

Actividad Insulino-mimética del Vanadio

Vanadium Insulin mimetic activity

Javier Pacheco Calderón, Paloma Salas Fernández, Carla Galli Rigo-Righi*

Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú.

Resumen

La diabetes mellitus es un serio desorden metabólico crónico que se caracteriza por el incremento anormal de la glucosa en la sangre y por complicaciones vasculares y neurológicas. La diabetes mellitus es causada por una falta o un defecto en la acción de la insulina. Si bien actualmente existen varios medicamentos orales además de la insulina o análogos de la insulina, ninguno de estos es el ideal.

El vanadio es capaz de imitar los efectos mostrados por la insulina tanto *in vitro* como *in vivo* y se estudia la posibilidad de usar compuestos de vanadio como agentes antidiabéticos. En este artículo se revisará la acción insulino-mimética del vanadio y sus posibles mecanismos en comparación con la insulina.

Palabras Clave: Vanadio, Diabetes Mellitus, Insulina.

Abstract

Diabetes mellitus is a serious chronic metabolic disorder characterized by an increased plasma glucose concentration and vascular and neurologic complications as well. Diabetes mellitus results from relative or absolute deficiency of insulin secretion or insulin deficient action. Although there are a number of oral antidiabetic agents besides insulin or insulin analogues, none of them is optimal.

Vanadium can mimic insulin effects *in vitro* and *in vivo* and the possibility of using vanadium compounds as antidiabetic agents is under study. This review will summarize the insulin mimetic action of vanadium and its possible mechanisms in comparison with insulin.

Key Words: Vanadium, Diabetes Mellitus, Insulin.

* cgalli@puce.edu.pe

1. Introducción

La investigación en el campo de la diabetes ha progresado en forma vertiginosa durante las dos últimas décadas contribuyendo a una comprensión cada vez más profunda de las complejas interrelaciones entre la acción de la insulina, la resistencia a la insulina y el metabolismo de lípidos y carbohidratos. En este contexto, ha jugado un papel trascendente el descubrimiento que el elemento número 23 vanadio, es capaz de emular o potenciar los efectos de la principal proteína reguladora de la glucosa, la insulina. La actualmente demostrada acción antidiabética del vanadio en humanos lo convierte en una posible alternativa en el tratamiento oral de la diabetes mellitus.

En este artículo se pretende revisar los avances logrados en el conocimiento del rol biológico del vanadio con relación a su comprobada acción insulino-mimética, antihiperlipidémica y antihipertensiva, previa descripción del efecto regulador de la glucosa de la insulina y su mecanismo de acción.

2. Diabetes Mellitus: Patogenesis y tratamiento

La diabetes mellitus es en la actualidad una de las enfermedades no transmisibles más comunes en el mundo. Sólo en el Perú, esta enfermedad afecta al 25% de la población de la costa, 18% de la población de la sierra y 17% de la población de la selva¹. De acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), son 171 millones de personas en el mundo las que padecen diabetes mellitus y se estima que la cifra se elevará a 366 millones para el año 2030². A pesar que es una enfermedad crónica no mortal, se estima que el riesgo de muerte por infarto y derrame cerebral de los pacientes con diabetes es de dos a seis veces mayor³. Precisamente, la muerte por infarto y derrame cerebral en pacientes con diabetes es la quinta causa de muerte en los países más desarrollados.

Los pacientes también corren mayor riesgo de sufrir apoplejías (de dos a cuatro veces mayor) y amputación de miembros (quince a cuarenta veces mayor)⁴. Adicionalmente, la diabetes mellitus genera otras complicaciones que reducen la esperanza de vida como ceguera, fallas renales y neuropatía. La diabetes mellitus consiste de una serie de desórdenes metabólicos causados por una deficiencia en la segregación o una resistencia a la insulina, hormona encargada de reducir el nivel de glucosa en la sangre. Es por eso que la diabetes mellitus se caracteriza por el incremento anormal de glucosa en la sangre (hiperglicemia) y se puede detectar por análisis de sangre o de orina. Los síntomas generados por la hiperglicemia son fatiga, pérdida de peso, sed (polidipsia), glucosuria (elevada concentración de glucosa en la orina), poliuria (necesidad de orinar constantemente) y deshidratación^{4,5}.

La diabetes mellitus se divide en dos tipos: la diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM, insulin dependent diabetes mellitus) o diabetes tipo 1, y la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM, non insulin dependent diabetes mellitus) o diabetes tipo 2. Aunque en ambos casos se observa hiperglicemia, las causas que la generan son distintas.

La diabetes tipo 1 consiste en un aumento de glucosa en la sangre debido a la falta de producción de insulina. Esto es resultado de la destrucción de los islotes de Langerhans en el páncreas, los cuales contienen las células β , responsables de la secreción de insulina. Esta destrucción es producto de un desorden en el sistema inmunológico, el cual se cree es causado por defectos genéticos. Aunque puede desarrollarse en cualquier persona, esta enfermedad generalmente ocurre a temprana edad y es la enfermedad crónica más común en niños de países desarrollados. Los pacientes requieren dosis diarias de insulina para controlar el azúcar ingerido en comidas y generalmente presentan muchas complicaciones cuando son jóvenes^{3,4,5}.

La diabetes mellitus tipo 2 ocurre por una resistencia a la insulina acompañada de una deficiente producción de insulina⁶. La resistencia a la insulina consiste en la disminución en la eficacia de esta hormona, por lo que el páncreas segrega más insulina para compensar esta resistencia, causando a su vez hiperinsulinemia (exceso de insulina). A pesar que el cuerpo inicialmente produce más insulina, con el tiempo las células β pancreáticas sufren un deterioro y disminuyen su actividad. La enfermedad se manifiesta cuando la cantidad de insulina secretada no es suficiente para compensar esta

resistencia y es por eso que se diagnostica generalmente en adultos^{4,7}. Este tipo de diabetes afecta al 90-95% de los pacientes con diabetes³.

La base de los tratamientos actuales es el ejercicio y una dieta modificada baja en carbohidratos y azúcares. Sin embargo, estas medidas de regulación del nivel de glucosa suelen fallar, por lo que es común que se tenga que recurrir a la administración de un medicamento oral. Hasta 1995, el único tipo de droga oral disponible para el tratamiento de la diabetes tipo 2 eran las sulfonilúreas⁴. Sin embargo, en la última década se ha avanzado significativamente y actualmente existen cinco tipos de medicamentos orales disponibles en el mercado: sulfonilúreas, glinidas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de alfa-glucosidasa; cada uno de los cuales posee un mecanismo particular de acción. Las sulfonilúreas y glinidas estimulan la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas. Las biguanidas, como la metformina, disminuyen la producción hepática de glucosa, pero su uso se ha visto disminuido debido a los efectos gastrointestinales secundarios que genera. Las tiazolidinedionas incrementan la utilización de glucosa en músculos pero generan un aumento de peso y edema. Por último, los inhibidores de la α -glucosidasa se caracterizan por no actuar directamente sobre ningún defecto fisiológico, sino que, al inhibir a la α -glucosidasa, enzima que cataliza la ruptura de carbohidratos a monosacáridos en el intestino delgado, demoran la absorción de los carbohidratos ingeridos y así reducen los altos niveles de glucosa post-prandiales. La desventaja de estos inhibidores es principalmente los efectos gastrointestinales generados por los carbohidratos no absorbidos⁷.

A pesar de la variedad de agentes terapéuticos, ninguno es óptimo y ninguno logra un control glicémico sostenido por sí mismo. Por tal razón, cuando la enfermedad progresa, se suele recurrir a una droga complementaria, es decir, una que actúe por un mecanismo distinto. Esta modalidad, conocida por el nombre de terapia combinada, se ha vuelto muy común para combatir la diabetes tipo 2. Por último, si el tratamiento resulta ineficaz se incluye también dosis de insulina^{4,7}.

Tabla 1. Desventajas de las drogas disponibles actualmente Traducida y adaptada de referencia 4

Tipo de drogas	Hipoglicemia	Aumento de peso	Otros
Insulina y análogos de la insulina	X	X	Inyecciones
Sulfonilúreas	X	X	-
Glinidas	X	X	-
Biguanidas	No	No	Producción de lactato
Tiazolidinedionas	No	X	Retención de fluidos
Inhibidores de α -glucosidasa	No	No	Efectos gastrointestinales secundarios

3. Acción Reguladora de la Insulina

La insulina es una proteína constituida por dos cadenas de aminoácidos, A y B, que están unidas por tres puentes disulfuro. En total contiene 51 aminoácidos y su peso molecular es de 5,900 Da. Se sintetiza en el interior de las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas; en forma de un precursor, la proinsulina. En el momento de su liberación a la sangre, la proinsulina se rompe en sus dos componentes, que son la insulina propiamente dicha y el péptido C⁸.

La insulina estimula la toma de glucosa por el tejido muscular, en el cual esta se convierte en glucosa-6-fosfato. Esta hormona también activa la glicógeno sintasa (GS) e inactiva la glicógeno fosforilasa, según lo cual gran parte de la glucosa-6-fosfato se consume pasando a almacenarse como glicógeno. La insulina también estimula el almacenamiento del exceso de glucosa como tejido adiposo. Esta activa tanto la oxidación de la glucosa-6-fosfato a piruvato vía glicólisis como la oxidación del piruvato a acetil-CoA. Si todo el acetil-CoA no es luego oxidado para la producción de energía, lo restante es utilizado en la síntesis de ácidos grasos en el hígado y así estos son exportados como triacilglicérol de lipoproteínas del plasma al tejido adiposo⁹.

En suma, la acción metabólica de la insulina a favor de la conversión del exceso de glucosa sanguínea proveniente de la absorción gastrointestinal se da en dos formas de almacenamiento: como glicógeno (en el hígado y músculos) y como triacilglicérol (en el tejido adiposo). Además de ello, la insulina controla la producción hepática de glucosa e interacciona con el proceso catabólico de otras hormonas como el glucagón, la hormona que se encarga de activar la producción hepática de glucosa⁹.



Figura 1. Esquema de regulación de glucosa. La glucosa proviene de la toma de alimentos o de la producción hepática de glucosa (HGP). La insulina regula la HGP y estimula la toma de glucosa en tejidos periféricos. Traducida y adaptada de referencia 4.

A continuación se detallará la acción de la insulina dentro de la cascada enzimática de degradación de la glucosa.

El inicio de la cascada enzimática, por la cual se regulará el metabolismo de la glucosa, se produce por la señal dada por la insulina al receptor enzimático de la misma, ubicado en la membrana plasmática. Tal como se observa en la **Figura 2**; este receptor enzimático es una proteína con un dominio enlazante-ligando ubicado en la superficie extracelular de la membrana plasmática y un dominio enzimático-activo en el lado citosólico, conectado por un segmento transmembránico¹⁰.

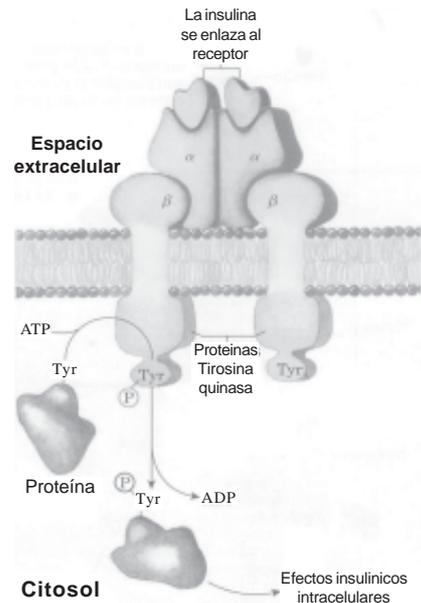


Figura 2. Receptor enzimático de la insulina Traducida y adaptada de referencia 6

Este receptor de insulina (IR) es un heterotetrámero que consiste de dos subunidades alfa en la superficie extracelular que contienen el dominio enlazante de la insulina, y dos subunidades beta que contienen la proteína quinasa activa que transferirá un grupo fosfato del ATP a un residuo Tyr de proteínas específicas¹⁰.

En la **Figura 3** se muestra en detalle la cascada enzimática de activación de la glicógeno sintasa. Esta cascada de señalización se inicia cuando la insulina se enlaza a la subunidad alfa del receptor, estimulando la actividad de la proteína quinasa de la subunidad beta; la cual era inhibida alostéricamente por la subunidad alfa. Una vez activada, la proteína quinasa de la subunidad beta fosforilará

específicamente en los residuos Tyr de proteínas cercanas, activándolas de esta manera. Una de las proteínas activadas por esta fosforilación será el sustrato del receptor insulínico-1 (IRS-1), una proteína de 160 KDa¹¹. Una vez que ha sido fosforilado en su residuo Tyr, el IRS-1 actúa de puerto de proteínas con dominios SH2. Así, la proteína PI-3 quinasa (PI-3K) se une mediante el dominio SH2 de su subunidad p85 al IRS-1 y a su vez, activa la otra subunidad p110 que cataliza la fosforilación de la membrana lipídica fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP₂) en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP₃). Al unirse la proteína quinasa B (PKB) a la PIP₃, la PKB fosforilará residuos Ser o Thr de proteínas específicas, una de ellas, la glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)^{10,11}.

La GSK3 en su forma activa (no fosforilada) inactiva a la glicógeno sintasa (GS) fosforilándola y deteniendo la síntesis del glicógeno por lo cual aumentaría la cantidad de glucosa-6-fosfato no convertida a glicógeno. En otras palabras, cuando la GSK3 es fosforilada por PKB se inactiva, permitiendo así que la GS continúe activa, lo que conduce a una aceleración en la producción de glicógeno y por lo tanto al consumo de glucosa-6-fosfato¹¹.

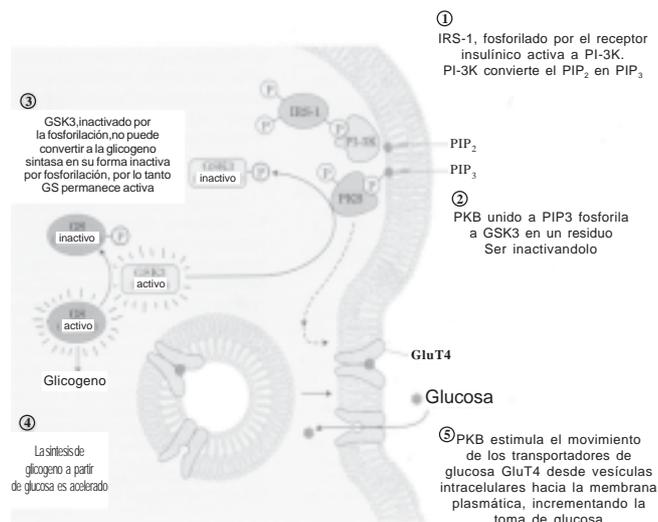


Figura 3. Cascada enzimática de activación de la glicógeno sintasa Traducida y adaptada de referencia 6

Asimismo, la PKB también interviene en el proceso de entrada de glucosa en la célula. Esta proteína estimula la toma de glucosa desde el exterior de la célula hacia el interior de la misma, a través del Transportador de glucosa tipo 4 (GluT4), el principal transportador de glucosa en músculos y tejidos adiposos¹². La membrana plasmática de las células contiene

algunos GluT4, pero la mayoría de ellos se encuentran formando vesículas intracelulares¹³.

La insulina activará el receptor enzimático y estimulará el movimiento de las vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática, donde ambas se fusionan, exponiendo los GluT4 a la superficie exterior de la célula, lugar en donde capturarán moléculas de glucosa permitiendo su ingreso a la célula, como se observa en la Figura 4.

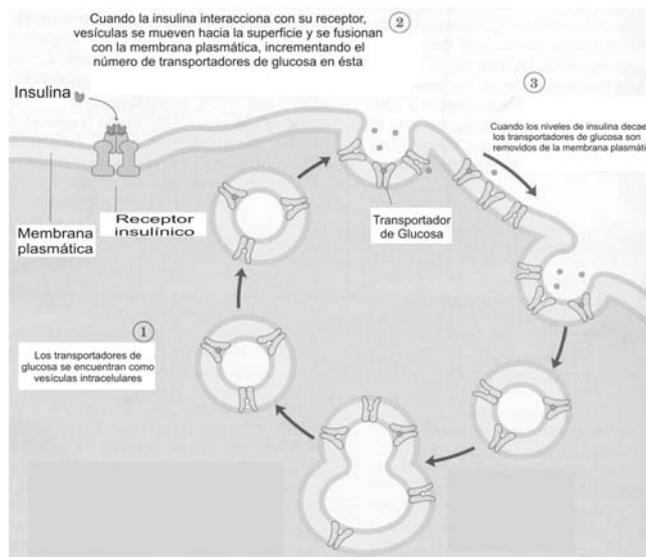


Figura 4. Transporte de glucosa en la célula Traducida y adaptada de referencia 6

Cuando los niveles de glucosa en el plasma regresan a la normalidad (5mM), por acción de la misma insulina, la mayoría de los GluT4 serán removidos de la membrana plasmática y almacenados nuevamente en vesículas intracelulares¹³.

4. Efectos Insulino Miméticos del Vanadio

El vanadio es el elemento 23, ubicado en el grupo 5 de la primera serie de metales de transición. Presenta una química variada con estados de oxidación que van desde el (-1) al (+5)¹⁴. Este metal tiene una abundancia de 0,02 % en la naturaleza. Su concentración intracelular es de 20 nM y la cantidad de vanadio total presente en el cuerpo humano se estima que es de 100-200 µg. El vanadio puede jugar un papel determinante en la alimentación de los mamíferos, pero su rol exacto aún no está determinado. Sin embargo,

entre las trascendentes funciones biológicas que se le atribuyen se encuentran su participación en el transporte de electrones en organelos celulares de organismos como los tunicatos; como inhibidor de enzimas ATPasas; como parte de un mecanismo complementario a la regulación de la bomba de sodio y potasio dentro de los eritrocitos y como biometal en bromoperoxidasas y nitrogenasas presentes en algas¹⁵.

Por otro lado, desde el siglo XIX se sabe que el vanadio posee actividad hipoglicémica; un estudio en seres humanos demostró que el exceso de azúcar en la orina (glucosuria) disminuía en el 66% de los pacientes cuando recibían una dosis diaria de 4-5 mg de metavanadato de sodio (NaVO_3)¹⁶. En la década del 80, se hicieron pruebas con ratas diabéticas STZ (modelos de ratas con diabetes mellitus tipo 1 inducidas por streptozotocina) con sulfato de vanadilo y ortovanadato de sodio, ambas sales de vanadio que no sólo disminuyeron el nivel de glucosa en la sangre, también disminuyeron la glucosuria y poliuria^{17,18}. Estudios posteriores mostraron que el vanadio estimula el transporte y oxidación de glucosa, síntesis de glicógeno, lipogénesis así como también inhibición de lipólisis y gluconeogénesis (generación hepática de glucosa). Aunque los mecanismos por los cuales el vanadio ejerce estos efectos aún no han sido totalmente esclarecidos, se han realizado numerosos ensayos para determinar como actúa el vanadio.

4.1 Estimulación de la toma de glucosa y activación de la glicógeno sintasa

Al igual que la insulina, el vanadio estimula el transporte de glucosa al interior de las células y la síntesis de glicógeno a partir de glucosa-6-fosfato. Sin embargo, existen numerosas evidencias de que el vanadio actúa por un camino distinto al de la insulina y se han planteado, a su vez, diversos mecanismos por el cual el vanadio actuaría en la toma y aprovechamiento de la glucosa.

Inicialmente se propuso que la actividad insulino-mimética del vanadio se debía a su capacidad de inhibir proteínas tirosina fosfatasa (PTPasas)¹⁹. Al inhibir PTPasas, el vanadio impediría la defosforilación de la proteína quinasa de la subunidad beta del receptor insulínico. Es decir, el vanadio estimularía la acción de la proteína quinasa de activar el IRS-1 en la cascada de señalización de la insulina. De hecho, el vanadio es un potente inhibidor de

la PTP-1B, la principal PTPasa que desactiva al receptor insulínico²⁰. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la actividad del vanadio no se debe solamente a la inhibición de PTPasas, por lo que no es adecuado atribuir la acción insulino-mimética del vanadio a esta propiedad inhibidora.

Así, se estudió un segundo posible mecanismo para la acción del vanadio, en cuanto a la regulación o expresión de la PI3-K y su enzima proteína quinasa B (PKB). Estudios *in vitro* realizados para comprobar esta relación demostraron que concentraciones de orden milimolar de vanadio activan el mecanismo PI3-K y PKB²¹. No obstante, ensayos *in vivo* realizados en ratas STZ-diabéticas tratadas con BMOV (bismaltolato oxovanadio (IV)) en dosis terapéuticas, demostraron que la hiperglicemia es controlada pero que no hay efecto alguno sobre la actividad de la PI3-K o el receptor insulínico (IRS) asociado al mecanismo PI3-K. De acuerdo a estos estudios, el vanadio actuaría a través de un mecanismo independiente de la participación del mecanismo PI3-K/PKB¹⁹.

En la síntesis del glicógeno, la actividad de la glicógeno sintasa está regulada por la actividad de la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3), la cual inactiva (fosforila) esta enzima, y la proteína fosfatasa-1 (PP-1), la cual activa (desfosforila) la enzima, por lo que ambas enzimas, tanto la GSK-3 y la PP-1, serían potenciales puntos de acción para el vanadio. Estudios iniciales mostraron que el vanadio no puede inhibir la actividad de la GSK-3 y estudios posteriores *in vivo* demostraron que el vanadio estimula la síntesis del glicógeno mediando la actividad de la PP-1^{19,20}.

En conclusión, en estudios *in vitro* se observó un efecto del vanadio sobre las enzimas PI3-K/PKB y pruebas con VOSO_4 en humanos con diabetes mellitus tipo 2 demostraron una activación del PI3-K. Por otro lado, estudios *in vivo* en modelos de ratas diabéticas STZ (tipo 1) y Zucker obesas (ratas modificadas genéticamente para simular diabetes mellitus tipo 2) con BMOV no produjeron cambio alguno en la actividad de PI3-K, PKB o GSK-3. Tal discrepancia entre los efectos *in vitro* e *in vivo* del vanadio en la cascada de señalización de la insulina y las distintas respuestas detectadas en roedores e investigaciones clínicas en humanos para establecer el rol del vanadio en distintos componentes, aun esperan ser esclarecidos²⁰. En la **Figura 5** se observa la acción del vanadio sobre la cascada de señalización de la insulina.

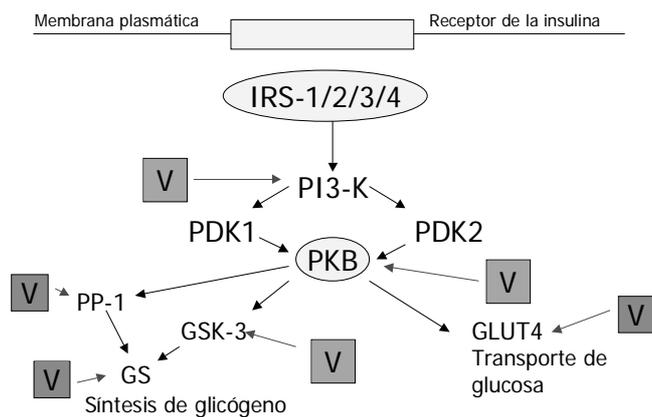


Figura 5. Sitios potenciales para la acción del vanadio en la cascada de señalización de la insulina.

Señalados con color naranja se encuentran los puntos de la cascada en los cuales el vanadio no actuaría directamente, sino por un mecanismo alternativo. En color verde se encuentran los puntos en los cuales es posible que el vanadio actúe directamente y que se encuentran actualmente en investigación.

Traducida y adaptada de referencia 19

En cuanto a la toma de glucosa desde los tejidos periféricos, se sabe que la insulina regula este proceso a través del GLUT4. El vanadio por su parte, media sus efectos en la toma de glucosa restaurando los niveles de mRNA GLUT4 e induciendo una apropiada translocación del GLUT4 desde el medio intracelular hacia la membrana plasmática, en un mecanismo que no es del todo claro. El rol de la P13-K en el transporte de glucosa estimulado por vanadio es controversial y se han planteado caminos tanto dependientes como independientes de P13-K¹⁹.

4.2 Inhibición de gluconeogénesis

La glucosa es la fuente principal de energía de ciertos tejidos. Como la toma de alimento es intermitente, el hígado produce glucosa para estos tejidos entre comidas, manteniendo una concentración de glucosa de 6 mM (110 mg/dL) en la sangre. El hígado puede producir glucosa a partir de la glicogenólisis (liberación de glucosa en glicógeno almacenado) o de la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de precursores más pequeños como piruvato, glicerol o lactato). El incremento de la producción hepática de glucosa (HGP) es el factor de mayor contribución al desarrollo de hiperglicemia en ambos tipos de diabetes. La insulina inhibe la gluconeogénesis en el hígado, por lo que una deficiencia en la acción de la insulina o ausencia de esta dará como resultado un incremento en la producción endógena de glucosa por parte del hígado⁴.

La elevada HGP está asociada a un incremento en la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G-6-Pasa), dos enzimas importantes en la gluconeogénesis. Por lo tanto, otro posible mecanismo en la acción hipoglicémica del vanadio podría darse a través de la inhibición directa de la actividad de ambas enzimas¹⁹.

Estudios *in vivo* mostraron que compuestos de vanadio normalizaban no solo el nivel de glucosa en el plasma, sino también los elevados niveles de actividad del PEPCK y mRNA G-6-Pasa en el hígado de diferentes modelos de animales. Este efecto del vanadio sobre la PEPCK y G-6-Pasa sería a través de un complejo mecanismo, el cual se cree que es independiente del sistema P13-K/PKB debido a estudios *in vivo* realizados en ratas.

Debido a que la gluconeogénesis es activada por acción del glucagón, un segundo mecanismo de inhibición de la HGP por el vanadio podría ser corregir la hiperglucagonemia, es decir, corregir los elevados niveles de glucagón en el plasma sanguíneo. El vanadio podría afectar de alguna manera el mecanismo de señalización del receptor del glucagón y evitando así la producción de más glucosa por parte del hígado. El glucagón media sus efectos simuladores en el PEPCK y G-6Pasa por la activación de su G-proteína y su receptor, permitiendo la activación de la adenilato ciclasa e incrementando los niveles intracelulares de cAMP (monofosfato adenosina cíclica); la cual a su vez activará la proteína quinasa cAMP dependiente. La insulina interviene en este proceso disminuyendo los niveles de cAMP a través de la activación de la cAMP fosfodiesterasa. Se sugiere una posible acción del vanadio sobre los niveles o actividad del cAMP¹⁹.

4.3 Inhibición de lipólisis

Normalmente, la lipólisis tiene lugar mediante la acción catalítica de ciertas hormonas como catecolaminas, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o glucagón. Estas hormonas activan la adenilato ciclasa y aumentan la concentración celular de cAMP, lo que activa la proteína quinasa dependiente de cAMP y da lugar a la señalización de la lipólisis. La insulina inhibe la acción de estas hormonas por un mecanismo poco conocido. Se han realizado estudios de los posibles sitios sensibles a la insulina en la cascada de señalización de la lipólisis y en la mayoría de los casos, los

resultados obtenidos son contradictorios. El vanadio también es capaz de modular el metabolismo de los lípidos, favoreciendo la lipogénesis y desactivando la lipólisis en hepatocitos y adipocitos. Al igual que la insulina, el mecanismo por el cual el vanadio actúa sobre la lipogénesis y lipólisis es aun desconocido²².

Un estudio *in vitro* realizado en adipocitos de ratas, encontró que la acción antilipolítica del vanadio ocurre por un mecanismo distinto al de la insulina, es decir, el vanadio no actúa directamente sobre la cascada de señalización lipolítica. Es así, como el vanadio - a diferencia de la insulina - puede superar anomalías en la cascada de señalización. Además, a pesar que se demostró una activación de la PI3-K por parte del vanadio, esta activación no estaría relacionada con la acción antilipolítica del vanadio, por lo que la inhibición de lipólisis por parte del vanadio sería independiente de la PI3-K²².

La acción antilipolítica del vanadio se debería principalmente a la inhibición de PTPasas⁷, lo cual activaría a PTKs (proteínas tirosinas quinasas). Estos estudios sugieren que el vanadio inhibe la lipólisis al inhibir PTPasas de membrana, en lugar de PTPasas citosólicas²².

5. Diseño de Compuestos de Vanadio para el tratamiento de la Diabetes

Si bien inicialmente el uso de sales de vanadio como Na_3VO_4 , VOSO_4 o NaVO_3 logró corregir los altos niveles de glucosa en la sangre, también se observó la presencia de efectos gastrointestinales adversos y deshidratación durante el tratamiento. Adicionalmente se reportaron otros efectos tóxicos como hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, entre otros¹⁷. Estos efectos secundarios serían el resultado de una pobre absorción de estas sales por parte del intestino conduciendo a mayores dosis y limitando su uso. Para el desarrollo de potenciales agentes terapéuticos de vanadio era necesario mejorar la bioabsorción, eficiencia y tolerancia de los compuestos de vanadio administrados. Los primeros compuestos que demostraron una actividad antidiabética superior a las sales inorgánicas fueron los complejos de peroxovanadio (V)¹⁶. Estos complejos demostraron ser muy eficaces en estimular la fosforilación del receptor de la insulina, sin embargo tales complejos de peroxovanadio (V) no son muy estables en agua y su mecanismo de acción involucra la producción de radicales libres, lo cual aumenta

el stress oxidativo intracelular¹⁸. En la última década se han sintetizado numerosos compuestos de coordinación de oxovanadio (IV) con ligandos orgánicos, con el fin de mejorar la absorción por parte de los tejidos hacia el vanadio y de reducir la toxicidad encontrada. El catión vanadilo (VO^{2+}) es diez a quince veces menos tóxico que el anión vanadato (VO_4^{3-}) y se ha demostrado que el vanadio se encuentra principalmente en la forma de VO^{2+} al interior de la célula. Hoy en día, las investigaciones se centran en estos complejos, los cuales han resultado ser más potentes que las sales inorgánicas, además de no ser tóxicos. En la **Figura 6** se presentan algunos de estos complejos de oxovanadio (IV) sintetizados y probados en su actividad insulino-mimética hasta el día de hoy.

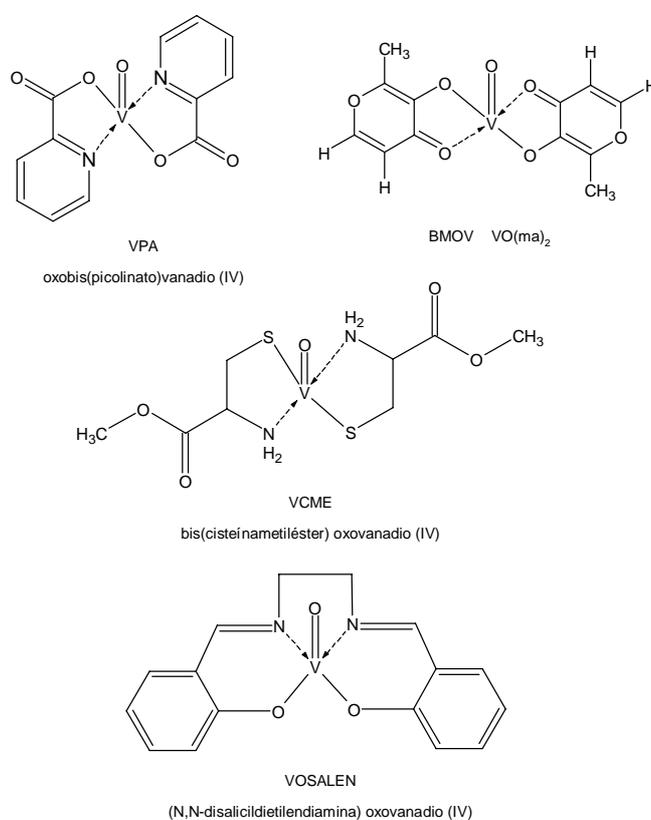


Figura 6. Algunos complejos de vanadio (IV) sintetizados y probados en su actividad insulino-mimética.

De ellos, cabe destacar al más importante: BMOV bis(maltolato) oxovanadio (IV), sintetizado y estudiado por Orvig y colaboradores²³, el cual ha demostrado ser el más potente del grupo, cerca de tres veces más efectivo que el sulfato de vanadilo. Este compuesto es actualmente incluido en fármacos comerciales hipoglucemiantes.

6. Referencias

1. Ministerio de Salud del Perú
www.minsa.gob.pe/campanas/diabetes/cartilla.asp Octubre 2006
2. WHO (World Health Organization)
www.who.int/diabetes/facts/world_figures Junio 2006
3. IDF (International Diabetes Federation)
www.eatlas.idf.org Agosto 2006
4. Skyler, J.S. *J.Med.Chem.* **2004**, *47*, 4113-4117.
5. Arguedas, C.; Falcón, E.; Rodríguez, G. *Manual de Diabetes Mellitus* Pfizer, 1982, pp. 10-16
6. Nelson, D.; Cox, M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. W.H. Freeman and Company, 2005, p. 521
7. Ross, S.; Gulve, E.; Wang, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1255-1282.
8. Referencia 6, p. 883.
9. Referencia 6, p. 882.
10. Referencia 6, p. 445-446.
11. Referencia 6, p. 447.
12. Sheperd, P.; Kahn, B. N. *Eng. J. Med.* **1999**, *341*, 251-257.
13. Referencia 6, p. 414.
14. Holleman, A.F.; Wiberg, E. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie* Walter de Gruyter: Berlin, 1995, p.1419-1422
15. Guevara, J. A. *Educación Química*, **1996**, *7*, 185-189.
16. Crans, D.; Smee, J.; Gaidamasukas, E.; Yang, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 849-902.
17. Srivastava, A.K.; Mehdi, M.Z. *Diabetes Medicine* **2004**, *22*, 2-13.
18. Thompson, K.; Orvig, C. *J. Chem. Soc.* **2000**, 2885-2892.
19. Marzban, L.; McNeill, J.H.; *J. Trac. Elem. Exp. Med.* **2003**, *16*, 253-267.
20. Srivastava, A.K.; Mehdi, M.Z. *Diabetic Medicine* **2004**, *22*, 2-13.
21. Pandey, S.K.; Anand-Srivastava, M.B.; Srivastava, A.K. *Biochemistry*, **1998**, *37*, 7006-7014.
22. Li, J.; Elberg, G.; Sekar, N.; Bin He, Z.; Schecter, Y. *Endocrinology*, **1997**, *138*, 2274-2279.
23. McNeill, J.; Yuen, V.G.; Hoveyda, H.R.; Orvig, C. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1489-1491.