

HABLEMOS DE DIABETES (Segunda Parte)

LET'S TALK ABOUT DIABETES (2nd Part)

Anahi Cruz Cuatenco¹, Enrique González Vergara² y Samuel Treviño Mora¹

1. Facultad de Ciencias Químicas

2. Centro de Química. ICUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

anahicrcu@gmail.com, enrique.gonzalez@correo.buap.mx

samuel_trevino@hotmail.com

RESUMEN

La Federación Internacional de Diabetes (FID) define la diabetes mellitus, más conocida simplemente como “diabetes”, como una afección crónica que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre debido a la falta de insulina o la incapacidad de las células para responder ante la misma. En esta segunda parte se describirá el tratamiento de la diabetes tipo 1, informando sobre la terapia insulínica y, a su vez, se presentarán las alternativas recientes para su tratamiento. Se abundará en la química del vanadio y sus implicaciones como un potencial auxiliar en el tratamiento para DT1. Se describe también la importancia de modelos animales y en particular se describe el uso de aloxano para la generación de un modelo efectivo de DT1 en ratas, lo que permite el estudio de nuevos compuestos de vanadio con actividad insulino-potenciadora que están resultando prometedores para el tratamiento de DT1

Palabras Clave: Diabetes mellitus; Hipoglicemia; Hiperinsulinemia; Obesidad; Síndrome metabólico.

ABSTRACT

The International Diabetes Federation (IDF) defines diabetes mellitus, better known simply as “diabetes,” as a chronic condition that occurs when elevated blood glucose levels occur due to lack of insulin or the inability to respond to it. In this second part, the treatment of type 1 diabetes will be described, reporting on insulin therapy, and recent alternatives for its treatment will be presented. It will dwell on vanadium chemistry and its implications as an auxiliary potential in the treatment of DT1. The importance of animal models is also described, and in particular the use of aloxane for the generation of an effective model of DT1 in rats is described, which allows the study of new vanadium compounds with insulin-enhancing activity that are showing promise for DT1 treatment.

Keywords: Diabetes mellitus; Hypoglycemia; Hyperinsulinemia; Obesity; Metabolic síndrome.

El presente trabajo es parte de la Tesis de Licenciatura de A. Cruz Cuatenco, misma que puede consultarse en el Repositorio Institucional BUAP.

<https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/4822/854519TL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Tratamiento

La American Diabetic Association (ADA) proporciona "Estándares de atención médica en diabetes" que incluyen las recomendaciones actuales de práctica clínica y están destinados a proporcionar los componentes para el cuidado de la diabetes, los objetivos y pautas generales de tratamiento y las herramientas para evaluar la calidad de la atención. La falta de insulina es el sello distintivo de la DT1, ya que está ausente o casi ausente de la función de las células β , por lo que la insulina exógena es el tratamiento esencial para las personas con DT1. Una provisión insuficiente de insulina causa no sólo hiperglucemia sino también trastornos metabólicos sistémicos como hipertrigliceridemia y cetoacidosis. A lo largo de tres décadas, se ha acumulado evidencia que respalda que múltiples inyecciones diarias de insulina o administración subcutánea continua a través de una bomba de insulina, brindan la mejor combinación de efectividad y seguridad para personas con DT1. En general, los requisitos de insulina se pueden estimar en función

del peso, con dosis que varían de 0.4 a 1.0 unidades / kg / día, aunque se requieren cantidades mayores durante la pubertad, el embarazo y durante alguna enfermedad médica.

La American Diabetes Association (ADA) señala la administración de 0.5 unidades / kg / día como dosis inicial típica en pacientes con DT1 que son metabólicamente estables, donde media dosis es administrada como insulina prandial para controlar la glucosa en la sangre después de las comidas y la otra la mitad de la dosis (insulina basal) es administrada para controlar la glucemia en los períodos entre absorción de comida. La secreción fisiológica de insulina varía con la glucemia, la cantidad de comida y la demanda de glucosa en tejidos. Para abordar esta variabilidad en personas que usan tratamiento con insulina, las estrategias han evolucionado para ajustar las dosis prandiales, según las necesidades previstas. Por lo tanto, la educación de los pacientes sobre cómo ajustar la insulina prandial para tener en cuenta la ingesta de carbohidratos y niveles de glucosa, puede ser eficaz y debe ser considerada (ADA, 2019).

La mayoría de los estudios comparan inyecciones diarias con la infusión continua de insulina, la cual ha sido relativamente de corta duración. Una revisión sistemática reciente concluyó que la terapia en la que se usa una bomba tiene ventajas para disminuir la HbA1c y para reducir la hipoglucemia severa en niños y adultos. Además, se han desarrollado análogos de la insulina asociados con un menor nivel de hipoglucemia, aumento de peso y Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) en comparación con las insulinas humanas presentes en las personas con DT1.

El momento óptimo para administrar la insulina prandial varía según el tipo de insulina utilizado (análogo regular, de acción rápida, etc.), nivel de glucosa medido en sangre, calendario de comidas y consumo de carbohidratos. Por lo tanto, la administración de dosis de insulina debe ser individualizada. La técnica de inyección de insulina para pacientes y / o cuidadores debe garantizar una correcta administración de insulina, logrando así optimizar el control de glucosa y seguridad del uso de insulina. Por lo tanto, es importante que la insulina se entregue en el tejido adecuado de manera correcta.

La insulina exógena administrada debe ser inyectada en tejido subcutáneo, no intramuscularmente. Los sitios recomendados para la administración de insulina incluyen el abdomen, muslo, glúteos y parte superior del brazo. La inyección involuntaria intramuscular puede conducir a un fenómeno de absorción de insulina impredecible y generar efectos variables sobre la glucosa, ya que es asociada con hipoglucemia

frecuente. El riesgo de administrar insulina intramuscularmente incrementa en pacientes más jóvenes y delgados cuando se inyecta en las extremidades en lugar de sitios troncales (abdomen y glúteos) y cuando se usan agujas más largas. La rotación del sitio de inyección es adicionalmente necesaria para evitar lipohipertrofia y lipoatrofia. La lipohipertrofia puede contribuir a la absorción errática de insulina, aumentando la variabilidad glucémica con episodios de hipoglucemia. Por esto, pacientes y / o cuidadores deben recibir educación sobre la rotación adecuada del sitio de inyección, logrando reconocer y evitar áreas de lipohipertrofia (ADA, 2019).

Medicamentos inyectables y orales usados para reducir los niveles de glucosa han sido estudiados por su eficacia junto al tratamiento con insulina en DT1. La pramlintida, que es un derivado sintético análogo a la amilina humana, una hormona secretada por las células β del páncreas, actúa disminuyendo la secreción de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico, con lo que produce un descenso de la glucosa posprandial. La pramlintida ha sido aprobada para su uso en adultos con DT1. Resultados obtenidos en otros estudios muestran reducciones variables de HbA1c (0–0.3%) y peso corporal (1–2 kg) con la adición de pramlintida al tratamiento con insulina. Por otra parte, La adición de metformina a adultos con DT1 causó pequeñas reducciones en el peso corporal y en los niveles de lípidos, pero no mejoró la HbA1c. La adición de liraglutida, agonista del receptor del péptido de tipo 1, a la terapia con insulina causó pequeñas reducciones (0.2%) en HbA1c comparadas con el tratamiento de insulina sola en personas con DT1 y presentó reducción de peso corporal por 3 kg. Del mismo modo, la adición de un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) a la terapia con insulina se ha asociado con mejoras en HbA1c y peso corporal en comparación con el tratamiento de insulina sola; sin embargo, el uso de inhibidores de SGLT2 también está asociado con eventos adversos que incluyen cetoacidosis. El inhibidor dual SGLT1 / 2 sotagliflozin se encuentra actualmente bajo consideración por la FDA y, si se aprueba, sería el primer complemento de la terapia oral en DT1 (ADA, 2019).

De acuerdo con otras alternativas, el trasplante de páncreas e islotes normaliza los niveles de glucosa, aunque un proceso de inmunosupresión crónica es requerido para prevenir el rechazo del injerto y recurrencia de destrucción autoinmune de islotes. Dado los posibles efectos adversos de inmunosupresores, el trasplante de páncreas debe reservarse solo para pacientes diabéticos con DT1 (ADA, 2019).

Análogos de insulina recombinante han reemplazado, principalmente, formulaciones de

insulina humana recombinante. La terapia de insulina exógena debe administrarse de tal forma que la insulina pase a través del hígado de manera similar a la insulina secretada

Tabla 1. Tipos de insulina

Insulinas	
Análogos de acción rápida	Lispro Glulisina Aspart Insulina inhalada
Acción corta	Humana regular
Acción intermedia	Humana HNP
Análogos Basales	Glargina Detemir Degludec
Insulinas premezcladas	HNP/Regular 70/30 Lispro 50/50 Lispro 75/25 Aspart 70/30

endógenamente. Por lo tanto, hoy en día la administración de insulina está diseñada para asemejar el entorno fisiológico normal, en donde el páncreas secreta continuamente una pequeña cantidad de insulina y produce grandes cantidades en respuesta a una comida que contiene carbohidratos. Para lograr esto, una combinación de análogos de insulina con acción prolongada y acción corta es administrada en forma de múltiples inyecciones diarias de insulina; después de la estabilización, se puede usar una bomba de insulina. Los análogos de insulina de larga duración incluyen insulina detemir, insulina glargina e insulina degludec, que tienen duraciones de acción de 20–24 horas, 24 horas y 24–42 horas, respectivamente. Los análogos de acción corta incluyen insulina Aspart, insulina lispro e insulina glulisina, y todas pueden tener un inicio de acción similar (15 minutos), un pico de efecto dentro de 1-2 horas y una duración de acción de 4 horas. Otros tipos de insulina (insulinas premezcladas, insulina isofánica e insulina humana regular) están disponibles, pero asemejan en menor proporción las condiciones fisiológicas en comparación con los tipos de insulina mencionados con anterioridad; su uso puede depender de la situación familiar o del costo (Tabla 1.) (Katsarou et al., 2017).

Otra alternativa para el tratamiento de DT1 con un alcance prometedor es la vacunación genética, ya que ofrece una gran flexibilidad para controlar la respuesta de las células T. En general, la vacunación genética ofrece resultados favorables para prevenir o revertir la DT1. Las intervenciones inmunológicas pueden ser capaces de prevenir la destrucción autoinmune de las células β y reducir a los pacientes la dependencia de la insulina (Chellappan et al., 2018)

Sin embargo, el tratamiento de diabetes debe basarse en la reversión de las anomalías patógenas conocidas y no simplemente en reducir HbA1c, así como iniciar los tratamientos de forma temprana para prevenir y retrasar el fallo progresivo de las células β . Además, se recomienda un cambio de paradigma de tratamiento en el que la terapia de combinación se inicie con agentes que corrijan los defectos patogénicos y produzcan una reducción duradera de la HbA1c en lugar de centrarse simplemente en la capacidad de reducción de glucosa, como se expone en la tabla 2 (DeFronzo, Eldor, & Abdul-Ghani, 2013).

Tabla 2. Tratamiento con coadyuvantes y/o complementarios en Diabetes tipo 1

Clase	Mecanismo de acción	Objetivo de glucosa	Principales precauciones, contraindicaciones, efectos adversos
Agentes orales			
Biguanida (metformina)	Disminuye la producción de glucosa hepática; sensibilizador de insulina hepática; disminuye la absorción intestinal de glucosa	Rápido	Síntomas gastrointestinales, acidosis láctica, contraindicados en insuficiencia renal
Sulfonilurea (gliburida, glipizida, glimepirida)	Aumenta la secreción de insulina	Ayuno y postprandial	Aumento de peso, hipoglucemia
Inhibidor de la α glucosidasa (acarbose, miglitol)	Retrasa la absorción de carbohidratos	De sobremesa	Síntomas gastrointestinales, acidosis láctica, contraindicados en insuficiencia renal
Tiazolidinediona (pioglitazona, rosiglitazona)	Sensibilizador de insulina	Ayuno y postprandial	El edema, el aumento de peso, las fracturas óseas pueden causar o exacerbar la insuficiencia cardíaca, contraindicada en la

			insuficiencia cardiaca. La rosiglitazona se ha retirado de los EUA debido a un mayor riesgo potencial de eventos cardiovasculares. La pioglitazona puede estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de vejiga.
Meglitinida (nateglinida, repaglinida)	Aumenta la secreción de insulina	De sobremesa	Aumento de peso, hipoglicemia
Inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina)	Aumenta los niveles de GLP-1 y GIP	De sobremesa	Urticaria / angioedema
Agonista de dopamina (bromocriptina)	Modula los neurotransmisores centrales, lo que mejora el control glicémico y la tolerancia a la glucosa	De sobremesa	Hipotensión ortostática, síncope, náuseas
Secuestrante de ácidos biliares (colesevelam)	Reduce la glucosa plasmática y el colesterol LDL	De sobremesa	Estreñimiento
Inhibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina)	Aumenta la excreción renal de glucosa	Ayuno y postprandial	Infecciones genitales y del tracto urinario. Contraindicado en insuficiencia renal moderada a severa
Agentes inyectables			
Agonista del receptor de GLP- 1 (exenatida, exenatida de liberación prolongada, liraglutida)	Aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminuye la secreción de glucagón, disminuye el vaciado gástrico	Postprandial, algo de ayuno	Síntomas gastrointestinales
Análogo de amilina (pramlintida)	Retrasa el vaciado gástrico, disminuye la secreción de glucagón	Postprandial, algo de ayuno	Hipoglicemia, síntomas gastrointestinales.
Insulina (varios análogos)	Estimular la captación de glucosa	Basal, bolo en ayunas, postprandial	Aumento de peso, hipoglicemia
Sulfonilurea (gliburida, glipizida, glimepirida)	Aumenta la secreción de insulina	Ayuno y postprandial	Aumento de peso, hipoglicemia

Las biguanidas se recomiendan como agente para reducir la producción de glucosa hepática y mejorar la sensibilidad a la insulina. Las sulfonilureas se usan comúnmente para aumentar la producción de insulina endógena al aumentar la función de las células β . Las tiazolidinedionas actúan como sensibilizadores de la insulina para disminuir la

resistencia a la insulina al activar los receptores activados por el proliferador de peroxisomas. El tratamiento de diabetes con terapias basadas en incretina puede aumentar la secreción de insulina e inhibir la secreción de glucagón, además de que se asocia con tasas más bajas de hipoglucemia en comparación con otros tratamientos para la diabetes. Sin embargo, las terapias basadas en incretina se han relacionado con la supresión de la motilidad gastrointestinal y la pancreatitis. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa se usan para reducir los niveles de glucosa e insulina en sangre posprandial al retrasar la absorción de carbohidratos. Los inhibidores del cotransportador 2 de glucosa acoplada al sodio se han utilizado para inhibir la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal para reducir la glucosa en sangre independientemente de la secreción o sensibilidad de insulina del paciente, pero sus efectos secundarios a largo plazo aún no están claros. El fracaso de la monoterapia en pacientes con diabetes es común y requiere terapias adicionales y de insulina para mantener el control glucémico a largo plazo, lo que lleva a un aumento de peso significativo, un alto riesgo de hipoglucemia severa y baja adherencia a regímenes complejos de múltiples fármacos (Dong et al., 2019).

Actualmente, no se logran los objetivos de tratamiento recomendados gracias a la falta de iniciación e intensificación del tratamiento, así como a la disminución progresiva de la función de las células β , lo que hace que las terapias dependan de la secreción de insulina o que la acción sea menos efectiva con el tiempo. En consecuencia, las nuevas terapias farmacológicas con mecanismos de acción que son independientes de la secreción o acción de la insulina y que tienen perfiles de seguridad aceptables, bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso pueden mejorar la capacidad de mantener el control glucémico de los pacientes (Cornell, 2015).

Nuevos enfoques terapéuticos

Actualmente, existe el interés por desarrollar nuevos medicamentos para el tratamiento de la DT1, ofreciendo mejorar la calidad de vida de los pacientes. El rol esencial de los iones metálicos y sus compuestos biomoleculares en el desarrollo y funcionamiento de los seres vivos ha estimulado un creciente interés en el campo de los metalofármacos con actividad antidiabética. Numerosas investigaciones han demostrado que una variedad de iones metálicos y complejos a partir de sales de vanadio, como Sulfato de Vanadilo (VO_4^{3-}); Vanadato de sodio (NaVO_3), (Bis (picolinato) de Cromo (III)),

Molibdato de sodio, (Na_2MoO_4), Selenito de sodio (Na_2SeO_3 , Tungstato de sodio (Na_2WO_3), Cloruro de Zinc (ZnCl_2), y Cloruro de manganeso (MnCl_2) exhiben una consistente actividad insulinomimética (Levina & Lay, 2011; Treviño et al., 2018).

Vanadio

El conocimiento de la química y bioquímica del vanadio ha aumentado desde principios de la década de 1980, particularmente de vanadio (III), (IV) y (V). Parte de este interés surgió a través de la utilidad de varios complejos de vanadio en catálisis y su uso en nuevos materiales, pero el interés aumentó después del entendido que los compuestos de vanadio tienen propiedades insulinomiméticas. El descubrimiento de varias haloperoxidasas y nitrogenasas de vanadio en microalgas marinas, así como la presencia acumulada de vanadio en hongos y ascidias también ha contribuido al interés de la química y bioquímica del vanadio (Pessoa J.Costa, Crans Debbie C., & Kustin Kenneth, 2007). Existen más de 8000 informes en donde el vanadio muestra alguna aplicación en medicina o problemas de salud pública y se han solicitado más de 4000 patentes en relación con la aplicación de compuestos de vanadio para su uso como antiparasitario, antivírico, antibacteriano, antitrombótico, antihipertensivo, antiaterosclerótico, espermicida, anti-VIH, antituberculosis. Sin embargo, los principales objetivos han estado relacionados con fármacos dirigidos a la diabetes y al cáncer (Treviño et al., 2018).

El vanadio es un oligoelemento presente en sistemas biológicos, tanto en plantas como en animales. El elemento está disponible en seis estos estados de oxidación, donde las formas V(III), vanadilo V(IV) y vanadato V (V) son las más comunes. En los vertebrados, ingresa al organismo principalmente por vía oral y respiratoria: a través de la comida y la inhalación respectivamente. Una vez absorbido, el vanadio se distribuye entre los tejidos y se acumula en diferentes tejidos, siendo en hígado, riñón y especialmente en hueso donde se detectan mayores cantidades (Michibata, 2012). El vanadio en la dieta se introduce principalmente como vanadilo (VO_2^+) o vanadato (HVO_4^{2-}). La mayoría del vanadio ingerido vía oral se transforma en el estómago, donde se reduce parcialmente y se precipita a hidróxidos de vanadilo (VO_2^+), permaneciendo en esta forma a medida que pasa al duodeno, donde finalmente son excretados en heces (Figura 2). La especie HVO_4^{2-} se absorbe más rápido en el tracto gastrointestinal: de 3 a 5 veces más eficazmente que el VO_2^+ (Treviño et al., 2018). Otra porción del vanadio ingerido es

absorbida y comienza a circular en la sangre, donde se somete a especiación redox y complejación por las proteínas del suero como transferrina y albúmina. Los vanadatos y vanadilos, finalmente, se incorporan a las células, principalmente de hígado, bazo y riñón, y la excreción también sucede a través de la orina (Rehder, 2008).

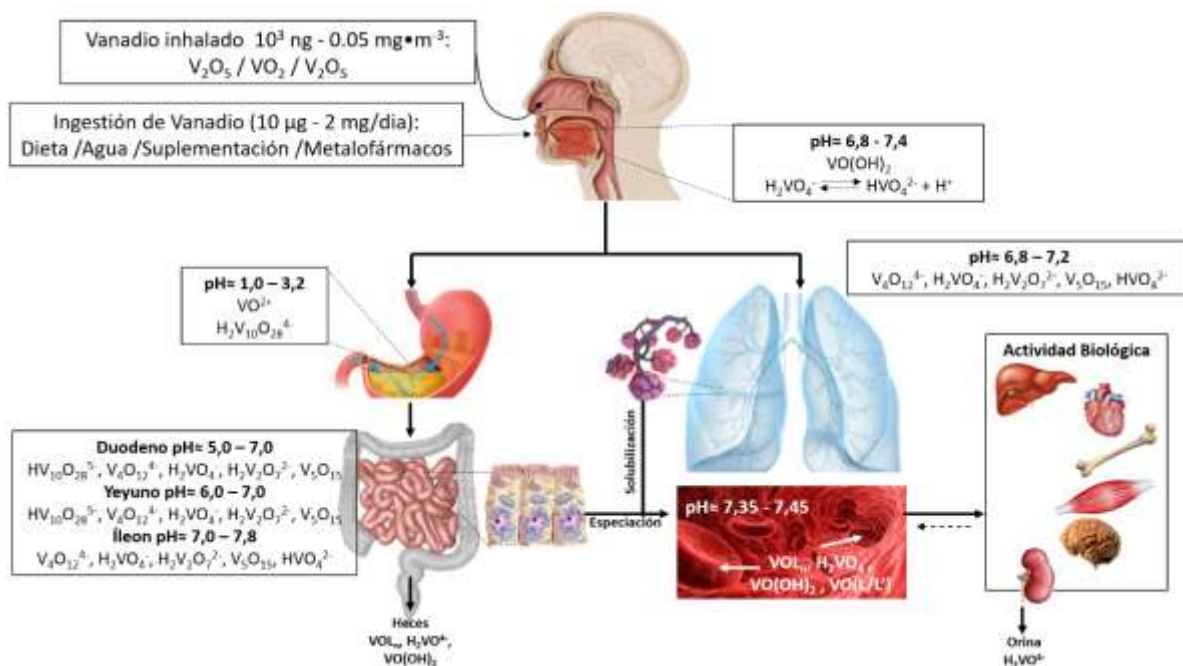


Figura 2. Especiación y solubilización en dependencia del pH en diferentes cavidades y tejidos. Tomado y modificado de Treviño 2018.

El vanadilo acuoso puede existir tanto en forma catiónica como aniónica. Las formas catiónicas son más comunes a un pH bajo y las formas aniónicas a pH neutro y alto. La especiación de vanadio depende del pH y de la estabilidad con quelantes biológicos o sintéticos. Dado que el vanadio posee una alta capacidad para cambiar los estados de oxidación o ligandos en relación con el medio ambiente, se puede entender su paso a través de las membranas celulares.

Por debajo de un pH 6 y a una concentración superior a 0.2 mM, se forma el decámero de vanadio (decavanadato), siendo la especie predominante. Este oligómero se somete a sucesivas reacciones de protonación con aumento de acidez, yendo desde el anión 6- a 3-. De estos estados, los aniones 4- y 5- son las formas predominantes. La interacción con la célula conduce a la estabilización del decavanadato, lo que sugiere que V10 interactúa con ubicaciones específicas dentro de esta (por ejemplo: fosfatasa alcalina,

adenilato quinasa, ATPasas, F-actina, miosina y ribonucleasa). En condiciones muy ácidas y por debajo de un pH 2, el decavanadato se reemplaza por la especie catiónica $[\text{VO}_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ (a menudo referido como VO_2^+) debido a su alta estequiometría de protones en comparación con los otros derivados de vanadato. El catión es con frecuencia el único compuesto con una concentración significativa en solución en condiciones fuertemente ácidas, incluso en presencia de ligandos de fuerte unión. Por ende, hoy en día la química del vanadio, en lo que respecta al desarrollo de fármacos metálicos, busca formas de coordinación que protejan la especiación, conservando sus características farmacológicas (Treviño et al., 2018).

Vanadio y Diabetes

El vanadio como vanadato en la célula tiene un papel específico en la regulación de muchas actividades enzimáticas, la generación de radicales, la fosforilación y la desfosforilación de proteínas como las fosfatasa, que a pesar de que los sitios activos de estas como las proteínas tirosina fosfatasa están altamente conservados, los elementos de reconocimiento de superficie proporcionan posibilidades para el desarrollo de inhibidores selectivos de estas enzimas. El vanadio, *in vivo*, ha demostrado ejercer efectos similares a la insulina en funciones como el transporte, oxidación de glucosa, absorción de potasio y en la actividad de la enzima glucógeno sintasa en adipocitos y músculo esquelético. Mediante la regulación de la actividad de mensajeros secundarios, el vanadato puede afectar la transducción de señales en la célula. Activando a la Proteína G acoplada a la fosfolipasa C el vanadato estimula, en consecuencia, la síntesis de inositol trifosfato en diferentes células. El aumento en los niveles de inositol trifosfato conduce a la movilización de Ca^{2+} desde el reservorio intracelular, produciendo un aumento en el nivel intracelular de Ca^{2+} . Este fenómeno es importante en la estimulación de muchos procesos celulares, pero el exceso de Ca^{2+} también puede ser tóxico. En el metabolismo de los carbohidratos, el efecto de vanadio puede estar relacionado con la reducción de la concentración plasmática de glucosa. El ion vanadato estimula la formación de fructosa de 2,6-bifosfato, la cual influye en la regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis en el hígado. La importancia farmacológica del vanadio radica en el metabolismo de la glucosa, en la actividad de lipoproteína lipasa (LPL), en las reducciones y oxidaciones de NADH dependientes de vanadato, en la actividad de

adenilato ciclasa y en el transporte de aminoácidos. El vanadio en una baja concentración desempeña un papel importante en la modificación de la síntesis y reparación del ADN. Sin embargo, el vanadio en una alta concentración puede tener efectos citotóxicos. El hallazgo de propiedades únicas de este micronutriente inorgánico y sus complejos pueden contribuir en el mantenimiento de la salud humana y el desarrollo de terapias farmacológicas (Michibata, 2012).

Se ha demostrado que la administración oral de vanadio en animales reduce la hiperglicemia diabética, disminuyendo los niveles de glucosa en sangre hasta alcanzar un nivel adecuado para evitar la hipoglucemia clínica. Ésto representa una de las principales ventajas al usar la terapia de vanadio y por eso se ha sugerido la administración conjunta de vanadio con insulina para ayudar a mantener un control estricto de los niveles de glucosa en sangre, sin causar hipoglucemia. La administración de vanadio disminuye el nivel de alteraciones causadas por la diabetes. Además, la administración de vanadio induce cambios en la actividad enzimática o la expresión génica sin afectar significativamente estos procesos en animales.

La diabetes aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sistemas de defensa antioxidante mitocondrial en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ). El estrés oxidativo causado por la formación de radicales libres está implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina en ambos tipos de diabetes. La presencia de antioxidantes como el glutatión (GSH) evita desarrollo de complicaciones diabéticas. Sin embargo, cualquier consideración de compuestos de vanadio como agentes antidiabéticos también debe considerar el efecto del compuesto sobre la formación de ROS (Willsky, Takeuchi, & Tracey, 2010).

El vanadio puede asemejar algunos efectos de la insulina. En sí, la influencia hipoglicemiante del metal puede considerarse potenciadora de la insulina y no insulino-mimética, ya que los compuestos de vanadio no pueden sustituir totalmente la insulina en cualquier modelo de diabetes que requiera estrictamente insulina. El vanadio puede ejercer su efecto hipoglicémico a través de un mecanismo o combinación de mecanismos distintos a los de la insulina. Al considerar el vanadio como parte de un régimen terapéutico para la diabetes se debe tener cuidado con la toxicidad. El esfuerzo por lograr fármacos de vanadio más potentes y ampliar la ventana terapéutica ha impulsado a la investigación sobre el uso de ligandos para el vanadio y así tratar la diabetes.

Los primeros compuestos de vanadio que se probaron para tener efectos similares a la insulina fueron las sales simples como el sulfato de vanadilo V (IV) y los vanadatos V (V). En un esfuerzo por aumentar eficacia y disminución de la toxicidad, los derivados de ligantes orgánicos y vanadio se han ido desarrollando (Rehder, 2008).

Se han realizado pruebas limitadas con sales de vanadio en humanos (ortovanadato de sodio y sulfato de vanadilo) y se han llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, con un régimen de dosificación de 2 a 6 semanas de 25 a 100 mg de vanadio por día. Estas dosis fueron más bajas que las utilizadas en roedores y causaron algunos malestares gastrointestinales, pero en general fueron bien toleradas y se observó que se mejora la sensibilidad de insulina, la síntesis de glucógeno y la supresión de la producción de glucosa hepática. También se demostró que el tratamiento con vanadio aumento la fosforilación de la proteína tirosina del receptor de insulina.

Con respecto a los ensayos clínicos en humanos donde se administraron compuestos de vanadio con ligandos menos tóxicos, hasta la fecha solo se han completado el complejo de bis (etil maltolato) oxovanadio (IV) del que ya se han realizado ensayos clínicos de fase 1 (Willsky et al., 2010). Debido a lo anteriormente descrito, la utilidad de los compuestos con base de vanadio se está estudiando en modelos animales y cultivos celulares, con la finalidad de limitar su toxicidad y mejorar tanto su farmacocinética como su farmacodinámica.

Modelos experimentales de hiperglicemia

Los modelos animales se han utilizado ampliamente en la investigación de diabetes. En los primeros estudios se utilizaron perros pancreatomizados para confirmar el papel central del páncreas en la homeostasis de la glucosa, lo que culminó en el descubrimiento y la purificación de la insulina. Hoy en día, la experimentación con animales es polémica y está sujeta a restricciones legales y éticas que varían en todo el mundo. La mayoría de los experimentos se realizan en roedores, aunque algunos estudios todavía se realizan en animales más grandes. Varias toxinas, incluidas la Estreptozotocina y el Aloxano, inducen hiperglucemia en ratas y ratones. Todos los nuevos tratamientos para la diabetes, incluidos el trasplante de células de los islotes y las estrategias preventivas, se investigan inicialmente en animales. En los últimos años, las técnicas de biología molecular han producido una gran cantidad de nuevos modelos

animales para el estudio de la diabetes, como los ratones knock-in, knock-out generalizados y knock-out específicos para tejidos (Rees & Alcolado, 2005).

Modelos animales utilizados en Diabetes tipo 1

La principal característica de la DT1 es la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, lo que conduce a la falta de producción de insulina. En modelos animales, esta deficiencia de producción de insulina se logra mediante una variedad de mecanismos diferentes, que van desde la ablación química de las células β hasta el uso de roedores reproductores que desarrollan espontáneamente diabetes autoinmune. Algunos de los modelos más utilizados de la DT1 se describen a en la Tabla 3. La diabetes inducida químicamente es apropiada para usarse cuando se prueban medicamentos o terapias donde el principal mecanismo de acción es disminuir la glucosa en sangre de manera no dependiente de las células β , siendo un ejemplo el probar nuevas formulaciones de insulina. En los modelos inducidos químicamente un alto porcentaje de las células β se destruyen y, por lo tanto, se genera una menor producción de insulina endógena, lo que produce la hiperglicemia característica de la patología. La diabetes inducida químicamente no sólo proporciona un modelo simple y relativamente barato de diabetes en roedores, sino que también se puede usar en animales superiores. La diabetes generalmente se induce alrededor de 5 a 7 días antes del inicio del experimento para asegurar una hiperglicemia estable. Principalmente se usan dos compuestos para inducir diabetes: Estreptozotocina o Aloxano. Ambos compuesto son relativamente inestables y las soluciones deben generarse inmediatamente antes de la inyección (A. J. F. King, 2012).

Tabla 3. Modelos más utilizados de DT1

Mecanismo de inducción	Modelo	Características	Usos
Inducción química	Alta dosis estreptozotocina	Modelo simple de hiperglucemia	Nuevas formulaciones de insulina
	Aloxano		Modelos de trasplante
	Baja dosis de estreptozotocina	Modelo de insulinitis inducida	Tratamientos que puedan prevenir la muerte de las células beta
Espontanea autoinmune	Ratones NOD	Destrucción de las células beta por proceso autoinmune	Comprensión genética de Diabetes tipo 1
	Ratas BB		Comprensión del mecanismo de Diabetes tipo 1
	Ratas LEW.1AR1/ -iddm		Tratamientos que puedan prevenir la muerte de las células beta
			Tratamientos que puedan manipular procesos autoinmunes
Inducido genéticamente	Ratones AKITA	Destrucción de células beta por estrés retículo endoplasmático. Insulinodependiente	Nuevas formulaciones de insulina Modelos de trasplante Tratamientos para prevenir el estrés retículo endoplasmático También aplicado en Diabetes tipo 2
Inducido por virus	Virus Cocksackie B, Virus de la encefalomiocarditis, Virus de la rata Kilham, Virus de la coriomeningitis	Destrucción de células beta inducida por infección viral de células beta	Establecer el papel potencial de los virus en el desarrollo de diabetes tipo 1

La capacidad de toxicidad dirigida a las células β del páncreas presente en ambos agentes diabetogénicos (Estreptozotocina y Aloxano) se ha utilizado para producir modelos de DT1 mediante la administración de dosis grande o dosis bajas repetidas durante varios días. Ambos compuestos se acumulan en las células β y las destruyen a través de ROS y mecanismos de radicales libres, provocando así una deficiencia de insulina e hipoinsulinemias asociadas a estados de hiperglicemia característicos de DT1 (Chatzigeorgiou, Halapas, Kalafatakis, & Kamper, 2009).

Aloxano como inductor de hiperglicemia

El aloxano es una pirimida derivada del ácido úrico. Fue descubierto por primera vez en 1818 y en 1943 se observó que este compuesto tenía efectos diabotogénicos. Desde entonces ha sido utilizado como inductor de DT1 experimental (A. King & Austin, 2017). Se ha observado que el aloxano comienza a ejercer sus efectos en 2 min (Szkudelski, 2001), ya que los niveles de insulina en plasma aumentan como consecuencia a su administración, generando un período de hipoglicemia anterior a la hiperglucemia a largo plazo, la cual ha sido demostrada ser crónica. El efecto del aloxano se atribuye principalmente a la rápida captación por las células β y la formación de radicales libres donde los mecanismos de defensa por parte de las células son deficientes (A. King & Austin, 2017). El Aloxano se reduce a ácido dialúrico y luego se oxida de nuevo a Aloxano, lo que crea un ciclo redox para la generación de radicales superóxido, los cuales se descomponen para formar peróxido de hidrogeno y, posteriormente, radicales hidroxilo altamente reactivos que causan la fragmentación del ADN de las células β . Las dosis en ratones varían de 50 a 200 mg/kg y en ratas de 40 a 200 mg/kg. (A. J. F. King, 2012).

El efecto del Aloxano comienza en el páncreas, siendo absorbido rápidamente por las células β . También existe un proceso de absorción similar en hígado y otros tejidos, pero estos son más resistentes a las ROS en comparación con las células β del páncreas. Un aspecto importante del efecto del Aloxano es la formación de especies reactivas de oxígeno, la cual es precedida por la reducción del Aloxano ante la presencia de diferentes agentes reductores, ya que posee una alta afinidad a grupos SH- contenidos en compuestos celulares como glutatión reducido (GSH), cisteína y grupos sulfhidrilos unidos a proteínas (incluyendo los presentes en enzimas) (Lenzen, Tiedge, & Panten, 1987). Al Aloxano también se le atribuye el aumento de calcio intracelular. Este efecto proviene de varios acontecimientos: la afluencia de calcio al interior de la célula generada por un flujo mayor de calcio extracelular, la movilización del calcio de depósitos intracelulares y su eliminación limitada del citoplasma. Esta afluencia de calcio puede ser resultado de la capacidad del Aloxano para despolarizar la célula β pancreática. Esta despolarización genera una apertura de canales dependientes de voltaje, aumentando la concentración de calcio en el interior de la célula, lo cual resulta en un vaciamiento de

los compartimentos de insulina. La hiperinsulinemia en modelos de rata ha sido observada en las primeras 48 h, posterior a la administración del Alozano.

Resumiendo, la acción tóxica de Alozano sobre células de β pancreáticas, se debe a la suma de varios procesos como la oxidación de grupos -SH, inhibición de glucocinasa, generación de radicales libres y perturbaciones en la homeostasis de calcio intracelular. La concentración exagerada de este ion contribuye a la liberación descontrolada de insulina y junto con las ROS, causa daño de células de β pancreáticas (Szkudelski, 2001).

Conclusión.

La diabetes tipo 1, aunque afecta a un menor número de personas a nivel mundial, es una enfermedad muy demandante de insulina exógena y por lo mismo es muy costosa, requiere de mucha disciplina y se necesita un monitoreo frecuente de la glucosa. Por lo anterior, es importante continuar estudiando las posibilidades de una terapia combinada que reduzca los costos y sea más amigable para los pacientes. A ese respecto, los compuestos de vanadio son muy prometedores (Treviño et al. 2018).

Agradecimientos. Mi profundo agradecimiento a los doctores González Vergara y Treviño Mora por permitirme desarrollar mi investigación en sus laboratorios. Así como también a la Vicerrectoría de Investigación y Posgrado de la BUAP por la beca otorgada.

Bibliografía

- Abdul-Ghani, M. A., Matsuda, M., Balas, B., & DeFronzo, R. A. (2007). Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 30(1), 89–94. <https://doi.org/10.2337/dc06-1519>
- Abdullah, K. M., Abul Qais, F., Hasan, H., & Naseem, I. (2019). Anti-diabetic study of vitamin B6 on hyperglycaemia induced protein carbonylation, DNA damage and ROS production in alloxan induced diabetic rats. *Toxicology Research*, 8(4), 568–579. <https://doi.org/10.1039/c9tx00089e>
- ADA. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes -2019. *Diabetes Care*, 42(2), 204.
- Ahmed, N. (2005, January). Advanced glycation endproducts - Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 67, pp. 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>

- Arneth, B., Arneth, R., & Shams, M. (2019, May 18). Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20102467>
- Arraiz, N., Leal, E., Linares, S., Mengual, E., Valdelamar, L., Seyfi, H., ... Zulia, E. (2007). Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(2), 76–86.
- Arranz Martín, A., Calle Pascual, A., del Cañizo Gómez, F. J., González Albarrán, O., Lisbona Gil, A., Botella Serrano, M., & Pallardo Sánchez, L. F. (2015). Estado actual de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa en la Comunidad de Madrid. *Endocrinología y Nutrición*, 62(4), 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.01.003>
- Baker, J. R., Metcalf, P. A., Johnson, R., Newman, D., & Rietz, P. (1985). Use of Protein-Based Standards in Automated Colorimetric Determinations of Fructosamine in Serum. In *CLIN. CHEM* (Vol. 31).
- Basuki, W., Hiromura, M., Adachi, Y., Tayama, K., Hattori, M., & Sakurai, H. (2006). Enhancement of insulin signaling pathway in adipocytes by oxovanadium(IV) complexes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 349(3), 1163–1170. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.08.162>
- Bowden, D. W., Qi, L., Du, M., Liou, G. I., Cheng, J., Spinedi, E., ... Kautzky-willer, A. (2015). *World Journal of*. 9358(1), 1–216.
- Butterworth, P. J. (2005). *Lehninger: principles of biochemistry* (4th edn) D. L. Nelson and M. C. Cox, W. H. Freeman & Co., New York, 1119 pp (plus 17 pp glossary), ISBN 0-7167-4339-6 (2004). *Cell Biochemistry and Function*, 23(4), 293–294. <https://doi.org/10.1002/cbf.1216>
- Chatzigeorgiou, A., Halapas, A., Kalafatakis, K., & Kamper, E. (2009). The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo* (Athens, Greece), 23(2), 245–258. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414410>
- Chellappan, D. K., Sivam, N. S., Teoh, K. X., Leong, W. P., Fui, T. Z., Chooi, K., ... Dua, K. (2018). Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 1188–1200. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.138>
- Cornell, S. (2015). Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 621–632. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S67387>

- Cui, B., Han, L., Qu, J., & Lv, Y. (2009). Hypoglycemic activity of *Grifola frondosa* rich in vanadium. *Biological Trace Element Research*, 131(2), 186–191. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8355-4>
- Curós Abadal, A., & Flores, J. S. (2008). Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. *Revista Española de Cardiología*, Vol. 61, pp. 447–450. <https://doi.org/10.1157/13119986>
- DeFronzo, R. A., Eldor, R., & Abdul-Ghani, M. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36 Suppl 2(Supplement 2), S127-38. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2011>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Dong, S., Lau, H., Chavarria, C., Alexander, M., Cimler, A., Elliott, J. P., ... Lakey, J. R. T. (2019). Effects of Periodic Intensive Insulin Therapy: An Updated Review. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.04.003>
- Eisenberg, M., Maker, A., Slezak, L., Nathan, J., Sritharan, K., Jena, B., ... Andersen, D. (2005). Insulin Receptor (IR) and Glucose Transporter 2 (GLUT2) Proteins Form a Complex on the Rat Hepatocyte Membrane. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 15(1–4), 051–058. <https://doi.org/10.1159/000083638>
- Elangovan, A., Subramanian, A., Durairaj, S., Ramachandran, J., Lakshmanan, D. K., Ravichandran, G., ... Thilagar, S. (2019). Antidiabetic and hypolipidemic efficacy of skin and seed extracts of *Momordica cymbalaria* on alloxan induced diabetic model in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 241. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111989>
- Evan, A. P., Mong, S. A., Connors, B. A., Aronoff, G. R., & Luft, F. C. (1984). The effect of alloxan, and alloxan-induced diabetes on the kidney. *The Anatomical Record*, 208(1), 33–47. <https://doi.org/10.1002/ar.1092080105>
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 220(2), T1–T23. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>

- Han, N. ., Kirigia, J. ., Claude, J. ., Ogurstova, K. ., Guariguata, L. ., Rathmann, W. ., ... Reja, A. (2017). Diabetes Atlas de la FID. In International Diabetes Federation. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002>
- Huang, S., & Czech, M. P. (2007). The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*, 5(4), 237–252. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017, January 1). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania)*, Vol. 53, pp. 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
- Islam, M. K., Tsuboya, C., Kusaka, H., Aizawa, S. ichi, Ueki, T., Michibata, H., & Kanamori, K. (2007). Reduction of vanadium(V) to vanadium (IV) by NADPH, and vanadium (IV) to vanadium (III) by cysteine methyl ester in the presence of biologically relevant ligands. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1770(8), 1212–1218. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.05.003>
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
- Kim, H.-G. (2019). Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 36(3), 183–191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
- King, A., & Austin, A. (2017). Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Animal Models for the Study of Human Disease*, 245–265. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00010-3>
- King, A. J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877–894. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>
- Korbecki, J., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., & Chlubek, D. (2012). Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica*, Vol. 59, pp. 195–200. https://doi.org/10.18388/abp.2012_2138
- Lee, T., Kuo, S., Yang, C., & Ou, H. (2019). Cost-effectiveness of long-acting insulin analogues versus intermediate/long-acting human insulin for type 1 diabetes: a

- population-based cohort following over 10 years. *British Journal of Clinical Pharmacology*, bcp.14188. <https://doi.org/10.1111/bcp.14188>
- Lee, Y. B., Lee, J. H., Park, E. S., Kim, G. Y., & Leem, C. H. (2014). Personalized metabolic profile estimations using oral glucose tolerance tests. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 116(1), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.08.011>
- Lenzen, S., Tiedge, M., & Panten, U. (1987). Glucokinase in pancreatic B-cells and its inhibition by alloxan. *Acta Endocrinologica*, 115(1), 21–29. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1150021>
- Levina, A., & Lay, P. A. (2011). Metal-based anti-diabetic drugs: advances and challenges. *Dalton Transactions*, 40(44), 11675. <https://doi.org/10.1039/c1dt10380f>
- Liu, Y., Chen, D. D., Xing, Y. H., Ge, N., Zhang, Y., Liu, J., & Zou, W. (2014). A new oxovanadium complex enhances renal function by improving insulin signaling pathway in diabetic mice. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(3), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.001>
- Martínez, T. G., Pauls, B. M., Cabrera, A. M. V., Granell, C. L., & Piqueres, R. F. (2017). Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition. *Farmacia Hospitalaria*, 41(6), 667–673. <https://doi.org/10.7399/fh.10784>
- Mehdi, M. Z., Pandey, S. K., Théberge, J.-F., & Srivastava, A. K. (2006). Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 44(1), 73–81. <https://doi.org/10.1385/CBB:44:1:073>
- Mehdi, M. Z., & Srivastava, A. K. (2005). Organo-vanadium compounds are potent activators of the protein kinase B signaling pathway and protein tyrosine phosphorylation: Mechanism of insulinomimesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 440(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.06.008>
- Mendivil Anaya, C. O., & Sierra Ariza, I. D. (2005). Insulin action and resistance: molecular aspects. *Revista de La Facultad de Medicina*, 53(4), 235–243.
- Michibata, H. (2012). Vanadium Biochemical and Molecular Biological Approaches. In *The British Journal of Psychiatry* (Vol. 111). <https://doi.org/10.1192/bjp.111.479.1009-a>
- Pandey, S. K., Anand-Srivastava, M. B., & Srivastava, A. K. (1998). Vanadyl sulfate-stimulated glycogen synthesis is associated with activation of phosphatidylinositol 3-

- kinase and is independent of insulin receptor tyrosine phosphorylation. *Biochemistry*, 37(19), 7006–7014. <https://doi.org/10.1021/bi9726786>
- Papargyri, P., Ojeda Rodríguez, S., Corrales Hernández, J. J., Mories Álvarez, M. T., Recio Córdova, J. M., Delgado Gómez, M., ... Miralles García, J. M. (2014). Estudio observacional de infusión subcutánea continua de insulina a lo largo de 7 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinología y Nutrición*, 61(3), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.09.003>
- Pessoa, J. C. (2015). Thirty years through vanadium chemistry. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 147, 4–24.
- Pessoa J.Costa, Crans Debbie C., & Kustin Kenneth. (2007). *Vanadium: The Versatile Metal* (Vol. 974). <https://doi.org/10.1021/bk-2007-0974>
- Pourghasem, M., Nasiri, E., & Shafi, H. (2014). Early renal histological changes in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 3(1), 11–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24551816>
- Quirós, C., Jansà, M., Viñals, C., Giménez, M., Roca, D., Escarrabill, J., ... Conget, I. (2019). Experiences and real life management of insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.017>
- Quirós, C., Patrascioiu, I., Giménez, M., Vinagre, I., Vidal, M., Jansà, M., & Conget, I. (2014). Evaluación de la utilización de las prestaciones específicas de los sistemas de infusión subcutánea de insulina y su relación con el control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinología y Nutrición*, 61(6), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.01.003>
- Rask-Madsen, C., & Kahn, C. R. (2012). Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2052–2059. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241919>
- Rees, D. A., & Alcolado, J. C. (2005). Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 22(4), 359–370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x>
- Rehder, D. (2008). Bioinorganic vanadium chemistry. In *Bioinorganic Vanadium Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/9780470994429>
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>

- Samira, M., Mounira, T., Kamel, K., Yacoubi, M. T., Ben Rhouma, K., Sakly, M., & Tebourbi, O. (2018). Hepatotoxicity of vanadyl sulfate in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(11), 1076–1083. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0255>
- Schofield, J., Ho, J., & Soran, H. (2019). Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, 10(3), 773–789. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0612-8>
- Shah, S. Zu. H. (2016). Effects of oral vanadium on glycaemic and lipid profile in rats. Retrieved from https://jpma.org.pk/article-details/8009?article_id=8009&fbclid=IwAR0GiewzHSv-RDtRLpUD1Fr1UYGRGnBA7BGwcn4FQs-HWv68goegQUBIPu4
- Shalimova, A., Graff, B., Gąsecki, D., Wolf, J., Sabisz, A., Szurowska, E., ... Narkiewicz, K. (2019). Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2239–2249. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01315>
- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016, July 3). Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker Insights*, Vol. 11, pp. 95–104. <https://doi.org/10.4137/Bmi.s38440>
- Shulman, R. M., & Daneman, D. (2010). Type 1 diabetes mellitus in childhood. *Medicine*, 38(12), 679–685. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2010.09.001>
- Sibiya, S., Msibi, B., Khathi, A., Sibiya, N., Booyesen, I., & Ngubane, P. (2019). The effect dioxidovanadium complex (v) on hepatic function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0369>
- Sidorova, Y. S., Skalnaya, M. G., Tinkov, A. A., & Mazo, V. K. (2019). The effect of vanadium compounds on carbohydrate and lipid metabolism disorders. *Problems of Endocrinology*, 65(3), 184–190. <https://doi.org/10.14341/probl10093>
- Srivastava, A. K., & Mehdi, M. Z. (2005). Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabetic Medicine*, 22(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01381.x>
- Szkudelski, T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. Retrieved from <http://www.biomed.cas.cz/physiolres/s.htm> *Physiol.Res.*50:536-546,2001

- Thompson, K. H., Lichter, J., LeBel, C., Scaife, M. C., McNeill, J. H., & Orvig, C. (2009). Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(4), 554–558. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.003>
- Thorens, B. (2015). GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*, 58(2), 221–232. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3451-1>
- Titchenell, P. M., Quinn, W. J., Lu, M., Chu, Q., Lu, W., Li, C., ... Birnbaum, M. J. (2016). Direct Hepatocyte Insulin Signaling Is Required for Lipogenesis but Is Dispensable for the Suppression of Glucose Production. *Cell Metabolism*, 23(6), 1154–1166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.022>
- Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., & González-Vergara, E. (2018). Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 68–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1540-6>
- Treviño, S., Velázquez-Vázquez, D., Sánchez-Lara, E., Diaz-Fonseca, A., Flores-Hernandez, J. Á., Pérez-Benítez, A., ... González-Vergara, E. (2016). Metforminium Decavanadate as a Potential Metallopharmaceutical Drug for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2016/6058705>
- Wang, H. Y., Ducommun, S., Quan, C., Xie, B., Li, M., Wasserman, D. H., ... Chen, S. (2013). AS160 deficiency causes whole-body insulin resistance via composite effects in multiple tissues. *Biochemical Journal*, 449(2), 479–489. <https://doi.org/10.1042/BJ20120702>
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278749>
- Wilk, A., Szypulska-Koziarska, D., & Wiszniewska, B. (2017). The toxicity of vanadium on gastrointestinal, urinary and reproductive system, and its influence on fertility and fetuses malformations. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 71, 850–859. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.4783>
- Willsky, G., Takeuchi, E., & Tracey, A. (2010). Vanadium in Biological Systems. In *Vanadium*. <https://doi.org/10.1201/9781420046144.ch10>
- Xie, M., Chen, D., Zhang, F., Willsky, G. R., Crans, D. C., & Ding, W. (2014). Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 136, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.011>
- Zheng, C. M., Ma, W. Y., Wu, C. C., & Lu, K. C. (2012, October 9). Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, Vol. 413, pp. 1555–1561. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.04.025>