



PARANINFO DIGITAL

MONOGRÁFICOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

ISSN: 1988-3439 - AÑO IX – N. 22 – 2015

Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n22/332.php>

PARANINFO DIGITAL es una publicación periódica que difunde materiales que han sido presentados con anterioridad en reuniones y congresos con el objeto de contribuir a su rápida difusión entre la comunidad científica, mientras adoptan una forma de publicación permanente.

Este trabajo es reproducido tal y como lo aportaron los autores al tiempo de presentarlo como COMUNICACIÓN DIGITAL en **FORO I+E "Impacto social del conocimiento" - II Reunión Internacional de Investigación y Educación Superior en Enfermería – II Encuentro de Investigación de Estudiantes de Enfermería y Ciencias de la Salud**, reunión celebrada del 12 al 13 de noviembre de 2015 en Granada, España. En su versión definitiva, es posible que este trabajo pueda aparecer publicado en ésta u otra revista científica.

Título **Diabetes: Vanadio como agente hipoglucemiante**

Autores María del Mar Casares Rivas,¹ Rocío Izquierdo Vilchez,¹
María José Osorio López,¹ Luis Albendín García,¹ Rafael
Fernández Castillo²

Centro/institución (1) Servicio Andaluz de Salud (SAS). (2) Universidad de Granada.

Ciudad/país Granada, España

Dirección e-mail mar_casares@hotmail.com

TEXTO DE LA COMUNICACIÓN

Introducción

El vanadio como agente antidiabético despertó un interés temprano para los científicos internacionales; en 1989 investigadores científicos liderados por Lyonnet reportaron una mejora en pacientes diabéticos tratados durante tres semanas con metavanadato de sodio con ausencia de efectos secundarios. Sin embargo tras el descubrimiento de la insulina en el año 1922 y su adopción como fármaco ideal para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), las investigaciones dirigidas hacia este campo sufrieron una larga interrupción.

Por otra parte, la exploración de los diferentes efectos biológicos del vanadio en plantas y animales continuó activa, descubriéndose entre otras cosas que producía un incremento en la oxidación de los fosfolípidos así como una modesta reducción del nivel de colesterol en el plasma, probada en ensayos clínicos en humanos a mediados de los 60's. A partir de entonces, el rol biológico del vanadio ha ido evolucionando hasta que en los 80's fue reconocido como un metal ultrajera esencial con una función biológica exclusiva y muchos posibles roles regulatorios en el organismo, frecuentemente relacionados con rutas metabólicas de glucosa y lípidos, y con efectos enzimáticos tanto estimulantes como inhibitorios. En este contexto, una pauta importante la marcó el descubrimiento del potente efecto inhibitorio del vanadio en estado de oxidación +5 (vanadato) sobre las proteínas tirosina fosfatasa causado por su semejanza química y estructural con el PO₄³⁻ (1,2,3). Su ligero mayor tamaño produce la inhibición irreversible de enzimas fosfato dependientes como las ATPasas.

El hecho que el vanadio resultara tan efectivo sobre conocidas fuertes como colesterol y ATP sugirió que podría también serlo sobre la glucosa (1). Los primeros estudios in vitro de la posible acción diabética del vanadio se emprendieron a l inicio de la década de los 80's comprobándose efectos similares a los de la insulina. El descubrimiento del mayor efecto hipoglicémico del bis (maltolato) oxovanadio (IV) (BMOV) con respecto a las sales de vanadio, propició el diseño, síntesis y evaluación in vivo de una amplia variedad de complejos de oxovanadio (IV) con diversos ligando orgánicos para su potencial uso como fármacos antidiabéticos que reemplacen, parcial o totalmente, a las insulinas en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 o los fármacos orales hipoglicemiantes empleados generalmente en terapias combinadas para la diabetes mellitus tipo 2.

Recientemente, un complejo etil sustituido, análogo al BMOV, ha completado favorablemente la fase clínica I de ensayos humanos. El diseño de nuevos tipos de complejos y el desarrollo de nuevos modo de administración constituyen actualmente un activo campo de investigación.

➤ *Vanadio*

El vanadio es un elemento ampliamente distribuido en la tierra, ha estado presente siempre en nuestras vidas, pues se encuentra en pequeñas cantidades en muchos alimentos que consumimos cotidianamente como la pimienta, los huevos, algunos aceites vegetales, los cereales, en la carne bovina, en aves y peces, en algunos mariscos, en las setas, en el perejil y en muchos más. Actualmente se le considera un micronutriente esencial pues su carencia puede provocar deterioro óseo, disminución en la producción de leche materna, abortos espontáneos y problemas en la absorción y degradación de lípidos y carbohidratos. Además, participa en diferentes procesos de los seres vivos, por ejemplo en la síntesis de clorofila de las plantas. Su papel como micronutriente en el humano aún no se encuentra completamente establecido. En los últimos tiempos se ha demostrado que el vanadio es un elemento traza asociado a la regulación del metabolismo de la glucosa y mejora la sensibilidad del receptor a la insulina. En los sistemas biológicos el vanadio se encuentra preferentemente como vanadato (+5) y vanadilo (+4). En el plasma se encuentra en ambos estados de oxidación en un 90% unido a proteínas, fundamentalmente transferrina. Posteriormente este elemento se distribuye fundamentalmente en hueso, riñón e hígado, encontrándose en el hueso los principales depósitos. El vanadio interviene en el metabolismo de los carbohidratos incluyendo el transporte de glucosa, la translocación del transportador de glucosa (GLUT 4), oxidación de la glucosa, captación de glucosa, síntesis de glucógeno, etc. En los últimos años el vanadio ha adquirido gran importancia farmacológica debido a la actividad que ciertos complejos de dicho elemento ofrecen en el tratamiento de la diabetes. Ciertos experimentos en animales e incluso investigaciones clínicas en humanos han puesto de manifiesto las propiedades de estos complejos como medicamentos “miméticos de la insulina”, al disminuir la resistencia e incrementar la sensibilidad a la insulina y mejorara el transporte y metabolismo de la glucosa. Se han establecido “in vitro” algunos de los mecanismos por los que el vanadio produce los efectos antidiabéticos, entre los cuales destacan: estimula la autofosforilación de los receptores a la insulina, incrementa la actividad de la tirosin-kinasa en el receptor de insulina, la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) e incrementando la expresión del transportador GLUT 4. En resumen, aunque no se conoce exactamente los mecanismos de acción del vanadio, parece ser que

participaría activando la cascada de transmisión de la señal de la insulina tras su unión al receptor, facilitando la entrada y metabolismo celular de la glucosa.

Aunque algunos compuestos de vanadio se están investigando en humanos, y se están utilizando como suplemento por atletas, muchos aspectos no están bien establecidos, como su interacción con otros elementos traza implicados en la defensa oxidativa. Algunos autores sugieren que el vanadio mejora el estrés oxidativo proceso ligado a la aparición y desarrollo de la diabetes. Uno de los posibles mecanismos anotados sería el derivado de la mejora del metabolismo de la glucosa al disminuir la producción de radicales libres procedentes de la glucosa y su efecto tóxico. Sin embargo, otros han descrito efectos prooxidantes del vanadio, debido a que no normaliza las alteraciones en el metabolismo de diversos elementos traza asociadas a la diabetes.

Objetivo

Conocer la importancia y eficacia del vanadio en pacientes diabéticos insulino-dependientes.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Cochrane, Pubmed, Medline y Scielo. Criterios de inclusión: estudios primarios sobre los efectos del vanadio en pacientes diabéticos insulino-dependientes, publicados desde 2009 hasta la actualidad, en castellano e inglés. La ecuación de búsqueda usada fue: vanadio AND diabetes AND salud AND cambios fisiológicos.

Resultados

Dada la menor toxicidad del catión vanadilo y siendo esta la especie dominante del vanadio a nivel intracelular, que es donde se ejerce su efecto insulino-mimético, la síntesis y evaluación de la actividad antidiabética de los compuestos de vanadio se ha orientado principalmente hacia los compuestos de IV coordinados por Ligandos orgánicos.¹

Para que los complejos de IV puedan ser usados como drogas antidiabéticas orales ya demás sean efectivos a bajas dosis, resulta clave una buena permeabilidad y una buena absorción de los mismos en el organismo por lo que deben ser capaces de atravesar membranas biológicas, en general por un mecanismo de difusión pasiva. Por otro lado debe evitarse la introducción de cualquier tipo de toxicidad por parte del ligando.

En cuanto a los modos de administración del vanadio se puede usar la vía oral o las inyecciones intraperitoneal (i.p) o intravenosas (i.v). La administración oral puede ser en solución en el agua de beber durante un largo periodo de tiempo o como única dosis en suspensión.⁶

Los estudios in vitro e in vivo del BMOV demostraron que poseen una gran actividad hipoglicemiante, aproximadamente 3 veces superior en ensayos agudos y 1.5 veces más efectivo en tratamientos crónicos. En modelos de diabetes tipo 1, el BMOV no solo baja los niveles de glucosa en el plasma sino además los de colesterol y triglicéridos sin afectar los niveles de insulina, mejorando la función cardíaca.⁴

Por otro lado, los ensayos en modelos animales han demostrado también su efectividad en la diabetes tipo 2.

Discusión

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 otros. 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.² 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). 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_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.³

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.¹⁰ Este compuesto es actualmente incluido en fármacos comerciales hipoglicemiantes.

El vanadio ha demostrado tener efectos biológicos notables, ya sea como un agente tóxico o farmacológico.⁷ Sin embargo, es necesario conocer más acerca de los mecanismos de acción biológica de este elemento para determinar tanto los riesgos a su exposición como sus posibles usos farmacológicos en beneficio humano. Hasta el momento no se ha encontrado un complejo con vanadio de mayor actividad que el BMOV.

Conclusión

Actualmente se siguen investigando nuevos compuestos de vanadio que en un futuro próximo permitirán nuevas aplicaciones.

Cabe destacar que sus propiedades dependen, entre otras cosas, de la naturaleza de los ligando a los que se encuentre coordinado el vanadio, el estado de oxidación y la concentración a la cuál esté presente.

Si bien las investigaciones de los compuestos de vanadio como sustitutos de la insulina no está terminada, si se puede hablar ya de una esperanza para pacientes con esta enfermedad, en un afán por disminuir sus niveles de glucosa en sangre y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1. Thompson, K.H.; Orvig, C. J. *Inorg. Biochem.* 2006, 100, 1925-1935
2. Guevara, J.A. *Educación Química* 1996, 7, 185-189.
3. Shechter, Y.; Goldwaser, I.; Mironchik, M.; Fridkin, M.; Gefel, D. *Coordination Chemicals Reviews* 2003, 237, 3-11.
4. Mataix Verdú, Llopis González; Capítulo 9: Minerales / editor: Mataix Verdú; *Nutrición y alimentación humana*; 2ª. Edición, Madrid; Ergon, 2009/ 299-300.
5. American Association of Diabetes. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care.* 2011;34:562-569.
6. Pessoa, J.C.; Etcheverry, S.; Gambino, D. "Vanadium compounds in medicine" *Coord. Chem. Rev.* 2014.
7. Contreras-Cadena, D.A., Gómez-Pech, C, Rangel-García, M., Ruiz-Hernández, A., Martínez Bulit, P., Barba-Behrens, N. "La importancia del vanadio en los seres vivos" *Educ. Quím.* 2014, 25, 245-253.
8. Lairon D, Play B, Jourdeuil-Rahmani D. Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. *J Nutr Biochem.* 2007; 18:217-27.
9. Meckling KA, Sherfey R. A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:743-52.
10. Scior, T.; Hans-Georg, M.; Guevara-García, J.A.; Koch, W. "Antidiabetic Bis-Maltolato- OxoVanadium(IV): Conversion of inactive trans- to bioactive cis-BMOV for possible binding to target PTP-1B" *Drug Design Development and Therapy* 2008, 2, 221-231.
11. Torjesen I. FDA raises concerns about ultra-long acting insulins given green light in Europe and Japan. *BMJ.* 2012;345:e7323.
12. Buse J, Wolffenbittel B, Herman W, Sthephen H. The Durability of basal vslispromix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial. *Diabetes Care.* 2011;4:249-55.