamiento actual.
- Valorar si hay un mecanismo de acción antidiabética común entre los diferentes tipos de compuestos de vanadio.

3. METODOLOGÍA

La metodología de este trabajo se ha basado en una revisión bibliográfica, en la que se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos científicas como PubMed, ScienceDirect, Google Académico y principalmente Web Of Science.

Para la búsqueda se utilizaron algunas palabras claves como: “diabetes”, “vanadium”, “inorganic salts”, “BMOV”, etc.

En la primera búsqueda, realizada en Web of Science, se usaron los términos “vanadium” y “diabetes” y mostró un total de 1064 artículos. Se ordenó por fecha, para tener en cuenta aquellos artículos más recientes y también por “veces citado” para considerar los artículos que han tenido mayor trascendencia.

Igualmente, con los mismos términos de búsqueda se comprobó el número de artículos en otras dos bases de datos: ScienceDirect y Scopus. Se obtuvieron 2776 y 904 artículos respectivamente (**Figura 6**).

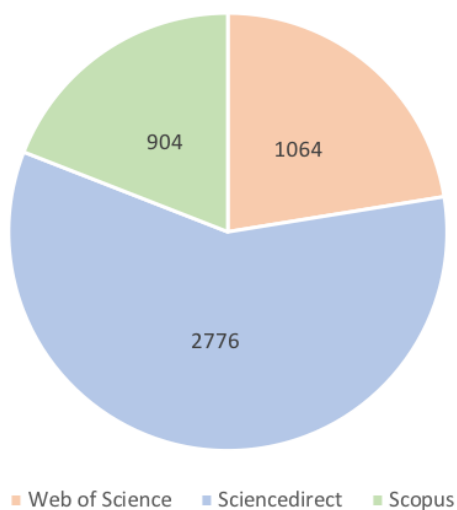


Figura 6. Número de artículos obtenidos en las tres bases de datos usando el mismo criterio de búsqueda.

Una vez conseguida una visión general, se realizaron búsquedas más específicas en las que se usaron palabras clave como “sodium metavanadate”, “vanadyl sulfate”, “BMOV”, “BEOV”, etc. Esta búsqueda se realizó principalmente en Web of Science.

Aunque la mayor parte de la revisión bibliográfica se ha basado en la recopilación de artículos científicos a través de estas bases de datos, también se obtuvo información de algunas páginas web y otros recursos disponibles de la Universidad de Sevilla.

Para la gestión de la bibliografía, así como para facilitar las consultas de los artículos obtenidos de las bases de datos, se usó el gestor de referencias y citas bibliográficas Mendeley.

4. RESULTADOS

4.1 Sales inorgánicas de vanadio

4.1.1 Metavanadato de sodio [NaVO₃]

Uno de los primeros estudios sobre la acción antidiabética del vanadio fue realizado en el siglo XIX por Lyonnet y Martin. En 1899, llevaron a cabo una investigación en la que usaron el metavanadato de sodio (**Figura 7**) como posible hipoglucemiante.

El estudio, que hoy en día podría considerarse como un ensayo clínico de Fase 0, consistió en la administración de 4 a 5 mg de metavanadato de sodio antes de las comidas, cada 24 horas, tres veces por semana. Se llevó a cabo en 60 pacientes (tres de los cuales eran diabéticos) y también fue probado en los propios investigadores. Dos de los tres pacientes diabéticos consiguieron disminuir leve y progresivamente los niveles de azúcar en sangre, sin observar posibles efectos adversos (Thompson and Orvig, 2006). Igualmente, se evidenció una disminución en la excreción de glucosa en sangre.

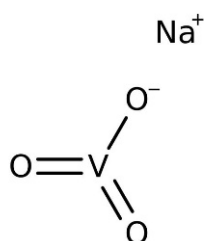


Figura 7. Estructura química del metavanadato de sodio (Fisher Scientific, 2021).

Posteriormente, a mediados del siglo XX, en unos artículos publicados por Bertrand se comprobó que el metavanadato de sodio en concentraciones milimolares producía un aumento de la oxidación de los fosfolípidos en cultivos de tejidos, por lo que se demostró también la capacidad inhibitoria del colesterol sérico de esta sal (Thompson and Orvig, 2006).

4.1.2 Ortovanadato de sodio [Na₃VO₄]

En 1899 Lyonnet y Martin también pusieron en valor la capacidad antidiabética del ortovanadato de sodio (**Figura 8**). Este hecho fue corroborado años más tarde en un estudio realizado por Heyliger et al. (Heyliger et al., 1985), en el que se administró oralmente ortovanadato de sodio a ratas diabéticas durante cuatro semanas. Posteriormente se reveló que dosis de 0,8 mg/ml de ortovanadato de sodio en agua de bebida producía efectos tóxicos como diarreas severas e incluso muertes por deshidratación (Ramanadham et al., 1989).

Además, en este estudio se declaró que la dosis letal al 50% (LD50) de ortovanadato de sodio en el conejo, conejillo de indias, ratón y ratas es de 6 a 10 veces menor que la del sulfato de vanadilo (Ramanadham et al., 1989).

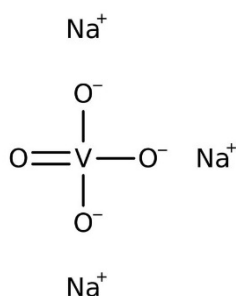


Figura 8. Estructura química del ortovanadato de sodio (Fisher Scientific, 2021).

4.1.3 Vanadatos. Mecanismo de acción.

Como es sabido, la insulina se une al exterior de unos receptores transmembrana que son las tirosina quinasa (**Figura 9. a**) y, a medida que esto ocurre, la tirosina interior se fosforila desencadenando una cascada de transducción de señales que estimulan el consumo de glucosa mediante un portador de glucosa (**Figura 9. b**). Una proteína tirosina fosfatasa (PTP) contrarresta esta fosforilación y cataliza la hidrólisis del enlace fosfoéster. Esta hidrólisis es efectiva en ausencia de insulina (**Figura 9. c**) o en caso de tolerancia a la misma.

El vanadato puede entrar al interior de las células a través de los canales fosfato y sulfato. Un posible mecanismo se basa en la capacidad del vanadato de inhibir las fosfatasas; el vanadato es capaz de inhibir las PTP y, por tanto, permite que se forme el enlace fosfoéster (fosforilación de la tirosina) y mantiene intacta la transducción de la señal (**Figura 9. d**) (Rehder, 2003).

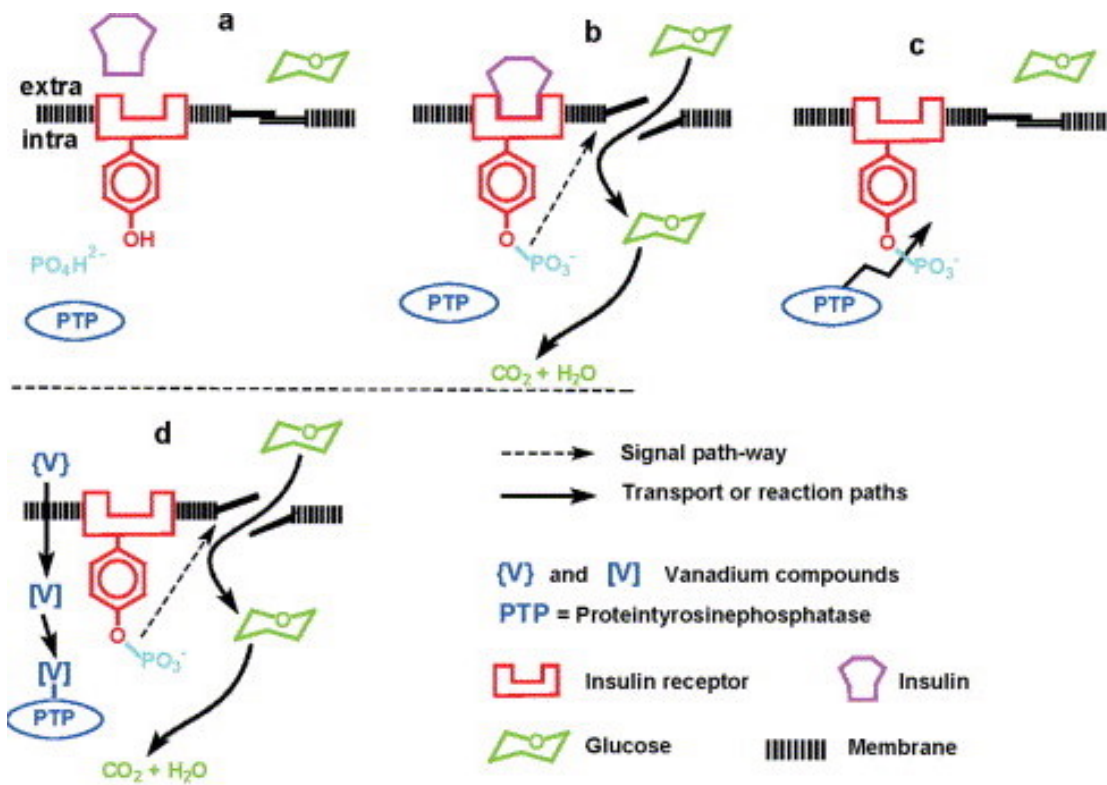


Figura 9. Ruta de la cascada de señales inducida por el vanadio y la insulina. **a:** antes de la llegada de la insulina al receptor (tirosina quinasa), **b:** unión de la insulina al receptor y fosforilación del interior de la tirosina, **c:** hidrólisis en ausencia de insulina. **d:** transducción de la señal por la inhibición de la fosfatasa (Rehder, 2003).

En el caso concreto del ortovanadato, presenta una estructura tetracoordinada cargada negativamente (VO_4^{3-}), lo que lo hace muy parecido a los aniones fosfatos (PO_4^{3-}) que actúan como sustratos de las proteínas tirosinas fosfatasas (Irving and Stoker, 2017). Esto permite que el ortovanadato se una al sitio activo de PTP actuando así como un inhibidor competitivo y reversible de la actividad de la PTP-1B, enzima responsable de la desfosforilación de los receptores de insulina (INS-IR) (Korbecki et al., 2012), los cuales tienen un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa (Ścibior et al., 2020).

Además, se cree que el ortovanadato es un compuesto de degradación común que permite que otros compuestos de vanadio más complejos sean capaces de inhibir también las PTP (Irving and Stoker, 2017).

Esta inhibición de las PTP supone una posible explicación a la capacidad del vanadio para imitar los efectos de la insulina y, por tanto, a la consecuente disminución de los síntomas diabéticos.

4.1.4 Sulfato de vanadilo [VOSO_4]

El sulfato de vanadilo compone también el grupo de sales inorgánicas de vanadio que parecen tener actividad similar a la insulina. Sobre ésta se han realizado numerosos estudios y ensayos clínicos para probar su actividad antidiabética.

Uno de los primeros experimentos fue realizado en 1989, en el que se administró de forma oral 1 mg/mL de trihidrato sulfato de vanadilo (**Figura 10**) durante diez semanas en el agua de bebida de ratas en las que previamente se indujo la diabetes. Como se observa en la gráfica (**Figura 11**), tras diez semanas de tratamiento con sulfato de vanadilo en las ratas diabéticas (STZ-T) se consiguió la regulación de los niveles de glucosa en sangre, permaneciendo disminuidos los de insulina. En cambio, las ratas diabéticas no tratadas (STZ) mantuvieron unos elevados niveles de glucosa en sangre. Además, se comprobó que las anomalías en la función cardíaca y la actividad lipídica producidas como consecuencia del tratamiento previo con STZ se corrigieron tras el tratamiento con sulfato de vanadilo (Ramanadham et al., 1989).

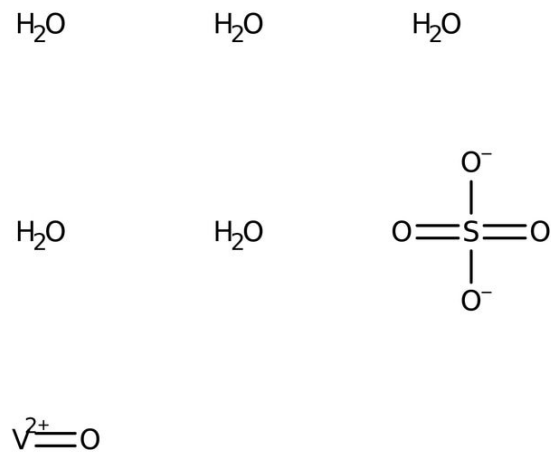


Figura 10. Estructura química del hidrato sulfato de vanadilo ($\text{VSO}_5\text{xH}_2\text{O}$) (Fisher Scientific, 2021).

Este mismo estudio, sugirió que la cascada de proteínas mediadas por cAMP es activada durante la diabetes y que el sulfato de vanadilo contribuye a la regulación de esta cascada, lo que supondrá un descubrimiento relevante para futuras investigaciones sobre el mecanismo de acción del vanadilo (Ramanadham et al., 1989).

Como se ha comentado, en este estudio se usaron concentraciones de sulfato de vanadilo muy similares a las usadas en investigaciones anteriores con sales de vanadato. Siendo así, en este estudio en el que se usó el sulfato de vanadilo, no se detectaron efectos tóxicos directos en el corazón o el tejido adiposo, por lo que se sugirió que el vanadilo sería un compuesto más adecuado para el tratamiento a largo plazo en animales diabéticos.

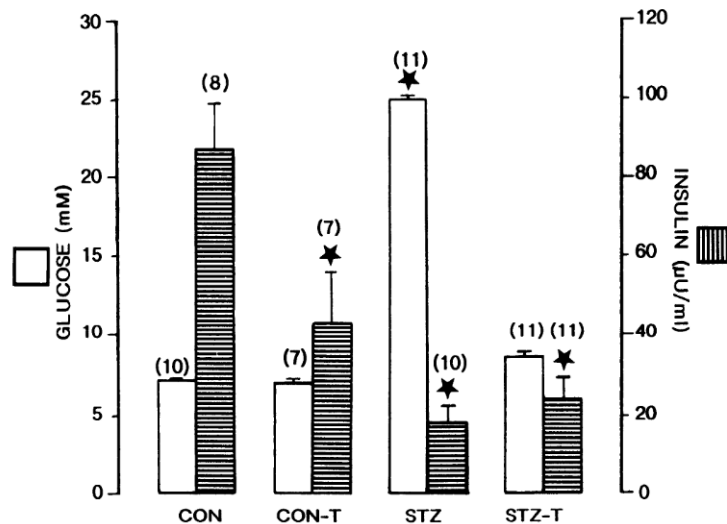


Figura 11. Concentraciones de glucosa y niveles de insulina en sangre tras diez semanas de tratamiento en los diferentes grupos de ensayo. CON: ratas control (no diabéticas, no tratadas), CON-T: ratas control tratadas con sulfato de vanadilo, STZ: ratas diabéticas por inducción de estreptozotocina no tratadas, STZ-T: ratas diabéticas tratadas con sulfato de vanadilo (Ramanadham et al., 1989).

En 1995, se llevó a cabo una investigación sobre la mejora de la sensibilidad a la insulina tras la administración oral de 100 mg/día de sulfato de vanadilo en pacientes diabéticos tipo II (Cohen et al., 1995). En dicho estudio se evidenció que después de tres semanas de tratamiento con sulfato de vanadilo, los pacientes NIDDM mejoraron su sensibilidad a la insulina hepática y periférica, manteniendo los efectos durante dos semanas después de suspender la administración. Sin embargo, en 5 de los 6 pacientes se observaron efectos adversos como náuseas, diarrea leve y calambres abdominales (Domingo and Gómez, 2016).

Un año más tarde, se realizó un estudio en el que se administró sulfato de vanadilo a dosis de 100 mg/día a pacientes NIDDM con obesidad y a pacientes no diabéticos. En él, se comprobó la mejora de la sensibilidad a la insulina en el músculo hepático y esquelético en los pacientes diabéticos (Domingo and Gómez, 2016). En este mismo año, 1996, otro estudio en el que se administraron dos dosis diarias de 50 mg de sulfato de vanadilo a

pacientes diabéticos tipo II corroboró que el vanadio disminuyó en un 20 % la concentración de glucosa plasmática en ayunas. También se observaron efectos secundarios y el efecto antidiabético perduró por cuatro semanas. Por ello, se habló por primera vez del posible peligro de la administración de vanadio a altas dosis y a largo plazo (Boden et al., 1996; Domingo and Gómez, 2016).

En el año 2006, en otro estudio realizado sobre las sales de vanadio se evidenció el efecto antioxidante del sulfato de vanadilo así como su capacidad de disminuir la hiperglucemia y la hiperlipidemia inducidas por la diabetes mellitus (Tunali and Yanardag, 2006). Se realizó un estudio *in vivo* en el que se utilizaron ratas albinas a las que previamente se les indujo la diabetes con inyecciones intraperitoneales (ip) de estreptozotocina (STZ), 65 mg/kg disueltos en un tampón citrato. Fueron tratadas durante dos meses con sulfato de vanadilo administrado por sondas a dosis diarias de 100 mg/kg, y tras ese tiempo, se observó una disminución significativa de los niveles de glucosa en sangre, así como de los niveles de colesterol sérico, reduciendo tanto el colesterol LDL como el VLDL y aumentando el colesterol HDL en las ratas diabéticas. El tratamiento oral con sulfato de vanadilo también provocó la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos y se demostró el efecto protector de esta sal sobre el estómago y el bazo de las ratas diabéticas.

Como se puede comprobar, la mayoría de los estudios del sulfato de vanadilo como posible fármaco hipoglucemiante han sido realizados en pacientes diabéticos tipo II. Por ello, en 2013 se evaluó la eficacia del sulfato de vanadilo en pacientes diabéticos tipo I, a los que se administraron dosis de 80-120 mg en 2-5 semanas y 225-300 mg durante 30 semanas más. Se demostró una disminución del 30 % del requerimiento de insulina en los pacientes y una reducción de la glucemia en ayunas. Sólo aparecieron diarreas leves al inicio del tratamiento pero no se demostró ningún efecto adverso más durante todo el tratamiento, por lo que el vanadio parecía seguro y eficaz a largo plazo en pacientes diabéticos tipo I (Domingo and Gómez, 2016).

4.1.5. Estudio comparativo de la eficacia de diferentes sales de vanadio

En 1994, se realizó un estudio comparativo de las tres sales anteriores: metavanadato de sodio, ortovanadato de sodio y sulfato de vanadilo. En él se demostró la eficacia de todas ellas para reducir los niveles de glucosa en sangre (Becker et al., 1994).

El estudio se realizó en ratas, las cuales recibieron previamente una inyección de estreptozotocina (STZ) para inducir en ellas la diabetes. Se dividieron en cuatro grupos, uno control y el resto fueron tratados con las tres sales diferentes disociadas en agua y NaCl, el cual se ha comprobado que atenúa la toxicidad del vanadio.

Dicho estudio concluyó que las tres sales producían efectos beneficiosos y adversos similares en las ratas diabéticas. Además, el efecto antidiabético tras la administración de las diferentes formas de vanadio persistió igualmente durante las cuatro semanas después del cese del tratamiento (Becker et al., 1994).

Cabe destacar que, por lo general, los vanadatos necesitan ser administrados a dosis próximas a la toxicidad para que sean eficaces mientras que los vanadilos, que parecen ser menos tóxicos, se absorben más difícilmente que los vanadatos (Baran, 1997).

4.2 Compuestos orgánicos de vanadio

4.2.1 Bis (maltolato) oxovanadio (IV) (BMOV) $[VO(\text{ma})_2]$

El bis (maltolato) oxovanadio (IV) se sintetizó por primera vez con la intención de usarse como agente mimético de la insulina activa vía oral. Se usó el maltol como ligando por la capacidad de este de formar complejos metálicos de lipofilicidad/hidrofilicidad moderada y por su falta de toxicidad (Sun et al., 1996).

En estado sólido, posee una estructura geométrica cuadro-piramidal, en la que la base está formada por cuatro oxígenos de dos ligandos y el ápice por el oxígeno unido al vanadio (IV) (**Figura 12**) (Baran, 1997). Tiene buena estabilidad al aire, pero puede oxidarse en disolución por el O₂ (Sun et al., 1996). Su cinética sugiere que tras la administración de

BMOV, el vanadio es absorbido fundamentalmente en su forma tetravalente (Sun et al., 1996). En otros estudios se observó que el BMOV se absorbe rápidamente, y se distribuye en una amplia cantidad de tejidos, aunque se elimina del plasma de forma lenta debido, tal vez, a la acumulación en el tejido óseo (Zhang et al., 2008).

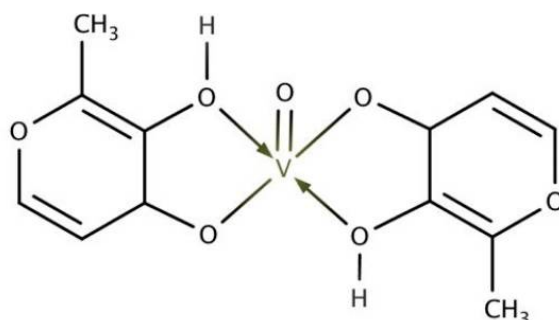


Figura 12. Estructura química del bis (maltolato) oxovanadio (BMOV) (Irving and Stoker, 2017).

Se ha demostrado que el BMOV es dos o tres veces más potente que el sulfato de vanadilo y que no presenta efectos tóxicos importantes (Baran, 1997). También se ha demostrado que es eficaz durante seis meses de administración en ratas diabéticas (Zhang et al., 2008). Además, este compuesto orgánico es capaz de conseguir efectos antidiabéticos a la mitad de la dosis que las sales de vanadio y se ha probado su capacidad para revertir los cambios bioquímicos y morfológicos en modelos diabéticos (Cong et al., 2016; Liu et al., 2013).

Como se ha comentado, el BMOV presenta una mayor biodisponibilidad que las sales de vanadio, por lo que una dosis de 0,6 mmol/Kg de BMOV equivale a una dosis absorbida de dos a tres veces mayor que la misma dosis administrada de sulfato de vanadilo (Bordbar et al., 2009).

Por otro lado, la absorción de BMOV tras una dosis oral única es de aproximadamente el 30 % mientras que la de sulfato de vanadilo es inferior al 10 % (Thompson and Orvig, 2006), por lo que se verifica una vez más la mayor eficacia de este compuesto orgánico.

Tanto estudios *in vitro* como *in vivo* del BMOV han argumentado su capacidad hipoglucemiante. En diabéticos tipo I, este compuesto es capaz de bajar los niveles de glucosa en plasma y también los de colesterol y triglicéridos sin modificar los niveles de insulina (Casares Rivas et al., 2015).

En cuanto a las vías de administración en las que el BMOV ha sido sujeto de ensayo, en el estudio realizado por Zhang et al. (Zhang et al., 2008) este compuesto orgánico se administró a través de inyecciones subcutáneas y de forma intragástrica en ratas diabéticas y no diabéticas. Se demostró una reducción de la glucosa plasmática después de ambas formas de administración y el efecto máximo apareció a los dos días de la administración intragástrica y al cuarto día de la inyección subcutánea. También se observó cómo las concentraciones de vanadio disminuyeron desde el primer día.

En 2007 se estudió el mecanismo de acción del BMOV en cultivos celulares tratados con este compuesto y en él, se confirmó que el BMOV mejoró la fosforilación de tirosina de las proteínas señalizadoras de insulina, incluido el receptor de insulina (Scior et al., 2008).

Entre las proteínas tirosina fosfatasas destaca la mencionada PTP-1B por su elevada expresión en pacientes resistentes a la insulina y porque su ausencia (en ratones modificados genéticamente) proporciona protección frente a la obesidad y la diabetes. Es por ello por lo que el mecanismo de acción de los compuestos de vanadio se enfoca en conseguir una unión eficaz a esta proteína. Como se ha comentado (**apartado 4.1.3**), el vanadato imita de forma electrónica y estructural a los fosfatos y es capaz de inhibir las tirosina fosfatasas reproduciendo así los efectos de la insulina. Teniendo en cuenta esto y que las proteínas fosforiladas constituyen los sustratos de PTP-1B, los compuestos coordinados con vanadio deberían de ser capaces de inhibir los PTP-1B y reemplazar de forma competitiva los sustratos naturales. De hecho, en 2002, se informó que el tratamiento con BMOV en ratas diabéticas redujo la actividad de la PTP-1B en un 25 % (Scior et al., 2008).

El vanadio, por tanto, previene la desfosforilación de los residuos fosforilados de tirosina de la subunidad beta de INS-IR y como consecuencia activa a los receptores. Esto da lugar a la activación de la vía PI3K-Akt y al consecuente aumento del transporte de glucosa hacia el interior de las células. También se propone el efecto de las especies

reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad que tiene el vanadio de aumentar el número de transportadores de glucosa de tipo 4 (GLUT-4) lo que hace que la glucosa se transporte hasta los adipocitos y las células musculares (Ścibior et al., 2020). La formación de ROS es consecuencia de la interconversión entre los estados redox de vanadilo (IV) y vanadato (V) del ión vanadio producidos a través de reacciones de tipo Fenton. Los ROS oxidan las cisteínas del sitio activo de las PTP volviéndolas inactivas e inhibiendo por tanto a la PTP (Irving and Stoker, 2017). Además, se activan las proteínas receptoras y no receptoras de las tirosina quinasa (PTK), se estimula la glucogénesis y se inhiben la glucogenólisis y la gluconeogénesis (**Figura 13**) (Ścibior et al., 2020).

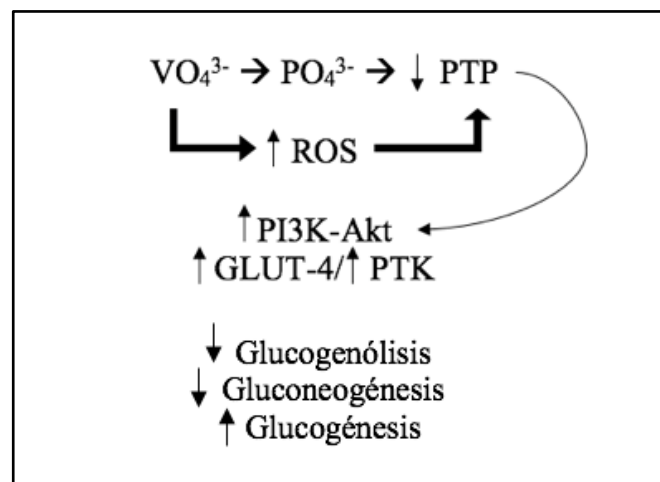


Figura 13. Resumen del mecanismo de acción antidiabético del vanadio. Adaptada de (Ścibior et al., 2020).

Por tanto, los ensayos avalan que el BMOV es un potente inhibidor competitivo de la PTP y, sin embargo, sugieren que el vanadio no complejado es el componente activo de este y otros compuestos orgánicos (Irving and Stoker, 2017; Peters et al., 2003).

Como se observa en la (**Figura 14**) los complejos de oxovanadio con ligandos orgánicos se disocian rápidamente en iones vanadato y derivados de ligandos. El vanadato entra en las células, donde finalmente se disocia, e inhibe las PTP. Además, los compuestos de vanadio pueden generar, como se ha comentado, ROS de forma indirecta o directa y éstas en consecuencia inhiben también a las PTP y pueden generar daño específico (Irving and Stoker, 2017).

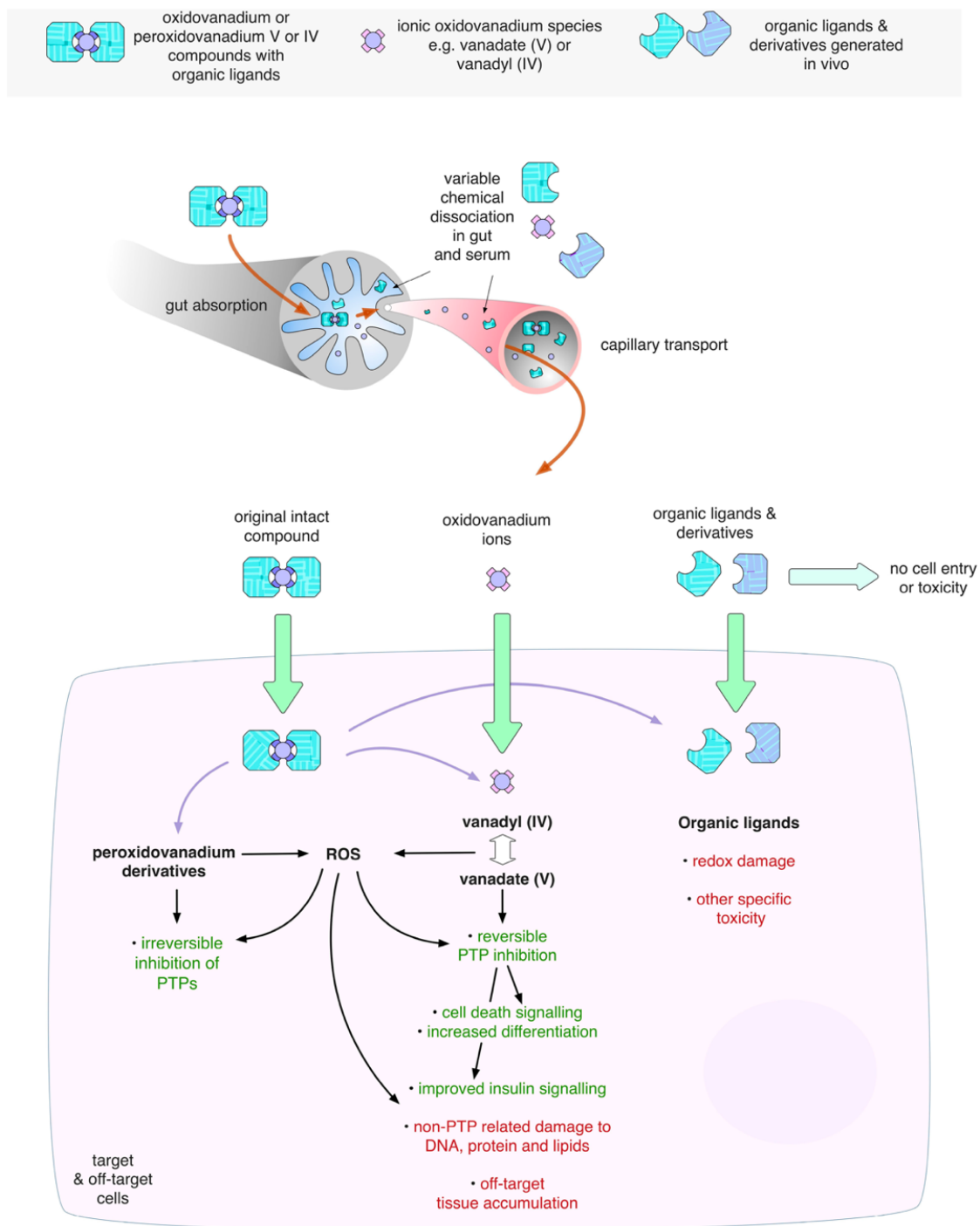


Figura 14. Esquema general de la disociación de un complejo de oxovanadio genérico (Irving and Stoker, 2017).

Estudios más recientes también han demostrado la posible utilidad del BMOV en el tratamiento de cardiomiopatías diabéticas. El BMOV puede suprimir la señalización de la UPR apoptótica y la de supervivencia y, como consecuencia, atenuar la muerte celular apoptótica, protegiendo así las cardiomiopatías diabéticas (Cong et al., 2016).

Aun así, es cierto que varios estudios han abordado la posible toxicidad del BMOV, así como de otros compuestos y sales inorgánicas de vanadio. En el caso del BMOV, se ha comprobado que puede eliminarse lentamente del plasma, lo que conlleva a su acumulación en diferentes tejidos y órganos, principalmente en los huesos (Zhang et al., 2008).

La síntesis del BMOV, el compuesto de mayor efecto hipoglucémico hasta el momento y que se ha convertido en un compuesto de referencia, dio lugar al diseño de nuevos compuestos de vanadio con diferentes ligandos orgánicos (Casares Rivas et al., 2015; Thompson and Orvig, 2006).

4.2.2 Bis (etilmaltolato) oxovanadio (IV) (BEOV)

El BEOV se sintetizó por primera vez a finales de 1990. Como se puede observar, se trata de un complejo etil sustituido (**Figura 15**) unido a un ligando denominado 2-etil-3-hidroxi-4-pirona o etilmaltol (Thompson and Orvig, 2006), que constituye una estructura muy similar a la del BMOV.

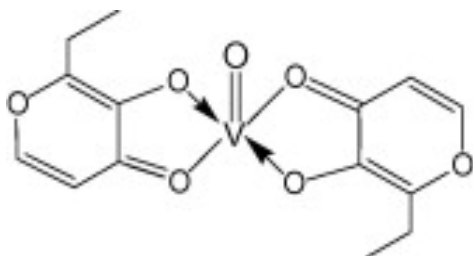


Figura 15. Estructura química del bis (etilmaltol) oxovanadio (BEOV) (Thompson and Orvig, 2006).

Este compuesto ha completado satisfactoriamente la fase I de ensayos en humanos (Casares Rivas et al., 2015) y, al igual que BMOV, el BEOV ha demostrado ser de dos a tres veces más biodisponible que el sulfato de vanadilo, lo que permite el uso de dosis más bajas para conseguir la misma eficacia. Una posible explicación de esta mayor eficacia del BEOV y también del BMOV con respecto al vanadilo puede ser la preferente unión a compuestos endógenos como la transferrina o la albúmina (Bordbar et al., 2009). También se ha evidenciado que el BEOV presenta una mayor absorción y tiempo de permanencia que la sal de vanadio (Thompson and Orvig, 2006).

En cuanto al mecanismo de acción, se cree que el BEOV actúa de la misma manera que BMOV, inhibiendo la PTP-1B y favoreciendo la homeostasis de la glucosa (Thompson and Orvig, 2006).

En el año 2000, se realizó un ensayo de fase I en el que se administró BEOV de forma oral a dosis de entre 25 y 90 mg. El estudio demostró la mayor biodisponibilidad de este compuesto frente al sulfato de vanadilo, mejorándose la absorbancia en circulación y aumentándose la vida media (Irving and Stoker, 2017). Además, se demostró seguridad y tolerabilidad. El estudio se realizó en 40 pacientes no diabéticos y no se observó ningún efecto adverso en ellos (Thompson and Orvig, 2006). A pesar de que hubo acumulación de vanadio en los tejidos, las funciones hepática, renal y gastrointestinal se mantuvieron intactas (Irving and Stoker, 2017).

En 2003, se estudió la farmacocinética BEOV en 36 ratas diabéticas y se corroboró que este compuesto se disocia poco después de su administración oral por sonda. También se evidenció la similitud farmacocinética con BMOV, obteniendo valores de C_{max} (concentración máxima) y T_{max} (tiempo en que la concentración es la máxima) muy similares (Thompson et al., 2009).

Otro estudio posterior, realizado por Akesis Pharmaceuticals, consistió en un ensayo de Fase IIa en el que se administró 20 mg de BEOV diarios durante 28 días a siete pacientes NIDDM (Irving and Stoker, 2017). Este estudio pretendía evaluar la seguridad y la eficacia de 20 mg de BEOV administrado vía oral (Thompson et al., 2009). Se demostró una buena tolerabilidad del BEOV y una reducción de los niveles de glucosa sin aparición de efectos adversos importantes (Irving and Stoker, 2017; Thompson et al., 2009).

Aun así, estudios recientes muestran preocupación en cuanto a la seguridad como agentes terapéuticos en humanos. Es importante tener en consideración la toxicidad de los ligandos así como la toxicidad sistemática del vanadio. Por ello, recientemente se ha valorado la posibilidad del empaquetado del vanadio en nanopartículas o nanocompuestos pudiendo conseguir así una menor toxicidad y aumentando la concentración de complejo activo que llega al lugar de unión (Irving and Stoker, 2017).

5. CONCLUSIÓN

Tras la realización de este trabajo se puede concluir que los compuestos de vanadio tanto inorgánicos como orgánicos presentan un potencial antidiabético que puede suponer una nueva perspectiva terapéutica en la diabetes mellitus.

Las sales inorgánicas de vanadio son bien toleradas, aunque presentan una escasa eficacia y una alta variabilidad entre los diferentes pacientes diabéticos. Se han demostrado algunos de sus efectos tóxicos como la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, además de una escasa absorción intestinal por lo que se necesitan mayores dosis y, por tanto, se condiciona su uso.

Por otro lado, los compuestos orgánicos de vanadio, donde destacan el BMOV y el BEOV, ofrecen una mayor estabilidad, biodisponibilidad y eficacia que las sales de vanadio. En cambio, estudios recientes muestran preocupación en cuanto a la seguridad de estos compuestos como agentes terapéuticos en humanos y ponen de manifiesto la importancia de valorar su toxicidad.

Tanto las sales inorgánicas como los compuestos orgánicos de vanadio parecen compartir un mecanismo de acción antidiabética común, donde los vanadatos serán los responsables de la unión al sitio activo PTP-1B.

En conclusión, los compuestos de vanadio para el tratamiento de la diabetes están aún en investigación ya que los hasta ahora estudiados presentan una variable eficacia y necesitan estudios a largo plazo que valoren la posible acumulación de vanadio en los tejidos. Aunque quede camino por recorrer, estos compuestos suponen una esperanza para los pacientes diabéticos, no sólo para disminuir los niveles de glucosa en sangre sino también para reducir los efectos secundarios de la diabetes mellitus.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abad LC, Canteros TM, Ayala NC, Vizcaino MI, Almirón Foutel M del C. Insulina inhalada: ¿una nueva opción terapéutica? *Exp Clin Endocrinol* 2004;16–7.

Alcántara V, Pérez A. Tratamiento de la diabetes mellitus (I). *Med* 2016;12:1001–12. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.010>.

Baran EJ. La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XVII. Compuestos de vanadio. 1997;16.

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;260:169–1. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(94)90334-4).

Boden G, Chen X, Ruiz J, Van Rossum GDV, Turco S. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996;45:1130–5. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(96\)90013-X](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(96)90013-X).

Bordbar AK, Creagh AL, Mohammadi F, Haynes CA, Orvig C. Calorimetric studies of the interaction between the insulin-enhancing drug candidate bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) and human serum apo-transferrin. *J Inorg Biochem* 2009;103:643–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.10.009>.

Casares Rivas M del M, Izquierdo Vilchez R, Osorio Lopez MJ, Albendin García L, Fernandez Castillo R. Diabetes: Vanadio como agente hipoglucemiante. *Early Hum Dev* 2015;83:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022>.

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. <https://doi.org/10.1172/JCI117951>.

Cong X-Q, Piao M-H, Li Y, Xie L, Liu Y. Bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) Attenuates Apoptosis in High Glucose-Treated Cardiac Cells and Diabetic Rat Hearts by Regulating the Unfolded Protein Responses (UPRs). *Biol Trace Elem Res* 2016. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0668-5>.

Cuatenco C, Gonz E, Trevi S, Qu C, Benem I. Hablemos de diabetes (Segunda parte) 2020:216–34.

Domingo JL, Gómez M. Vanadium compounds for the treatment of human diabetes mellitus: A scientific curiosity? A review of thirty years of research. *Food Chem Toxicol* 2016;95:137–41. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.07.005>.

Evangelou AM. Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;42:249–65. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00221-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00221-9).

Fisher Scientific. Metavanadato de sodio. [En línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/sodium-metavanadate-96-acros-organics/10105020>

Fisher Scientific. Vanadil (IV) sulfato hidrato. [En línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/vanadyl-iv-sulfate-hydrate-17-23-v-acros-organics-2/p-40954#?keyword=vanadyl%20sulfate>

Heyliger CE, Tahiliani AG, McNeill JH. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* (80-) 1985;227:1474–7. <https://doi.org/10.1126/science.3156405>.

Irving E, Stoker AW. Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules* 2017;22. <https://doi.org/10.3390/molecules22122269>.

Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochim Pol* 2012;59:195–200. https://doi.org/10.18388/abp.2012_2138.

Liu JC, Yu Y, Wang G, Wang K, Yang XG. Bis(acetylacetonato)-oxovanadium(IV), bis(maltolato)-oxovanadium(IV) and sodium metavanadate induce antilipolytic effects by regulating hormone-sensitive lipase and perilipin via activation of Akt. *Metallomics* 2013;5:813–20. <https://doi.org/10.1039/c3mt00001j>.

MedlinePlus. Enciclopedia médica. Diabetes. [En línea]. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001214.htm>

News Medical Life Sciences. Subtipos de diabetes mellitus. [En línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Diabetes-Mellitus-Subtypes-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Diabetes-Mellitus-Subtypes-(Spanish).aspx)

Peters KG, Davis MG, Howard BW, Pokross M, Rastogi V, Diven C, et al. Mechanism of insulin sensitization by BMOV (bis maltolato oxo vanadium); Unliganded vanadium (VO₄) as the active component. *J Inorg Biochem* 2003;96:321–30. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(03\)00236-8](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(03)00236-8).

Pohl HR, Wheeler JS, Murray HE. Sodium and Potassium in Health and Disease - Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. 2013.

Ramanadham S, Mongold JJ, Brownsey RW, Cros GH, McNeill JH. Oral vanadyl sulfate in treatment of diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 1989;257. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1989.257.3.h904>.

Rehder D. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorg Chem Commun* 2003;6:604–17. [https://doi.org/10.1016/S1387-7003\(03\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1387-7003(03)00050-9).

Ścibior A, Pietrzyk Ł, Plewa Z, Skiba A. Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *J Trace Elem Med Biol* 2020;61. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126508>.

Scior T, Mack HG, García JAG, Koch W. Antidiabetic bis-maltolato-oxovanadium(IV): Conversion of inactive trans- to bioactive cis-BMOV for possible binding to target PTP-1B. *Drug Des Devel Ther* 2008;221–31. <https://doi.org/10.2147/dddt.s3732>.

Sekar N, Kanthasamy A, William S, Balasubramaniyan N, Govindasamy S. Antioxidant effect of vanadate on experimental diabetic rats. *Acta Diabetol Lat* 1990;27:285–93. <https://doi.org/10.1007/BF02580932>.

Shechter Y, Goldwasser I, Mironchik M, Fridkin M, Gefel D. Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. *Coord Chem Rev* 2003;237:3–11. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00302-8).

Sun Y, James BR, Rettig SJ, Orvig C. Oxidation Kinetics of the Potent Insulin Mimetic Agent Bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) in Water and in Methanol. *Inorg Chem* 1996;35:1667–73. <https://doi.org/10.1021/ic951452t>.

Thompson KH, Lichter J, LeBel C, Scaife MC, McNeill JH, Orvig C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. *J Inorg Biochem* 2009;103:554–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.003>.

Thompson KH, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *J Inorg Biochem* 2006;100:1925–35. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.08.016>.

Tunali S, Yanardag R. Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach and spleen tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacol Res* 2006;53:271–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.12.004>.

Zhang S-Q, Zhong X-Y, Chen G-H, Lu W-L, Zhang Q. The anti-diabetic effects and pharmacokinetic profiles of bis(maltolato)oxovanadium in non-diabetic and diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2008;60:99–105. <https://doi.org/10.1211/jpp.60.1.0013>.