


“Redescobrimo e Redesenhando” Estratégias para Obtenção de Complexos de Vanádio com Atividade Antidiabética

“Rediscovering and Redesigning” Strategies for Obtaining Vanadium Complexes with Antidiabetic Activity

Lidiane Macedo Alves de Lima,^a Amanda Katielly Jordão Pessoa Felix da Silva,^a Thayná Ferreira de Mendonça,^a José Paulino da Silva,^a Severino Vitor do Nascimento Moura,^a Eucilene Kélita de Lima Batista,^b Eduardo Carvalho Lira,^b Wagner Eduardo da Silva,^a Mônica Freire Belian^{a,*} 

^aUniversidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química. Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

^bUniversidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Biotecnologias, CEP 50670-901, Recife-PE, Brasil.

*E-mail: mfbelian@gmail.com; monica.freirebelian@ufrpe.br

Recebido: 9 de Novembro de 2020

Aceito: 22 de Fevereiro de 2021

Publicado online: 23 de Abril de 2021

In the last few years, the interest in the development of vanadium-based compounds has been increased due to therapeutic potential of *Diabetes Mellitus* (DM). This review summarizes essential topics about vanadium chemistry, classification, examples, activity timeline in animal models, mechanistic proposals, bioavailability, and pharmacokinetics. Furthermore, the principal approaches for designing new vanadium coordination compounds with antidiabetic activity has been discussed.

Keywords: Vanadium; diabetes; coordination compounds; antidiabetic.

1. Introdução

Na química bioinorgânica, os compostos de vanádio são amplamente estudados devido às suas atividades biológicas, especialmente como agentes antidiabéticos e/ou anti-hiperglicemiantes.¹ Desde o primeiro relato das atividades biológicas desses compostos há mais de 100 anos, a partir da interação entre o vanádio e proteínas, o interesse no desenvolvimento de novos candidatos à fármacos baseados neste metal tem aumentado, sobretudo quando se trata de agentes antidiabéticos.^{2,3} Na Figura 1(b) são apresentados os dados estatísticos de publicações indexadas no portal de periódicos “Web of Science” entre 2001 e 2020, utilizando como palavras-chave “vanádio e diabetes mellitus”, com um total de 620 artigos indexados. O número de citações (Figura 1(a)) crescente ao longo dos anos evidencia o interesse sobre a utilização de compostos de vanádio para fins terapêuticos.

Os compostos de vanádio são categorizados em sais (metavanadato, ortovanadato e sulfato de oxidovanádio), compostos de coordenação de oxidovanádio com estados de oxidação III, IV e V; peroxovanadatos, compostos de coordenação conjugados e polioxovanadatos.^{4,5} Os efeitos semelhantes à insulina desses compostos, sobretudo, sais e compostos de coordenação de oxidovanádio(IV) e (V) têm sido amplamente demonstrados *in vitro* e *in vivo*.⁶⁻⁹ Especialmente, a capacidade deste metal de transição em potencializar as ações da insulina no controle do metabolismo de lipídios e carboidratos no diabetes tem sido discutida, ainda que por mecanismos pouco conhecidos.¹⁰⁻¹²

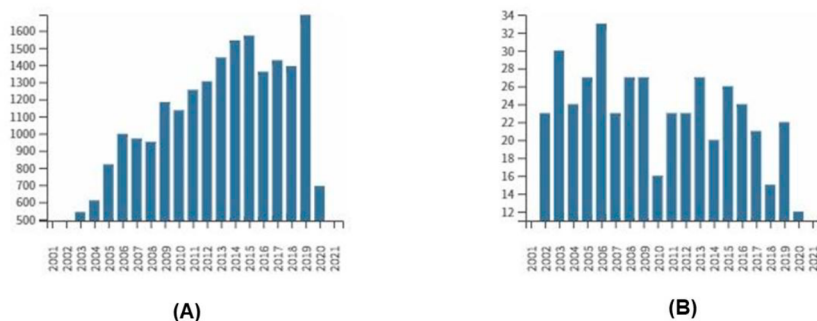


Figura 1. (A) Número de citações sobre “vanádio e diabetes” entre os anos 2001-2020 e (B) número de artigos publicados. Fonte: *Web of Science*

O estudo pioneiro *in vitro* realizado por Tolman e colaboradores (1979), demonstrou que o vanádio tem ações anabólicas semelhantes à insulina como o aumento da captação e oxidação da glicose em adipócitos, síntese hepática e muscular de glicogênio, assim como inibição da gliconeogênese em hepatócitos isolados.⁶ Outros estudos mostraram ações do vanádio semelhantes à insulina no metabolismo de lipídios, como a inibição da lipólise e o aumento da lipogênese em cultura primária de adipócitos de ratos.^{13,14} Em músculo esquelético, o vanádio estimulou a captação de glicose, síntese de glicogênio, sem alterações na síntese e degradação de proteínas, o que sugere que as ações farmacológicas do vanádio possuem relação direta com o controle do metabolismo glicídico e protéico neste tecido.¹⁵⁻¹⁷ Ainda que estes efeitos semelhantes à insulina, sobretudo no metabolismo glicídico e lipídico, sejam amplamente confirmados na literatura científica, os mecanismos envolvidos não são completamente elucidados.

O maior obstáculo para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos baseados em vanádio, no entanto, refere-se à toxicidade do metal e baixa biodisponibilidade.¹⁸ Nesse sentido, algumas estratégias sintéticas foram utilizadas pelos pesquisadores, a exemplo dos compostos de coordenação BMOV (bis-maltolato de oxidovanádio(IV)) e BEOV (bis-etilmaltolato de oxidovanádio(IV)) os quais foram testados em fase clínica e destacou-se que a toxicidade desses não foi um fator limitante para fins terapêuticos em humanos. Por esta razão, ter o conhecimento das principais estratégias para o *design* de compostos de vanádio com potencial atividade antidiabética torna-se fundamental. Devido à importância e avanços na síntese de compostos de vanádio como alternativa terapêutica no diabetes, nos últimos anos, nesta revisão são apresentados alguns tópicos sobre a química do vanádio, aspectos metabólicos do DM, histórico de atividade em modelos com animais, classificação, farmacocinética, biodisponibilidade, propostas de mecanismo, exemplos e estratégias sintéticas para o *design* de novos compostos de coordenação com potencial atividade antidiabética e baixa toxicidade.

2. Diabetes Mellitus

2.1. Aspectos metabólicos

O diabetes *mellitus* (DM) representa um dos maiores desafios à medicina no século XXI por representar um grave problema de saúde pública com grande impacto social e econômico.¹⁹ No início da década de 1980, 108 milhões de pessoas viviam com diabetes, em 2014 este número alcançava 422 milhões e em 2020 são 463 milhões de pessoas vivendo com DM no mundo.²⁰ As projeções indicam 700 milhões de pacientes diabéticos em 2045, e esses dados epidemiológicos refletem o quão preocupante é o impacto socioeconômico desta doença.²¹

O Brasil está entre os países com maior prevalência de diabetes, com cerca de 16,8 milhões de pessoas

portadoras da doença, o que corresponde a 8,0 % da população entre 20 e 79 anos.²² Diante disso, os esforços na prevenção e no tratamento do DM são globais, sobretudo no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que previnam as comorbidades diabéticas, a melhora da expectativa e da qualidade de vida do paciente diabético.

O DM é uma grave e complexa desordem metabólica, congênita ou adquirida, caracterizada por distúrbios no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, decorrentes de prejuízos na secreção e/ou na ação da insulina em tecidos periféricos.^{23,24} Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Associação Americana de Diabetes (ADA) existem dois diferentes subtipos principais de diabetes: tipo 1 e tipo 2. O DM tipo 1 (DM1), dependente de insulina, é de natureza autoimune, caracterizado pela destruição das células β -pancreáticas, que ocasiona uma deficiência absoluta de insulina e corresponde a cerca de 10 % dos casos.²⁵ Por outro lado, o DM tipo 2 (DM2) acomete em torno de 90 a 95 % dos pacientes diagnosticados, e está diretamente relacionado a fatores ambientais, estilo de vida e uso recorrente de fármacos retrovirais e glicocorticoides.^{26,27} Esse subtipo da doença é caracterizado pela hiperglicemia decorrente da resistência insulínica periférica, particularmente no músculo esquelético, tecido adiposo e hepático, assim como da secreção deficiente de insulina pelo pâncreas e aumento da produção hepática da glicose, decorrente da resistência hepática à insulina.^{25,28}

A evolução do DM é complexa e envolve diferentes mecanismos, inclusive o intenso estresse oxidativo causado pela hiperglicemia crônica, o que em conjunto estão associados ao desenvolvimento das comorbidades diabéticas, tais como a dislipidemia diabética, doenças cardiovasculares (DCV), incluindo disfunção endotelial, hipertensão arterial e a cardiomiopatia diabética (CMD).²⁹⁻³² Além disso, a dislipidemia diabética é um importante fator de risco para aterosclerose, uma vez que apresenta baixos níveis de colesterol associado às lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), elevados índices de triglicérides (TG) e colesterol associado às lipoproteínas de baixa (LDL-C) e baixíssima densidade (VLDL-C). Estas alterações no metabolismo lipídico decorrem do aumento da mobilização de ácidos graxos decorrente da ausência e/ou da resistência à insulina.^{33,34}

Além disso, a hipertensão arterial, uma das doenças de maior prevalência no mundo, é comumente correlacionada ao DM. A associação do DM e à hipertensão potencializa significativamente os riscos para o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares.³⁵ Além destes, a cardiomiopatia diabética, decorrente do aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres (AGL) e o acúmulo de lipídios nos cardiomiócitos (lipotoxicidade) são fatores de risco independente para morte súbita, arritmia ventricular, isquemia do miocárdio, doença coronariana e insuficiência cardíaca de pacientes diabéticos.^{36,37}

Os critérios diagnósticos para o DM são baseados nos níveis de glicemia de jejum, no teste de tolerância oral a glicose (OGTT), hemoglobina glicada 1C (HbA1c) e na

dosagem aleatória da glicemia sem jejum.^{20,38} Os parâmetros para diagnóstico do paciente com quadro de diabetes são glicemia em jejum acima de 126 mg/dL ou glicemia pós-prandial acima de 200 mg/dL considerando intervalo de duas horas após ingestão de 75g de glicose (OGTT), e valores de HbA1c (Hemoglobina glicada) acima de 6,5 %.³⁹

O tratamento para o DM é baseado em classes de fármacos hipoglicemiantes orais, com destaque para as biguanidas e tiazolidinedionas (TZD), assim como no uso de insulina exógena. Outras estratégias utilizadas em combinação com o uso de fármacos são a prática de atividade física, alimentação balanceada e uso de fitoterápicos.^{40,41} Embora o esquema terapêutico com fármacos isolados ou combinados seja razoavelmente eficiente, o seu uso é limitado pelos diferentes efeitos adversos experimentados pelos pacientes. Neste sentido, o controle glicêmico eficiente em fases precoces da doença é essencial para prevenção e atenuação das principais comorbidades diabéticas, o que justifica o desenvolvimento de novos fármacos que possam atenuar a hiperglicemia com efeitos colaterais reduzidos ou inexistentes.⁴² Em decorrência disso, vários compostos bioativos responsáveis por elevar a produção da insulina, a exemplo dos glicosídeos, alcalóides, terpenos e flavonoides são utilizados com sucesso na terapia do DM.⁴³ Nesta perspectiva, os compostos de vanádio têm sido avaliados como uma estratégia terapêutica no tratamento do DM.⁴⁴

2.2. Modelos diabéticos experimentais *in vivo*

Diante da necessidade de novos fármacos candidatos ao tratamento do DM e suas comorbidades, o desenvolvimento de modelos animais induzidos com essa doença é fundamental para validação e conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos propostos. De modo geral, esses modelos podem ser agrupados em genéticos espontâneos e não espontâneos.⁴⁵⁻⁴⁷

Os modelos espontâneos mais utilizados para estudar DM1 são o camundongo não obeso e espontaneamente diabético NOD (*non obese diabetic*) e o rato *BioBreeding Diabetes-Prone* (BB).⁴⁶ Os camundongos NOD são animais que desenvolvem espontaneamente uma resposta autoimune inata e imunomediada por célula *natural killer*, B, T (CD4+ e CD8+) e macrófago semelhante observado em humanos, que causa insulinite e perda das ilhotas pancreáticas.^{45,48,49} Os ratos BB apresentam resposta autoimune semelhante aos camundongos NOD, exceto pela linfopenia caracterizada pela redução severa de células T (CD4+ e CD8+). É preciso destacar que a linfopenia não faz parte do quadro clínico do paciente diabético do tipo 1, nem em camundongos diabéticos não obesos (NOD).⁵⁰ Dentre os modelos espontâneos para o DM2, destaca-se o rato Goto-Kakizaki, um dos melhores modelos não obeso gênico para se estudar esse tipo da doença.^{45,46,51} Trata-se de um animal que desenvolve hiperglicemia moderada precocemente, e na fase

adulta, ocorre uma redução de 60 % na massa de células β -pancreáticas, o que não está relacionado apenas a intensa apoptose celular, como também, na redução da replicação das células produtoras de insulina.⁵²

Os modelos não espontâneos podem ser subdivididos em cirúrgicos, como a pancreatectomia, e os não cirúrgicos (mais comuns). Entre os modelos não cirúrgicos, destacam-se o uso de dietas hipercalóricas (hiper lipídicas e ricas em frutose), e indução química com drogas diabetogênicas como a estreptozotocina (STZ) e aloxana (ALX).⁵³

A STZ e ALX são moléculas análogas à glicose que se acumulam nas células β -pancreáticas através do transportador de glicose isoforma 2 (GLUT2), causando citotoxicidade por mecanismos diversos e quadro crônico de hiperglicemia.⁵³ A ALX (5,5-dihidroxi pirimidina-2,4,6-triona) é uma molécula sintética derivada da ureia que causa inibição da enzima glicocinase, que por sua vez, inibe a produção de insulina pelas células β -pancreáticas.⁵⁴ Além disso, a ALX induz a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) responsáveis pela rápida necrose celular, o que gera um quadro agressivo e pouco encontrado de DM em animais, normalmente roedores.^{53,54}

A STZ é análoga a uma nitrosourea com uma porção n-metil-n- nitrosourea, capaz de se ligar ao carbono 3 da glicose. Essa droga é conhecida por ser um antibiótico e quimioterápico com propriedades alquilantes do ácido desoxirribonucleico (DNA).⁵⁵ A STZ age a partir da redução dos níveis de ATP intracelular e metilação de proteínas celulares e do DNA, que favorecem a apoptose celular.⁵⁵ O modelo de indução química com STZ é amplamente utilizado para indução de diabetes em animais, visto que nesse modelo, não são produzidos metabólitos indesejáveis, além de representar uma condição do animal semelhante à clínica, e ser relativamente acessível e reprodutível.

3. Compostos de Vanádio com Atividade Antidiabética e/ou Anti-hiperglicemiante

3.1. Classificação

A química de coordenação do vanádio é extensa devido a diversos fatores como: variedade de números de oxidação do metal (-I a +V), diferentes números de coordenação (NC) do vanádio (que variam entre 4 e 8, sendo os NC 4, 5 e 6 os mais comuns) e variados modos de coordenação do ligante que resultam em uma diversidade de estruturas (Figura 2).^{1,56,57} Por essa razão, esses compostos são classificados como (1) sais de vanádio (IV) e (V), (2) compostos de coordenação de oxidovanádio(III), (IV), (V), (3) compostos conjugados, (4) peroxovanádio ou peroxovanadato e, (5) polioxovanadatos. Além destes, existem subclassificações para os compostos de coordenação de oxidovanádio(IV) e (V) quanto ao modo de coordenação dos ligantes ao centro metálico, que podem ser do tipo N_2S_2 , S_2O_2 , N_2O_2 , S_4 e O_4 .^{58,59}

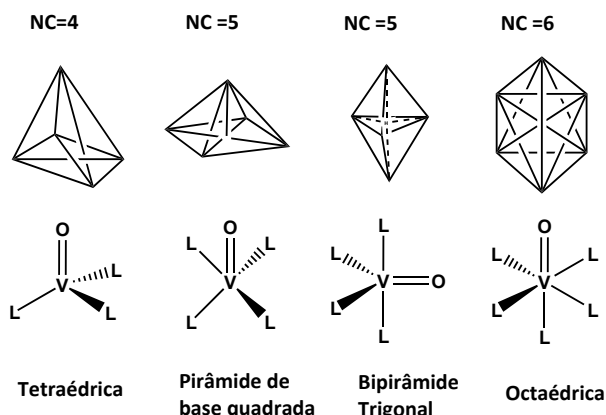


Figura 2. Principais geometrias dos compostos de vanádio (tetraédrica, bipirâmide trigonal, pirâmide de base quadrada, octaédrica e bipirâmide pentagonal) de acordo com número de oxidação e coordenação do vanádio. Fonte: Adaptado das referências 1 e 57.

Os sais de vanádio são os exemplos mais simples, pois são compostos formados apenas por ligações iônicas. Os principais representantes dessa categoria são o sulfato de oxidovanádio(IV) ($V^{IV}OSO_4$), metavanadato de sódio ($NaVO_3$) e o ortovanadato de sódio/amônio (Na/NH_4VO_3), cujas estruturas estão representadas na Tabela 1.^{60,61}

Os compostos de coordenação de oxidovanádio(IV) representam a classe de compostos mais explorados para aplicações terapêuticas devido à sua baixa toxicidade. Nessa classe, o metal possui número de oxidação +IV, número de coordenação 5, geometria pirâmide de base quadrada (Figura 2) e uma ligação de oxidovanádio ou vanadila ($V=O$) na estrutura. Os compostos de coordenação de oxidovanádio(III) são menos utilizados como agentes antidiabéticos pois são instáveis ao ar e em solução aquosa, o que inviabiliza sua administração.⁶²

Outra classe de notória importância é o composto de coordenação de oxidovanádio(V), no qual o vanádio possui número de oxidação +V, número de coordenação 5 ou 6, geometria octaédrica ou bipirâmide trigonal (Figura 2) e uma ou duas ligações de oxidovanádio ou vanadila ($V=O$) em sua estrutura.

Na categoria dos compostos de coordenação(III), (IV) e (V), existe um subtipo de classificação especial que ocorre quando os compostos são formados por ligantes funcionais e bioativos coordenados ao vanádio, denominada de “conjugado”. Tais ligantes funcionais são moléculas reconhecidas fisiologicamente, como cisteína, oxalatos, citratos e tartaratos, ou, que possuam atividades biológicas comprovadas no tratamento do DM, como a cúrcuma, quercetina, e metformina, sendo esse último, um hipoglicemiante oral da classe das biguanidas amplamente utilizado para tratamento do diabetes no Brasil.⁶³⁻⁶⁵

Os peroxivanadatos ou complexos de peroxovanádio(V) são compostos em que o vanádio se encontra com número de oxidação +V, e apresentam geometria bipirâmide pentagonal (Figura 2). Esses complexos são pouco explorados, pois, para que haja a formação destes, é necessário reagir o vanadato com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em meio alcalino, podendo ocorrer a formação do mono ou

peroxovanadato.⁵ Além disso, uma das principais limitações para o uso dos peroxovanadato em ensaios clínicos é a sua baixa fotoestabilidade.

Por fim, destaca-se a classe dos polioxovanadatos. Tais compostos são íons poliatômicos carregados negativamente, que consistem em três ou mais oxoânions de vanádio ligados por oxigênio em ponte, e geralmente, são oriundos das polimerizações entre os monovanadatos em meio ácido.⁶⁶ Diversos polioxovanadatos têm sido avaliados devido à sua atrativa atividade antitumoral, antiviral, antiparasitária e antibacteriana.

3.2. Histórico de atividade em modelos animais

Os sais de vanádio foram os compostos pioneiros com atividade antidiabética avaliada em modelos animais.⁶⁷⁻⁶⁹ A primeira descoberta acerca da atividade hipoglicemiante desses sais foi relatada por Lyonnet e Martin (1899) utilizando o metavanadato de sódio ($NaVO_3$), e esse ensaio representa o marco do uso clínico de vanádio no tratamento do DM ou fase 0.^{2,70} Além do metavanadato (V) de sódio ($NaVO_3$), outros sais como o sulfato de oxidovanádio(IV) ($V^{IV}OSO_4$), e o ortovanadato de sódio/amônio (Na/NH_4VO_3) (Tabela 1) também foram utilizados em testes *in vivo* e *in vitro* e apresentaram resultados promissores e atraentes para os pesquisadores da época.^{71,72}

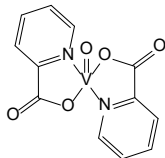
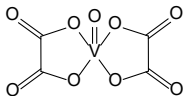
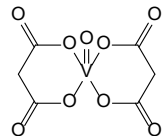
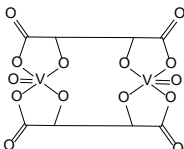
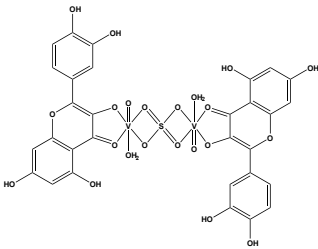
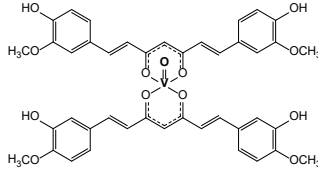
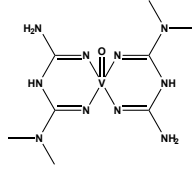
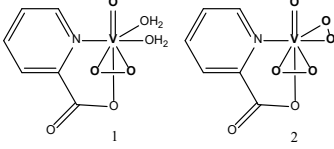
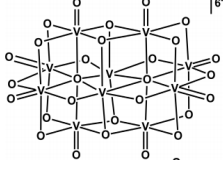
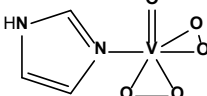
Em 1921, os pesquisadores Frederick Banting e Charles Best, da Universidade de Toronto, isolaram pela primeira vez a insulina produzida pelo pâncreas, e essa importante descoberta além de culminar na conquista do prêmio Nobel para ambos, foi crucial para o controle do diabetes. Essa descoberta desencadeou uma desaceleração nos estudos de compostos antidiabéticos, uma vez que aparentemente a insulina era eficaz no controle da glicemia da maioria dos pacientes diabéticos.⁷³ O uso da insulina como principal estratégia terapêutica no DM foi fundamental para a elucidação de mecanismos de progressão da doença, e outros efeitos relacionados à resistência à insulina. Por esta razão, os ensaios de atividade antidiabética utilizando vanádio só

Tabela 1. Estruturas dos principais compostos de vanádio e seus respectivos efeitos avaliados *in vivo* e *in vitro*

Estrutura dos compostos de vanádio	Atividades /efeitos avaliados	Referências
	O ortovanadato de sódio reduziu o nível plasmático de glicose de ratos diabéticos induzidos com STZ em 6 semanas com doses de 0,6 e 0,8 mg/mL. Também foi observado menor expressão (o que indicou inibição) da proteína tirosina fosfatase (PTP).	[60]
	O sulfato de oxidovanádio(IV) apresentou redução dos níveis plasmáticos de glicose, HbA1c e HDL utilizando-se doses de 150 e 300 mg/dia em 16 pacientes com DM2.	[7]
	O metavanadato atenuou níveis de glicose plasmática de 60 pacientes diabéticos para níveis normoglicêmicos utilizando 4-5 mg antes das refeições, três vezes por semana.	[70]
	O complexo BMOV reduziu os níveis plasmáticos de glicose de humanos na fase clínica 1, com doses variáveis entre 10 a 90 mg/dia. Sua toxicidade oral foi três vezes inferior ao sulfato de oxidovanádio(IV).	[3]
	O complexo BEOV reduziu significativamente a glicemia de humanos nos ensaios de fase clínica 2, utilizando-se um protocolo de 20 mg/dia, durante 28 dias. Todavia, alguns efeitos gastrointestinais foram relatados nos pacientes.	[2]
	O complexo [VO(Hkoj) ₂] reduziu os níveis plasmáticos de glicose a partir da terceira semana de ratos diabéticos induzidos com STZ, utilizando-se 0,5 mg/mL com aumento de 0,25 mg/mL a cada semana (dose máx. 1,25 mg/mL) dissolvido na água de consumo dos animais, durante 4 semanas.	[82]
	O complexo [V(ma) ₃] reduziu os níveis plasmáticos de glicose de ratos diabéticos induzidos com STZ utilizando-se doses de 0,6 mmol kg ⁻¹ , durante intervalos de 2 a 72h.	[95]
	O complexo [VO ₂ dipic] reduziu significativamente os níveis plasmáticos de glicose, triglicérides, colesterol e AGL de ratos diabéticos induzidos com STZ, sendo mais eficaz quando comparado aos seus derivados V(III)dipic e V(IV)dipic.	[98]
	O complexo [VO(cysm) ₂] restaurou o nível normoglicêmico de ratos diabéticos induzidos com STZ, com dose 25 mg kg ⁻¹ , durante 9 dias, sem sinais aparentes de toxicidade.	[89]
	O complexo [VO(pdc) ₂] apresentou efeitos de inibição de AGL em adipócitos de ratos com doses de 10 ⁻³ , 10 ⁻⁴ e 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ , assim como, reduziu os níveis plasmáticos de glicose de ratos induzidos com STZ, utilizando-se doses de 0,098-0,196 mmol kg ⁻¹ durante 15 dias.	[92]
	O complexo [VO(opt) ₂] reduziu os níveis plasmáticos de glicose a partir do 10º dia com um protocolo experimental de 98 ou 49 mmol kg ⁻¹ , durante 14 dias; seguido de 4,9 ou 2,45 mmol kg ⁻¹ por mais 7 dias (total de 21 dias de tratamento). Além disso, o composto atenuou os níveis de AGL em adipócitos de ratos.	[93]

Continua...

Continuação...

	<p>O complexo [VO(pic)₂] inibiu os níveis de AGL em adipócitos de ratos e atenuou níveis plasmáticos de glicose com doses diárias de 10, 5, 2,5 e 1,0 mg kg⁻¹ durante 125 dias.</p>	<p>[94]</p>
	<p>Uma série de compostos de coordenação de oxidovanádio(IV) com ligantes dicarboxilatos (ligante com modo de coordenação O₄) foram avaliados quanto às suas atividades antidiabéticas após 24 h de tratamento de ratos induzidos com STZ. Ambos os compostos apresentaram uma redução significativa dos níveis plasmáticos de glicose utilizando a mesma dose de 10 mg/kg, de acordo com a seguinte ordem decrescente em relação estrutura-atividade [VO(mal)₂] > [(VO)₂(tar)₂] > [VO(ox)₂]. Todavia, alguns efeitos colaterais, como diarreia, foram observados em todos os grupos tratados.</p>	<p>[88,89]</p>
	<p>[88,89]</p>	<p>[88,89]</p>
	<p>[88,89]</p>	<p>[88,89]</p>
	<p>O composto de coordenação [(VO)₂(quer)₂] ou BQOV reduziu os níveis plasmáticos de glicose de ratos diabéticos induzidos com STZ, utilizando-se dose de 0,35 mmol Kg⁻¹. Esse composto também reduziu a concentração de ERO e promoveu um aumento da expressão da enzima catalase, evidenciando assim, uma atenuação no estresse oxidativo.</p>	<p>[64]</p>
	<p>O complexo [VO(curc)₂] foi eficaz na redução dos níveis plasmáticos de glicose de ratos diabéticos induzidos com STZ, utilizando-se doses de 0,05, 0,1 e 0,2 mmol kg⁻¹/dia. O composto apresentou atividade antidiabética e hipolipidêmica, além de reduzir complicações cardiovasculares associadas ao DM.</p>	<p>[104]</p>
	<p>O complexo conjugado [VO(met)₂] reduziu significativamente os níveis plasmáticos de glicose de ratos induzidos com STZ, utilizando-se doses de 0,6 e 0,12 mmol kg⁻¹/dia durante 3 dias.</p>	<p>[105]</p>
	<p>Os complexos do tipo mono (1) e bis (2) de peroxovanadatos com derivados de ácido picolínico apresentaram redução de 20 % do nível de glicemia plasmática de ratos <i>Sprague Dawley</i> e <i>BB</i> diabéticos induzidos com STZ, utilizando-se dose de 0,4 μmol Kg⁻¹.</p>	<p>[100, 101]</p>
	<p>O decavanadato ([V₁₀O₂₈]⁶⁻) apresentou aumento significativo da captação da glicose em adipócitos de ratos utilizando-se dose de 100 μmol L⁻¹.</p>	<p>[102]</p>
	<p>O complexo de peroxovanadato com imidazol apresentou um aumento da auto fosforilação do receptor de insulina de células hepáticas humanas e aumentou o transporte da glicose em adipócitos de ratos com doses de 1 μmol a 1 mmol L⁻¹.</p>	<p>[95]</p>

foram retomados quase 90 anos após o experimento pioneiro de Lyonnet e Martin.⁷⁰

Em 1985, sais de vanádio foram avaliados em ratos diabéticos induzidos com STZ, demonstrando que a administração oral de vanadato era capaz de reduzir os altos níveis plasmáticos de glicose para valores normoglicêmicos, assim como estimulava a produção de insulina em células de adipócitos.⁷¹ Após este ensaio, ainda na década de 80, houve uma ascensão nos estudos que avaliavam as atividades dos vanadatos em modelos experimentais com roedores diabéticos.⁷⁴ Dentre esses estudos, destaca-se a avaliação da atividade anti-hiperglicemiante do ortovanadato de sódio com doses entre 0,2 a 0,8 mg/mL, através de livre demanda na água de consumo de ratos diabéticos induzidos com STZ, realizado por Meyerovitch (1987) e Brichard (1988), respectivamente.^{75,76} Uma característica comum observada nesses trabalhos foi uma diminuição significativa da hiperglicemia dos animais diabéticos, e, por essa razão, os compostos ficaram conhecidos como “miméticos de insulina” ou insulinomiméticos.⁷⁷ Esse termo foi bastante difundido nos artigos, pois, os resultados demonstravam que o vanádio se comportava de forma semelhante à *insulina*. Com o avanço das pesquisas, gradativamente esse termo foi entrando em desuso, a partir de evidências que demonstraram que apesar de aumentarem a captação da glicose, assim como a insulina, os mecanismos de ação são completamente distintos.

Apesar do elevado potencial efeito anti-hiperglicemiante, o uso terapêutico do vanadato também foi associado a alguns efeitos colaterais aos animais, como desconfortos gastrointestinais, perda de peso, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.⁷⁸ Além disso, o caráter pró-oxidante do vanadato contribuiu para o aparecimento desses efeitos colaterais, devido ao aumento de produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) – que são agentes oxidantes.⁷⁹ Nesse sentido, na década de 90, surgiram vários trabalhos com o vanádio com o objetivo de atenuar a hiperglicemia com efeitos colaterais reduzidos ou inexistentes. Dentre esses ensaios, destaca-se a avaliação do efeito antidiabético do sulfato de oxidovanádio - $V^{IV}OSO_4$ – que demonstrou algumas vantagens em comparação aos vanadatos, como melhor solubilidade em água, maior controle glicêmico e menor toxicidade, ainda que estudos evidenciassem desconfortos ao trato intestinal ao utilizar doses elevadas (valores acima de 150 mg/kg).⁸⁰⁻⁸³ Vale salientar que os efeitos adversos observados não desencorajaram os cientistas para o uso terapêutico do $V^{IV}OSO_4$, uma vez que, o efeito no controle glicêmico era similar à drogas disponíveis no mercado como a insulina.

O uso de ligantes orgânicos na síntese de novos compostos de coordenação de vanádio(IV) e (V) foi - e ainda representa - uma das principais estratégias mais utilizadas para superar as limitações de efeitos adversos causados pelos sais de vanádio, pois, esses compostos apresentam maior compatibilidade celular devido ao controle no equilíbrio entre a natureza hidrofílica e hidrofóbica e, tendência de menor toxicidade.⁸⁴⁻⁸⁵ Dentre os principais

compostos de coordenação de vanádio, o BMOV e BEOV (Tabela 1) são considerados como os “padrões ouro” e representam um marco na química do vanádio.² O BMOV (Tabela 1) foi sintetizado por Thompson e colaboradores (2000) utilizando o ligante maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona) com sulfato de oxidovanádio(IV) tri-hidratado numa proporção estequiométrica de 2:1 com rendimento acima de 90%.^{58,86} Esse composto demonstrou redução significativa de hiperglicemia e toxicidade três vezes menor quando comparado com o sulfato de oxidovanádio(IV) em ensaio clínico de fase I. Sequencialmente foi sintetizado o seu análogo, BEOV, que apresentou elevada atividade antidiabética semelhante ao BMOV e menos efeitos colaterais avaliados em ensaios de fase clínica.^{2,87}

Desde então, os pesquisadores vêm sintetizando novos compostos de coordenação de vanádio com alta eficiência e efeitos colaterais reduzidos para entrar no mercado. A partir disso, as aplicações medicinais dos compostos de vanádio direcionam-se para pacientes diabéticos do tipo 1 e 2.

3.3. Principais compostos

A tabela 1 resume os principais compostos de vanádio e seus efeitos antidiabéticos avaliados em diversos modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*. Por exemplo, dentre os diversos compostos de coordenação de oxidovanádio(IV) com modo de coordenação O_4 , destacam-se os $[VO(mal)_2]$, $[(VO)_2(tar)_2]$ e $[VO(ox)_2]$ (Tabela 1). Ambos foram sintetizados com ligantes dicarboxilatos e apresentaram elevado potencial terapêutico no DM.⁸⁸⁻⁸⁹ Outros exemplos que merecem destaque são os complexos com ligantes análogos ao maltol, como o ácido kójico, $[V-Hkoj]$ (Tabela 1), e, a 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona, $[V-Hddp]$ ⁹⁰ (Tabela 1). Alguns complexos com modo de coordenação S_4 , S_2O_2 , S_2N_2 e N_2O_2 estão representados na Tabela 1, como $[VO(pdc)_2]$, $[VO(opt)_2]$, $[VO(cysm)_2]$ e $[VO(pic)_2]$, respectivamente.⁹¹⁻⁹⁴ Todos esses compostos foram sintetizados com a tentativa de obter uma maior redução dos níveis plasmáticos de glicose que o BMOV e BEOV e com reduzida toxicidade. Tais ligantes também foram utilizados na síntese de compostos de oxidovanádio(III), a exemplo do complexo $[V(ma)_3]$, cuja estrutura está representada na Tabela 1. Esse complexo reduziu significativamente a glicemia plasmática em ratos diabéticos induzidos com STZ, e apresentou melhor estabilidade termodinâmica quando comparado a compostos dessa mesma classe.^{95,96} Adicionalmente, exemplos de compostos de coordenação de oxidovanádio, que também se enquadram como compostos conjugados, destacam-se o $[VO(cysm)_2]$, $[(VO)_2(quer)_2]$ ou BQOV, $[VO(curc)_2]$ e $[VO(met)_2]$, cujas estruturas químicas estão ilustradas na Tabela 1.⁶⁴

O complexo de oxidovanádio(V) com ácido dipicolínico, $[VO_2dipic]$ (Tabela 1), sintetizado por Willsky e colaboradores (2011) é particularmente interessante, uma vez que representa a primeira vez que um composto orgânico

de vanádio no estado de oxidação +V foi eficaz como um agente hipoglicemiantes oral.^{97,98} Um representante de V^V que merece destaque entre os peroxovanadatos, são os complexos contendo o ácido picolínico (mono e bis), e a 1,10-fenantrolina, cujas estruturas estão representadas na Tabela 1.⁹⁹⁻¹⁰¹ Esses compostos demonstraram uma redução significativa nos níveis de glicose em testes *in vivo*.¹⁰¹ Já o peroxovanadato com ligante imidazol apresentou uma melhora na auto fosforilação dos receptores de insulina em células hepáticas humanas.⁹⁵

Entre os polioxovanadatos, os decavanadatos representam os únicos dessa classe que possuem atividade antidiabética descrita em modelos *in vitro*.¹⁰² Os decavanadatos são definidos como estruturas complexas contendo 10 átomos de vanádio, [V₁₀O₂₈]⁶⁻ (Tabela 1). Estudos recentes demonstraram que decavanadatos apresentaram atividade inibitória de crescimento de bactérias causadoras de tuberculose como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium smegmatis*.¹⁰³

4. Biodisponibilidade e Farmacocinética

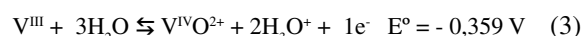
4.1. Especificação de vanádio em meio aquoso

Além da complexidade da química do vanádio devido às suas diferentes formas, geometrias e classificações, esses compostos também apresentam uma dinâmica em solução aquosa bastante complexa.¹ Esses fatores são oriundos de processos e/ou reações nos quais esses compostos sofrem quando são dissolvidos em água, tanto por hidrólise ou condensação dos núcleos de vanádio dependente do pH do meio. Essa dinâmica em solução aquosa é conhecida como especificação, visto que nesse processo, as reações podem modificar o estado de oxidação do vanádio, e consequentemente, gerar novas espécies químicas.^{85,106}

Os quatro estados de oxidação mais comuns do vanádio (II, III, IV e V) possuem uma química própria e bem

definida, sendo possível identificar e diferenciar essas espécies pelas cores em solução aquosa, por exemplo, o V^{II} é violeta, V^{III} é verde-escuro, V^{IV} é azul e V^V é amarelo (Figura 3). Considerando suas aplicações biológicas, V^{II} é o que possui menor descrição na literatura devido à sua elevada instabilidade em meio aquoso, sendo rapidamente oxidado a V^{III}, e por essa razão, os estados V^{IV} e V^V são os mais estudados em meio biológico.¹⁰⁷

O V^{III} em solução aquosa possui estrutura octaédrica devido à formação do aquocomplexo [V(H₂O)₆]³⁺ e hidroxiaquocomplexo [VO(H₂O)₄(OH)₂]⁺, os quais são oriundos de reações de hidrólise segundo as equações (1) e (2).



Além das reações de hidrólise, o V^{III} pode oxidar em V^{IV} à medida que o pH do meio aumenta (Equação 3), sendo mais estável na faixa de pH entre 1,5 - 4,5.¹⁰⁹ Observa-se uma alta instabilidade dessa espécie em pH neutro, portanto, a atividade antidiabética de compostos de V^{III} geralmente é atribuída a geração espécies V^{IV} e V^V *in situ* após a administração oral do composto.⁶⁷

A espécie de V^{IV} não existe na forma livre em solução aquosa, e sim, quando combinado à oxigênio na forma de oxocátion, conhecido como vanadila ou oxidovanádio(IV), V^{IV}O²⁺, sendo esse oxocátion também comum ao V^V (VO₂⁺ ou V^VO₂⁺).¹¹⁰ A vanadila V^{IV}O²⁺ em meio aquoso existe na forma de aquocomplexo [VO(H₂O)₅]²⁺ com estrutura de bipirâmide de base quadrada ou octaédrica, e através de uma reação de hidrólise, pode ocorrer a formação do hidroxiaquocomplexo [VO(H₂O)₄(OH)]⁺ com mesma geometria (Figura 4). A espécie V^{IV}O²⁺ em meio aquoso é estável em soluções com pH baixo, no entanto, em pH superior a 5, as espécies polinucleares ou oligômeros [(VO₂)(OH)₅]_n⁻

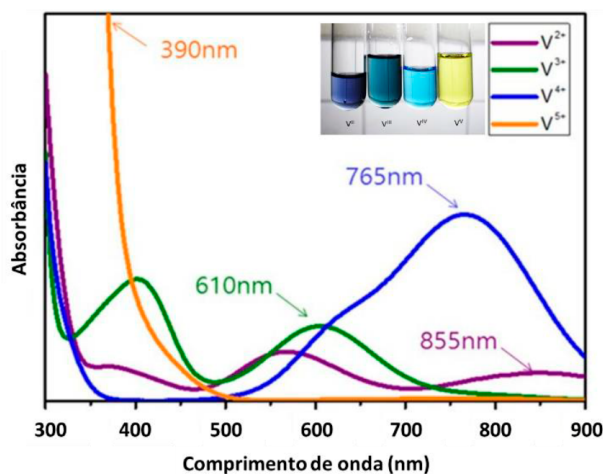
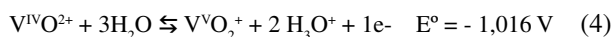


Figura 3. Espectros de absorção eletrônica na região do visível dos íons de V^{II}, V^{III}, V^{IV} e V^V em solução aquosa (concentração 0,1 mol L⁻¹) com as suas respectivas cores em solução aquosa. Fonte: Adaptado de Choi e colaboradores (2017).¹⁰⁸

são as formas mais estáveis.¹¹¹ Além disso, quando o pH está elevado (pouco acima de 7), o $V^{IV}O_2^{2+}$ na presença de moléculas de água pode oxidar-se em $V^{VO}_2^+$, de acordo com a reação descrita na Equação (4). Essa reação de oxidação não é facilmente observada quando existe um ligante complexado ao oxocátion.^{107,111}



Diferentemente dos demais, o V^V apresenta uma química mais robusta devido à elevada quantidade de compostos que esta espécie pode formar em função da variação do pH do meio. Todas as espécies detectadas em soluções de V^V em meio básico são aniônicas, por exemplo, em pH 14 o produto majoritário é o ânion ortovanadato (VO_4^{3-}), já em pH na faixa de 7-12, os produtos majoritários são HVO_4^{2-} e $H_2VO_4^-$ e polioxovanadatos de baixa massa em menores concentrações. Em pH neutro, os vanadatos (HVO_4^{2-} e $H_2VO_4^-$) sofrem reações de condensação e há a formação de oligômeros ou polioxovanadatos, como os dímeros $[H_2V_2O_6]^{2-}/[H_2V_2O_7]^{3-}$, tetrâmero $[V_4O_{12}]^{4-}$, pentâmero $[V_5O_{15}]^{5-}$ e assim sucessivamente, conforme ilustrado na Figura 5.^{110,111} Entre os polioxovanadatos mais notáveis, estão os decavanadatos $[H_nV_{10}O_{28}]^{(6-n)-}$.

Todos esses ânions de V^V são incolores, entretanto, à medida que o meio é acidificado, os polioxovanadatos são protonados, adquirindo uma característica catiônica.¹¹⁰ A solução formada por espécies catiônicas pode apresentar coloração laranja/avermelhada característica das espécies de decavanadatos, e quanto maior forem as unidades poliméricas de vanádio, mais intensa é a coloração da solução.⁸⁵ Além disso, quanto mais ácido o meio se encontra, há um aumento da concentração de um precipitado com

fórmula química $V_2O_5 \cdot nH_2O$. Esse precipitado é rapidamente dissolvido quando o pH se aproxima de 0 e, observa-se uma mudança da coloração da solução de laranja para amarelo, a qual é característica aos íons $V^{VO}_2^+$ gerados a partir da dissolução do precipitado.¹¹⁰

Fica evidente que a especiação de vanádio é fundamental para a compreensão dos mecanismos de entrada desses compostos nas células, assim como, pelos processos de absorção, biotransformação, transporte e eliminação, que são essenciais para a compreensão da farmacocinética dos fármacos.¹¹¹

4.2. Farmacocinética dos compostos de vanádio em meio biológico

Os compostos de vanádio são administrados em ensaios clínicos ou em animais através de duas principais vias, a oral (mais comum) e a intravenosa. Nessas duas formas, os compostos são expostos a ambientes químicos diferentes e podem sofrer biotransformações distintas.¹¹² Os compostos quando administrados pela via oral são absorvidos no trato gastrointestinal (GI), posteriormente eles são transportados via proteínas para a corrente sanguínea, em seguida, são distribuídos nos tecidos, e, finalmente, são captados pelas células. Já os compostos quando administrados intravenosamente, vão direto para a corrente sanguínea.^{56,44}

Durante a etapa de absorção no estômago, os compostos de vanádio estão em meio ácido, e dependendo do NOX no qual o metal se encontra, há a formação de espécies estáveis de vanádio, conforme a dinâmica de especiação descrita anteriormente.⁴⁴ Ademais, as reações de complexação e de substituição de ligantes pelas substâncias geradas do catabolismo inicial dos alimentos podem ocorrer durante

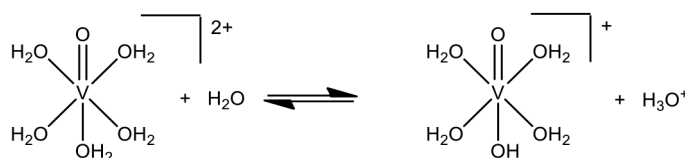


Figura 4. Equação química da dinâmica reacional de hidrólise da espécie $[VO(H_2O)_5]^{2+}$ para formação de espécie $[VO(H_2O)_4(OH)]^+$ em meio aquoso

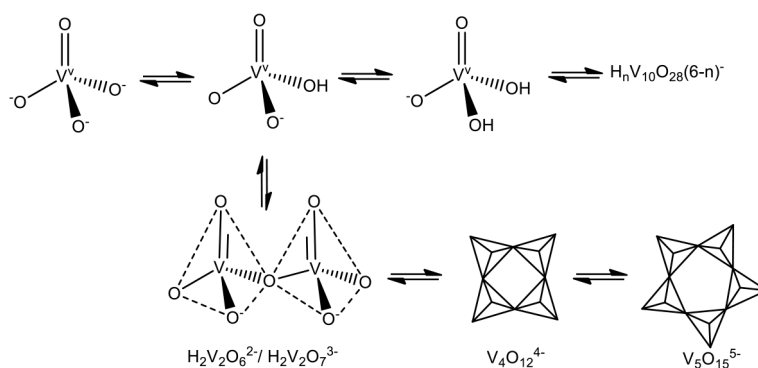


Figura 5. Esquema representativo de reação da formação dos oligômeros de vanadatos em meio aquoso, com destaque para o dímero $[H_2V_2O_6]^{2-}/[H_2V_2O_7]^{3-}$, tetrâmero $[V_4O_{12}]^{4-}$ e pentâmero $[V_5O_{15}]^{5-}$. Fonte: Adaptado de Rehder, 2008⁸⁵

a etapa de absorção. Durante os ensaios clínicos de fase 1 com o complexo BEOV, concluiu-se que a presença dessas substâncias, que são em sua maioria ftalatos e citratos, influenciava na quantidade de vanádio absorvida pelo organismo.² Nesse estudo verificou-se que o BEOV apresentou taxa de absorção cerca de 3 vezes maior que os sais de vanádio como $V^{IV}OSO_4$, e quando foi administrado em jejum, essa taxa foi cerca de 13 vezes maior.³

Em detrimento da presença de diversas substâncias oriundas dos alimentos no GI, o vanádio pode sofrer processos redox e de substituição dos ligantes, e, ao final desse processo metabólico, o metal se encontra majoritariamente complexado a citratos ($[V(cit)]$ ou $[V(cit)_2]$), carboidratos ou ftalatos. Uma pequena porcentagem se encontra na forma de ortovanadato, $[H_2VO_4]^-$, os quais são facilmente absorvidos e liberados na corrente sanguínea.¹¹³ Caso a administração seja em jejum, os compostos passam por diversas reações que produzem como metabólitos finais ortovanadatos e polioxovanadatos de baixa massa, os quais também são absorvidos e liberados na corrente sanguínea. Por outro lado, alguns ligantes promovem maior estabilidade aos complexos e aumentam a absorção e biodisponibilidade desses, permitindo assim, que sejam administrados em doses menores, evitando eventuais desconfortos gastrointestinais que eram causados pela administração dos sais de vanádio em altas doses.¹¹⁴

A utilização de ligantes orgânicos com o objetivo de aumentar a absorção e biodisponibilidade dos complexos de vanádio é a estratégia mais utilizada no desenvolvimento de complexos de vanádio com atividade anti-hiperglicemiante e/ou antidiabética. Aliada a essa estratégia, o uso de cápsulas de gelatina e de revestimento entérico podem contribuir para um aumento da taxa de absorção quando comparados às formas clássicas de aplicação em solução aquosa ou em soro fisiológico.¹¹⁵

Os compostos de vanádio são transportados via proteínas na corrente sanguínea e distribuídos para os tecidos-alvo, sendo o osso, renal e por fim, hepático, a ordem decrescente de absorção nesses tecidos. Esse transporte é realizado majoritariamente pela transferrina livre de ferro (apoTf).⁴⁴ O vanádio se liga a apoTf no sítio de Fe^{III} , e dependendo do estado de oxidação, essa ligação pode ser mais forte ou mais fraca.¹ Essa ligação pode assumir uma conformação fechada ou aberta, sendo a fechada mais estável, pois os íons de vanádio se ligam a apoTf através de resíduos de ácido aspártico (Asp), histidina (His) ou tirosina (Tyr). Por outro lado, na conformação aberta, a coordenação do metal à transferrina (Tf, nesse caso o Fe^{III} está presente na estrutura) ocorre através do sítio imidazólico (Figura 6).⁶⁷

A interação do vanádio com a transferrina é bem discutida na literatura, e estima-se que 30 a 70 % da quantidade de vanádio administrado em animais ou humanos seja transportado por essa proteína.¹¹⁶ Entretanto, existem outras proteínas capazes de transportar as espécies de vanádio, como a albumina, a hemoglobina, e a imunoglobulina, além de outros compostos de baixa massa molecular presentes no plasma sanguíneo, como os lactatos, citratos, fosfatos e oxalatos.^{117,118}

Após o transporte para os tecidos-alvo, esses compostos são captados e adentram nas células, e esse processo pode ocorrer por três vias distintas: (a) canais iônicos de sulfato e fosfato, (b) difusão através das proteínas MCT1 (transportador 1 de monocarboxilato), OCTD (transportador aniônico orgânico 1) e DMT1 (transportadora de metal divalente 1) e (c) via receptores de transferrina, conforme esquema ilustrativo representado na Figura 7. Vale salientar que essas formas de captação celular são comumente para espécies de V^V , V^{IV} e V^{III} , respectivamente.⁴⁴

Uma vez no meio intracelular, a atividade antidiabética do vanádio pode ser explicada através de diversos

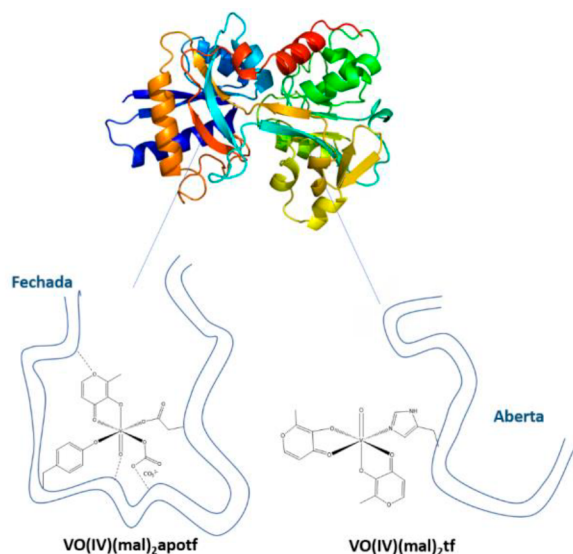


Figura 6. Representação das formas de interação dos compostos de vanádio com a transferrina através das conformações aberta e fechada. Fonte: Adaptado da referência 67

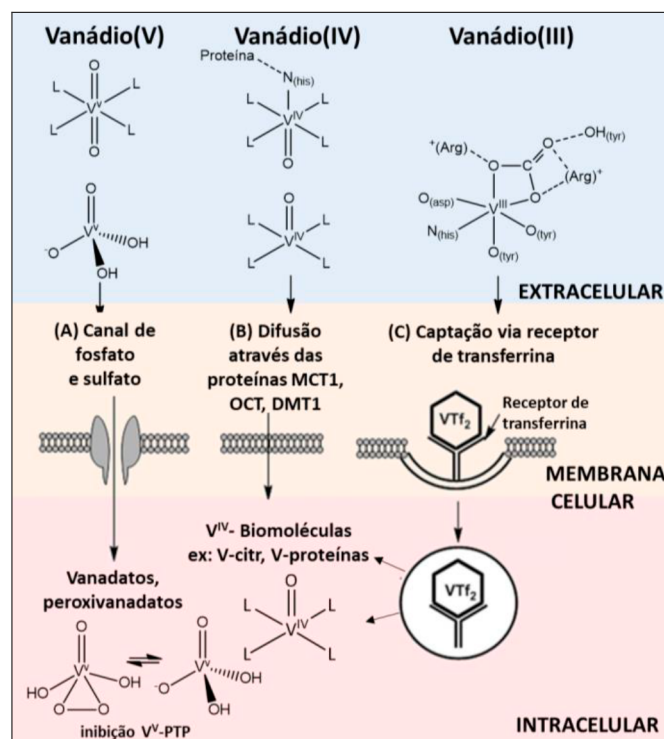


Figura 7. Esquema de processos de captação dos compostos de vanádio pelas células: (a) pelos canais de ânions celulares sulfato e fosfato, (b) difusão através das proteínas MCT1 (transportador 1 de monocarboxilato), OCTD (transportador aniônico orgânico 1) e DMT1 (transportadora de metal divalente 1) e (c) via receptores de transferrina. Fonte: Adaptada das referências 119 e 44

mecanismos, especialmente, através da inativação de proteínas fosfatases de maneira reversível ou irreversível, que aumentam a captação da glicose, cujos mecanismos serão aprofundados na próxima sessão.^{44,106} E por fim, após serem absorvidos, distribuídos e biotransformados, a excreção dos compostos de vanádio ocorre pelas fezes, e como via secundária, pela urina.⁴⁴

5. Mecanismos dos Compostos de Vanádio no DM

A atividade biológica da ampla gama de compostos de vanádio está relacionada com a afinidade desse metal por diversas proteínas. Esses compostos estimulam e/ou inibem proteínas importantes que atuam na manutenção do metabolismo glicídico, como as ATPase (adenosinatrifosfatases), PTPase (proteína tirosina fosfatase) e PTKase (proteína tirosina quinase).^{120,121} Dentre essas proteínas, as fosfatases e quinases são as que recebem destaque para explicar o mecanismo de ação desses compostos, pois, ambas são responsáveis por catalisar as vias de sinalização intracelular, pela adição ou remoção de grupo fosfato e possuem notória importância na regulação de processos biológicos a nível celular.^{12,44}

O primeiro relato da interação entre vanádio-proteínas foi descrito por Cantley e colaboradores (1977), os quais descobriram que os vanadatos inibiam a ação da Na⁺-K⁺-ATPase em ensaios *in vitro*.^{122,123} Anos após a descoberta dessa

importante interação, constatou-se que alguns dos efeitos terapêuticos exercidos por esses compostos, como atividade antitumoral, antifúngica, antibacteriana e antidiabética são decorrentes da inibição de diversas enzimas, das quais destacam-se: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, lipoproteína lipase, tirosina fosfatase, ribonuclease, fosfodiesterase, glicose-6-fosfato desidrogenase, glicogênio sintase, adenilato ciclase e citocromo oxidase, assim como, decorrentes da estimulação de outras proteínas como a Na⁺-K⁺-ATPase, H⁺/K⁺-ATPase, miosina ATPase, dineína, adenilato quinase, fosfofrutocinase e colina esterase.^{16,122-124}

Para exemplificar a razão da alta afinidade do vanádio por diversas proteínas, na Figura 8(a) são apresentadas as estruturas químicas do vanadato e fosfato. Ambos possuem geometria tetraédrica, mesma distribuição de carga, volumes semelhantes em sua estrutura de 125 Å³ e 102 Å³ e valores de constantes de equilíbrio (pKa) 8,2 e 7,2, respectivamente. Devido à essas similaridades, os vanadatos competem com os sítios comumente ocupados pelos fosfatos, sendo considerado um inibidor reversível e competitivo entre os grupos fosfatos.^{1,124}

As proteínas tirosina quinase (PTK) e fosfatase (PTP) são essenciais para explicar o mecanismo de ação anti-hiperglicemiante do vanádio. Essas proteínas atuam diretamente na via de sinalização da insulina, que, corresponde a um mecanismo complexo de fosforilação e defosforilação de proteínas-chave que regulam o metabolismo glicídico, lipídico e proteico.¹²⁵

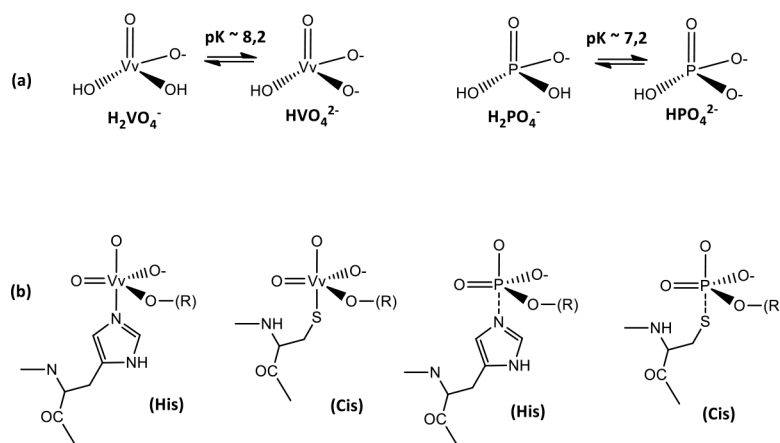


Figura 8. (a) Representações das estruturas químicas do vanadato e fosfato (a) livres e (b) ligados aos sítios ativos das proteínas como os aminoácidos histidina (His) e cistina (Cis). Fonte: Adaptado de Pessoa, Etcheverry e Gambino, 2015¹

A ligação do hormônio ao receptor produz uma auto fosforilação em resíduos de tirosina do próprio receptor de insulina (IR). Este processo conduz a transdução do sinal hormonal que envolve a ativação de diferentes proteínas adaptadoras, dentre elas o substrato do receptor de insulina (IRS), uma proteína adaptadora que é responsável por estimular etapas subsequentes da sinalização insulínica, produzindo a ação hormonal. De modo contrário, a desfosforilação do receptor de insulina (IR) é essencial para inibir a transdução do sinal hormonal. Diferentes proteínas tirosina fosfatases, dentre elas a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP 1B) atua na fosforilação inibitória causando *feedback* negativo na sinalização insulínica e podem provocar resistência à insulina. A atividade dessas enzimas parece ser constitutiva, o que sugere um caráter transiente da ativação do IR e IRS.^{125,126} Experimentos com animais que não expressam a PTP 1B mostram aumentam da sensibilidade à insulina, o que sugere a participação desta fosfatase na instalação e manutenção da resistência à insulina em paciente diabético.¹²⁷ Logo, mecanismos que possam reduzir a atividade desta fosfatase são estratégias terapêuticas promissoras para o tratamento do DM, a exemplo dos compostos a base de vanádio.¹²²

O vanádio e seus compostos, como o ortovanadato, metavanadato e compostos de coordenação, estimulam a captação da glicose, pois são potentes inibidores reversíveis da PTP.^{14,75} Alguns estudos com difratometria de raios-X demonstraram a formação de um estado mimético instável pentacoordenado, com geometria bipirâmide trigonal entre V^{V} -PTP durante a cascata de sinalização da insulina, conforme ilustrado na Figura 8(b), sendo a ligação V-proteína mais estável que os derivados fosfatos, conforme ilustrado na Figura 8(b).¹²⁸⁻¹³⁰

Na Figura 9 é apresentado um esquema representativo do possível mecanismo de ação vanádio a partir da inibição de proteínas tirosina fosfatases (PTP 1B), resultando em uma estimulação indireta de fosforilação da tirosina, e conseqüentemente, na ativação de uma família de substratos do receptor de insulina (IRS).¹³¹ Logo em

seguida, uma cascata de reações sinalizadas por proteínas transmitem o sinal do receptor em direção à translocação de vesículas contendo transportadores de glicose (GLUT4) do meio intracelular para a membrana plasmática. No fim desse processo ocorrem reações de glicólise, síntese de glicogênio e de proteínas, e observa-se uma redução da hiperglicemia em indivíduos diabéticos.^{125,10} De acordo com esse mecanismo, fica evidente que vanádio atua de modo semelhante à insulina, e por essa razão, esses compostos foram conhecidos como insulinomiméticos.¹³²

Ademais, alguns estudos demonstram que compostos como $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, NaVO_3 e BMOV exercem potentes efeitos miméticos de insulina a partir da ativação direta do IR em células de adipócitos e através da ativação de substratos como IRS-1, Akt e glicogênio sintase quinase-3. Quando esses substratos são ativados, a produção de transportador de glicose (GLUT-4) é estimulada no plasma de células 3T3-L1 de adipócitos de ratos, aumentando assim, a captação da glicose e a normalização do perfil glicídico e lipêmico.^{133,134}

Embora os mecanismos de ação do vanádio no DM não estejam completamente elucidados, a abordagem mais aceita pela comunidade científica é através da inibição das PTPases conforme representado na Figura 9.¹⁰ Outros estudos em andamento, sugerem que o vanádio também estimula diferentes quinases como PI3K e PDK, através da via AMPK da cascata de sinalização da insulina.⁴⁴ Por exemplo, Zhao e colaboradores (2013) descobriram que o complexo $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ foi eficaz na regulação dos níveis de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) em células β pancreáticas de adipócitos. Em outras palavras, quando esses receptores são regulados, a via AMPK é ativada na cascata de sinalização da insulina, e conseqüentemente, ocorre uma estimulação da expressão da adiponectina.^{135,136} Uma vez que a família da PPAR expressa papel importante na regulação do metabolismo glicídico, lipídico e inflamatório, a atividade biológica de compostos de vanádio também está relacionada com uma melhora no perfil lipídico dos pacientes.¹³⁷ Vários estudos demonstram que o tratamento de roedores com

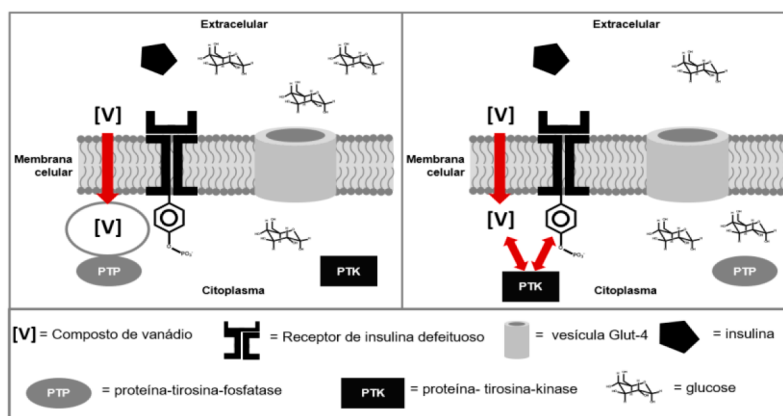


Figura 9. Esquema representativo da inibição da proteína tirosina fosfatase (PTP) pelos compostos de vanádio, que resulta indiretamente na ativação da proteína tirosina quinase (PTK) através da fosforilação do receptor de insulina (IR) e consequentemente, translocação do GLUT-4 para a membrana celular e maior captação de glicose do meio extracelular para o meio intracelular. Fonte: adaptado de Rehder, 2003¹⁰

compostos de coordenação de vanádio além de diminuir os níveis de hiperglicemia, também atenuam os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos no fígado, e, portanto, esses compostos também possuem potenciais efeitos hipolipidêmicos.¹³⁸

Os compostos de vanádio também exercem efeitos protetores em células, ou seja, melhoram a dinâmica antioxidante.^{79,139} Por exemplo, os dipicolinatos de oxidovanádio(III, IV e V) e derivados apresentaram aumento na atividade antioxidante em células hepáticas humanas e de ratos induzidos com STZ, além de atenuar o estresse oxidativo em sistemas *in vitro*.¹⁴⁰

Além dos efeitos biológicos supracitados, os compostos de vanádio também estimulam a síntese do glicogênio hepático, translocação e expressão do transportador de glicose isoforma 4 (GLUT4), inibem a lipólise e a produção hepática de glicose através da neoglicogênese.^{16,141,142} Todos esses mecanismos contribuem para a compreensão da atividade antidiabética e/ou anti-hiperglicemiante desempenhada por esses compostos.

6. Design de Novos Complexos de Vanádio com Potencial Efeito Antidiabético e Toxicidade Reduzida

As principais características de um candidato a fármaco antidiabético incluem estabilidade termodinâmica, biodisponibilidade oral e facilidade para atravessar a membrana plasmática. Para alcançar tais características, a relação entre estrutura e atividade no design de novos compostos tem notória importância, visto que, estratégias sintéticas podem ser utilizadas para potencializar a atividade antidiabética desses compostos.^{143,144}

Os compostos de coordenação de vanádio podem existir em diversas formas e os ensaios de especiação em solução aquosa mostram que as espécies de vanádio variam conforme o pH e meio no qual se encontram.^{145,146} Por essa razão, alterações na polaridade do meio e na escolha dos ligantes

são estratégias utilizadas para modular a biodisponibilidade e farmacocinética desses compostos, pois, alteram o equilíbrio entre hidrofobicidade e lipofobicidade. Nesse sentido, os ligantes são previamente selecionados como uma estratégia eficaz para modular o potencial redox, transferência de carga e estereoquímica do complexo. Por exemplo, ligantes mais polares tendem a formar ligações de hidrogênio com o vanadato e com o meio aquoso, que podem influenciar na estabilidade termodinâmica de um determinado composto. Já os compostos que possuem pH neutro são menos susceptíveis de sofrerem reações de hidrólise ou oxidação em meio intracelular, e consequentemente, possuem elevada probabilidade de serem aplicados como fármacos.¹⁴⁵

Compostos de coordenação de vanádio contendo ligantes quelatos têm sido muito utilizados como estratégia para aumentar a estabilidade do complexo. Por exemplo, os compostos de coordenação BMOV, BEOV, [VO(malt)₂] e [VO(acac)₂] apresentaram menor toxicidade e maior captação de glicose em comparação com sais de vanádio.^{86,90,147,148} Do mesmo modo, a utilização do ligante quelato (com potencial de ionóforo) para sintetizar o complexo bis((5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-il) metilbenzoato) oxidovanádio(IV), apresentou redução de metade da DL₅₀ via oral em comparação com o BMOV, o que acarretou na diminuição de 1000 vezes da dose utilizada em ensaios humanos.¹⁴⁸

Uma outra classe de compostos com potencial inibidor das PTPase são os dipicolinatos de oxidovanádio(V) e derivados.⁸⁶ A relação estrutura-atividade entre esses dipicolinatos com diferentes números de oxidação metal (III, IV e V) foram extensivamente explorados por Willsky, Crans e colaboradores.^{86,140} O complexo dipicolinato de oxidovanádio(V), [V(V)dipic], exibiu uma melhor permeabilidade na membrana plasmática em comparação aos seus análogos [V(III)dipic] e [V(IV)dipic], cujas estruturas estão ilustradas na Figura 10. A existência de pares iônicos na estrutura do [V(V)dipic] corroborou para o aumento de cerca de 16 vezes da absorção celular em relação aos seus derivados. Ademais, alguns derivados de dipicolinatos como [V(IV)dipic-Cl] e [V(V)dipic-Cl]

reduziram significativamente a produção de malonaldeído (MDA) e aumentaram a atividade de enzimas antioxidantes em ensaios com animais, todavia, a substituição no anel aromático com adição de grupos amino e hidróxidos, reduziu a eficácia antidiabética desses compostos.¹⁴⁰ A partir desses estudos, observa-se que a estabilidade em solução aquosa e a habilidade desses compostos de exercerem reações redox no meio intracelular foram responsáveis pelo aumento da produção de insulina e maior captação de glicose.¹⁴⁹

A utilização de ligantes com atividade antioxidante coordenados ao metal vanádio também é uma estratégia comumente explorada pelos pesquisadores na síntese de complexos com menor toxicidade, a exemplo do composto BQOV, cuja estrutura está representada na Tabela 1. O BQOV representa um complexo binuclear de vanádio coordenado a duas moléculas de quercetina.⁶⁴ A quercetina é um flavonoide natural que além de possuir elevada atividade antioxidante, também possui propriedade antidiabética. Esse complexo conjugado demonstrou ação anti-hiperglicemiante, atenuou a produção de ERO, e aumentou a expressão enzimática de superóxido dismutase (SOD) e CAT (catalase) de ratos *Wistar* diabéticos induzidos com STZ. Essas enzimas são associadas à defesa antioxidante, o que sugere que a utilização de ligantes com potencial antioxidante diminui o caráter pró-oxidante do vanádio (conhecido como a principal causa dos efeitos colaterais causado por esses compostos) e consequentemente, atenua os seus efeitos tóxicos.¹⁵⁰

Algumas patentes nacionais relacionadas ao tema propõem o uso de complexos de vanádio(IV) com ligantes podantes ionóforos.^{151,152} Esses complexos apresentaram redução de glicemia plasmática em níveis comparáveis à insulina, aumento na síntese de glicogênio, atenuação da dislipidemia diabética e redução do estresse oxidativo. Dentre essas patentes, destaca-se que o complexo de oxidovanádio(IV)-diamina apresentou efeito protetor ao sistema reprodutor masculino através da redução na atrofia testicular, portanto, observa-se que além de atuar no metabolismo da glicose, os compostos de vanádio são capazes de atenuar os efeitos colaterais e comorbidades provocados pelo diabetes.¹⁵³

Apesar do longo progresso realizado por grupos de pesquisa sobre os benefícios dos compostos de vanádio no tratamento do DM, refletido no vasto número de artigos que afirmam a potencial atividade do sulfato de oxidovanádio(IV) no controle de glicemia *in vivo*, esse

composto ainda não foi aprovado para uso clínico no DM pelas agências regulamentadoras como a FDA (*Food and Drug Administration*) ou ANVISA (Agência de Vigilância Sanitária). Atualmente, esse sal de vanádio é utilizado como um aditivo/suplemento alimentar e encontra-se disponível para a compra em lojas de suplementação para atletas. A venda desse composto como um suplemento alimentar abre brechas na legislação do mercado farmacêutico, e parece ser o caminho mais viável até que mais estudos sejam realizados para comprovar a eficácia farmacológica desse.⁵ No centro desse impasse, vale salientar o que o desinteresse em pesquisar compostos de vanádio para o tratamento do diabetes por parte das grandes companhias farmacêuticas é uma factível realidade. As grandes indústrias farmacêuticas defendem o argumento que um fármaco tão eficiente e economicamente viável como a insulina nunca seria substituído por um composto de vanádio. Por outro lado, os pesquisadores defendem a utilização do composto como uma alternativa terapêutica, através de resultados científicos, tanto para o DM1 ou em conjunto com outros hipoglicêmicos orais para o tratamento da DM2.¹⁵⁴ Acreditamos que, em breve, ter-se-á a aprovação de um composto de vanádio como alternativa terapêutica para o DM, e que o esforço contínuo dos pesquisadores na síntese de novos compostos com alta atividade e redução dos efeitos adversos é o combustível que alimenta a chama da “esperança”, que metaforicamente conhecemos como ciência.

Em suma, ter o conhecimento das estratégias para “redesenhar e redescobrir” novos compostos de vanádio são fundamentais para potencializar a atividade antidiabética e diminuir a toxicidade desses compostos. Podem-se destacar (i) o uso de compostos de coordenação de oxidovanádio(IV) e (V), visto que são os estados de oxidação comumente encontrados em meio biológico, (ii) a utilização de ligantes quelantes e/ou ionóforos coordenados ao vanádio para aumentar a estabilidade, biodisponibilidade, absorção e transporte celular; (iii) a utilização de ligantes com propriedades antioxidantes coordenados ao vanádio, visto que estudos sugerem que tais ligantes atenuam o caráter pró-oxidante do vanádio, e consequentemente, reduzem os efeitos adversos desses complexos e por fim, (iv) a utilização de compostos que possuam pH neutro, uma vez que são menos susceptíveis à reações de hidrólise e formação de oligômeros de vanadato em meio aquoso.

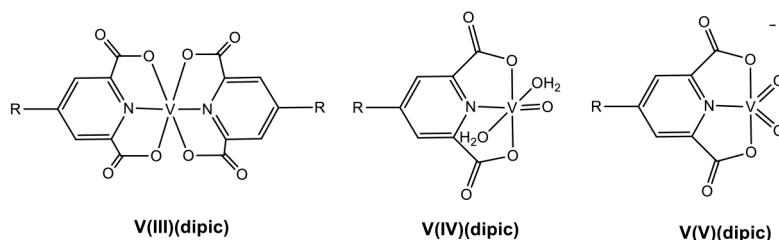


Figura 10. Estruturas químicas dos derivados de complexos dipicolinato de oxidovanádio(III, IV e V), abreviados por [V(III)dipic], [V(IV)dipic] e [V(V)dipic,-] respectivamente

Para concluir, espera-se que esta revisão dê um impulso aos leitores para embarcar no desenvolvimento de novos compostos de coordenação de vanádio com atividade antidiabética.

7. Considerações Finais

Com base em todo o referencial teórico levantado acerca dos compostos de vanádio desde a descoberta de sua ação antidiabética em 1899, até a atualidade, a comunidade científica depara-se com vasto material bibliográfico comprobatório que pode viabilizar o *design* de fármacos à base de vanádio menos tóxicos e mais eficientes, os quais devem ser influenciados por estratégias sintéticas bem sucedidas de diversos artigos e patentes sobre o tema que foram reunidas nessa revisão. Por fim, devido às amplas aplicações desses compostos na Química bioinorgânica e de materiais, espera-se que a química do vanádio ateste um crescimento adicional no futuro, em especial como uma alternativa farmacêutica para o DM e suas comorbidades.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Pós-Graduação e Iniciação Científica. O presente trabalho foi realizado com apoio da CAPES – Código de financiamento 001.

Referências Bibliográficas

- Pessoa, J. C.; Etcheverry, S.; Gambino, D.; Vanadium compounds in medicine. *Coordination Chemical Reviews* **2015**, 301–302, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Thompson, K. H.; Orvig, C.; Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, 100, 1925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Thompson, K. H.; Lichter, J.; LeBel, C.; Scaife, M. C.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2009**, 103, 554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Aureliano, M.; Crans, D. C.; Decavanadate (V10O286-) and oxovanadates: Oxometalates with many biological activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2009**, 103, 536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Crans, D. C.; Henry, L.; Cardiff, G.; Posner, B. I.; Developing Vanadium as an Antidiabetic or Anticancer Drug : A Clinical and Historical Perspective. *Metal Ions in Life Science* **2019**, 19, 203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Tolman, E. L.; Barris, E.; Burns, M.; Pansini, A.; Pmtidge, R.; Effects of vanadium on glucose metabolism *in vitro*. *Life Science* **1979**, 32, 191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Goldfine, A. B.; Patti, M. E.; Zuberi, L.; Goldstein, B. J.; LeBlanc, R.; Landaker E. J.; Jiang, Z. Y.; Willsky G. R.; Kahn, C. R.; Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: *In vivo* and *in vitro* studies. *Metabolism: Clinical and Experimental* **2000**, 1, 400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wang, J.; Yuen, V. G.; McNeill, J. H.; Effect of vanadium on insulin and leptin in Zucker diabetic fatty rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2001**, 218, 93. [[CrossRef](#)]
- Liu, Y.; Xu, J.; Guo, Y.; Xue, Y.; Wang, J.; Xue, C.; Ameliorative effect of vanadyl(IV)-ascorbate complex on high-fat high-sucrose diet-induced hyperglycemia, insulin resistance, and oxidative stress in mice. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* **2015**, 32, 155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rehder, D.; Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorganic Chemistry Communications* **2003**, 6, 604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bevan, A. P.; Burgess, J. W.; Yale, J. F.; Drake, P. G.; Lachance, D.; Baquiran, G.; Shaver, A.; Posner, B. I.; *In vivo* insulin mimetic effects of V compounds: role for tissue targeting in determining potency. *The American Journal of Physiology*. **1995**, 268, 60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Treviño, S.; Diaz, A.; Vanadium and insulin: Partners in metabolic regulation. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, 208, 111094. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Degani, H.; Gochin, M.; Karlish, S. J.; Shechter, Y.; Electron paramagnetic resonance studies and insulin-like effects of vanadium in rat adipocytes. *Biochemistry* **1981**, 20, 5795. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fantus, I. G.; Kadota, S.; Deragon, G.; Foster, B.; Posner, B. I.; Pervanadate [peroxide(s) of vanadate] mimics insulin action in rat adipocytes via activation of the insulin receptor tyrosine kinase. *Biochemistry* **1989**, 28, 8864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Clark, A. S.; Fagan, J. M.; Mitch, W. E.; Selectivity of the insulin-like actions of vanadate on glucose and protein metabolism in skeletal muscle. *The Biochemical Journal* **1985**, 232, 273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chasteen, N. D.; The biochemistry of vanadium. *Structure and Bonding* **1983**, 53, 105. [[CrossRef](#)]
- Rehder, D.; The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Inorganica Chimica Acta* **2020**, 504, 119445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Scior, T.; Guevara-Garcia, A.; Bernard, P.; Do, Q-T.; Domeyer, D.; Laufer, S.; Are Vanadium Compounds Drugable? Structures and Effects of Antidiabetic Vanadium Compounds: A Critical Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Guariguata, L.; Whiting, D. R.; Hambleton, I.; Beagley, J.; Linnenkamp, U.; Shaw, J. E.; Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2014**, 103, 137. [[CrossRef](#)]
- International Diabetes Federation; *IDF Diabetes Atlas, 9th ed.* Brussels, Belgium: 2019. [[Link](#)]
- Saeedi, P.; Petersohn, I.; Salpea, P.; Malanda, B.; Karuranga, S.; Unwin, N.; Colagiuri, S.; Guariguata, L.; Motala, A. A.; Ogurtsova, K.; Shaw, J. E.; Bright, D.; Williams, R.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2019**, 157, 107843. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Santos, J. P.; Vieira, L. M. C.; Pionorio, M. E. S.; Silva, I. P.; Diabetes *mellitus* in Brazil: risk factors, classification and complications. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports* **2019**, *3*, 744. [[CrossRef](#)]
23. Deshpande, A. D.; Harris-Hayes M.; Schootman, M.; Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical Therapy* **2008**, *88*, 1254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Babiloni, P. D.; Santos, M. P.; Aiko, G. M.; Reis, S. R. L.; Latorraca, M. Q.; Silva, V. C.; Dalloglio, E. L.; Júnior, P. T. S.; Lopes, C. F.; Baviera, A. M.; Kawashita, N. H.; Mechanism of anti-hyperglycemic action of *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae): Investigation in peripheral tissues. *Journal of Ethnopharmacology* **2010**, *131*, 135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Barbosa, H. M.; Amaral, D.; Nunes, J.; Machado, D. C.; Araújo, T. A. S.; Albuquerque, U. P.; Almeida, J. R. G. S.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Gomes, D. A.; Lira, E. C.; Spondias tuberosa inner bark extract exert antidiabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* **2018**, *227*, 248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Fathallah, A. M.; Chiang, M.; Mishra, A.; Kumar, S.; Xue, L.; Middaugh, C. R.; Balu-Iye, S. V.; The Effect of Small Oligomeric Protein Aggregates on the Immunogenicity of Intravenous and Subcutaneous Administered Antibodies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, *104*, 3691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Kuo, T.; Mcqueen, A.; Chen, T. C.; Wang, J. C.; Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **2015**, *872*, 99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Pagkalos, E. M.; Combinations of insulin and oral hypoglycemic agents in diabetes *mellitus* type 2. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2011**, *93*, 100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Struthers, A. D.; Morris, A. D.; Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes *mellitus*: a new way of reducing cardiac deaths. *Viewpoint* **2002**, *359*, 1430. [[CrossRef](#)]
30. Basha, B.; Samuel, S. M.; Triggle, C. R.; Ding, H.; Endothelial dysfunction in diabetes *mellitus*: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Experimental Diabetes Research* **2012**, *2*, 481840. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Zlobine, I.; Gopal, K.; Ussher, J. R.; Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta* **2016**, *1861*, 1555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Rahman, S.; Rahman, T.; Ismail, A. A.; Rashid, A. R.; Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity & Metabolism* **2007**, *9*, 767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Huseini, H. F.; Kianbakht, S.; Hajiaghaee, R.; Dabaghian, F. H.; Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Medica* **2012**, *78*, 311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kianbakht, S.; Dabaghian, F. H.; Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: A randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine* **2013**, *21*, 441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Associação Americana de Diabetes (ADA); Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* **2017**, *40*, S11. [[CrossRef](#)]
36. Ilercil, A.; Devereux, R. B.; Roman, M. J.; Paranicas, M.; O'Grady, M. J.; Welty, T. K.; Robbins, D. C.; Fabsitz, R. R.; Howard, B. V.; Lee, E. T.; Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: the Strong Heart Study. *American Heart Journal* **2001**, *141*, 992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Eguchi, K.; Boden-Albala, B.; Jin, Z.; Rundek, T.; Sacco, R. L.; Homma, S.; Di Tullio, M. R.; Association Between Diabetes *Mellitus* and Left Ventricular Hypertrophy in a Multi-Ethnic. *The American Journal of Cardiology* **2008**, *15*, 1787. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Forouhi, N. G.; Wareham, N. J.; Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* **2014**, *42*, 698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Organização Mundial da Saúde; *Classification of diabetes mellitus*. Genebra. 2019. [[Link](#)]
40. Naderi, R.; Mohaddes, G.; Mohammadi, M.; Alihemmati, A.; Khamaneh, A.; Ghyasi, R.; Ghaznavi, R.; The Effect of Garlic and Voluntary Exercise on Cardiac Angiogenesis in Diabetes: The Role of MiR-126 and MiR-210. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **2019**, *112*, 154. [[CrossRef](#)]
41. Bösenberg, L. H.; Van Zyl, D. G.; The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa* **2008**, *13*, 80. [[CrossRef](#)]
42. Nguyen, D. V.; Shaw, L. C.; Grant, M. B.; Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* **2013**, *3*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Malviya, N.; Jain, S.; Malviya, S. Antidiabetic potential of medicinal plants. *Acta Poloniae Pharmaceutica* **2010**, *67*, 113. [[PubMed](#)] [[Link](#)]
44. Treviño, S.; Díaz, A.; Sánchez-Lara, E.; Sanchez-Gaytan, B. L.; Perez-Aguilar, J. M.; González-Vergara, E.; Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes *Mellitus*. *Biological Trace Elemental Research* **2019**, *188*, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Al-awar, A.; Kupai, K.; Veszelka, M.; Szűcs, G.; Attieh, Z.; Murlasits, Z.; Török, S.; Pósa, A.; Varga, C.; Experimental Diabetes *Mellitus* in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research* **2016**, *2016*, 9051426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Brito-Casillas, Y.; Melián, C.; Wägner, A. M.; Study of the pathogenesis and treatment of diabetes *mellitus* through animal models. *Endocrinología y Nutrición* **2016**, *63*, 345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Jolival, C. G.; Frizzi, K. E.; Guernsey, L.; Marquez, A.; Ochoa, J.; Rodriguez, M.; Calcutt, N. A.; Peripheral Neuropathy in Mouse Models of Diabetes. *Current Protocols in Mouse Biology* **2016**, *6*, 223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Anderson, M. S.; Bluestone, J. A.; The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Annual Review of Immunology* **2005**, *23*, 447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Lally, F. J.; Ratcliff, H.; Bone, A. J.; Apoptosis and disease progression in the spontaneously diabetic BB/S rat. *Diabetologia* **2001**, *44*, 320. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Acharjee, S.; Ghosh, B.; Al-Dhubiab, B. E.; Nair, A. B.; Understanding Type 1 Diabetes: Etiology and Models. *Canadian Journal of Diabetes* **2013**, *37*, 269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

51. Akash, M. S.; Rehman, K.; Chen, S.; Goto-Kakizaki rats: its suitability as non-obese diabetic animal model for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews* **2013**, *9*, 387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Giroix, M. H.; Saulnier, C.; Portha, B.; Decreased pancreatic islet response to L-leucine in the spontaneously diabetic GK rat: enzymatic, metabolic and secretory data. *Diabetologia* **1999**, *42*, 965. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lenzen, S.; The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* **2008**, *51*, 216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Ighodaro, O. M.; Adeosun, A. M.; Akinloye, O. A.; Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas)* **2017**, *53*, 365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Goyal, S. N.; Reddy, N. M.; Patil, K. R.; Nakhate, K. T.; Ojha, S.; Patil, C. R.; Agrawal, Y. O.; Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chemical-Biological Interactions* **2016**, *244*, 49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Peixoto, E. M. A.; Vanádio. *Química Nova na Escola* **2006**, *24*. [[Link](#)]
57. Kanamori, K.; Tsuge, K.; Inorganic Chemistry of Vanadium. In: Michibata H. E. (Ed.), *Vanadium: Biochemical and Molecular Biological Approaches*, Springer: Dordrecht, 2012. [[Link](#)]
58. Thompson, K. H.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; Vanadium Compounds as Insulin Mimics. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 2561. [[CrossRef](#)]
59. Sakurai, H.; A new concept: the use of vanadium complexes in the treatment of diabetes mellitus. *The Chemical Record* **2002**, *2*, 237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Heyliger, C. E.; Tahiliani, A. G.; McNeill, J. H.; Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* **1985**, *227*, 1474. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Pederson, R. A.; Ramanadham, S.; Buchan, A. M. J.; McNeill, J. H.; Long-Term Effects of Vanadyl Treatment on Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats. *Diabetes* **1989**, *38*, 1390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Melchior, M.; Rettig, S. J.; Liboiron, B. D.; Thompson, K. H.; Yuen, V. G.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; Insulin-enhancing vanadium(III) complexes. *Inorganic Chemistry* **2001**, *40*, 4686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Zhang, D. W.; Fu, M.; Gao, S. H.; Liu, J. L.; Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evidence-based complementary and alternative medicine* **2013**, *2013*, 636053. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Shukla, R.; Barve, V.; Padhye, S.; Bhonde, R.; Reduction of oxidative stress induced vanadium toxicity by complexing with a flavonoid, quercetin: a pragmatic therapeutic approach for diabetes. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry and medicine* **2006**, *19*, 685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Sanchez-Rangel, E.; Inzucchi, S. E.; Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* **2017**, *60*, 1586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Aureliano, M.; Decavanadate: A journey in a search of a role. *Dalton Transactions* **2009**, *42*, 9093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Jakusch, T.; Kiss, T.; *In vitro* study of the antidiabetic behavior of vanadium compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, *351*, 118. [[CrossRef](#)]
68. Koyuturk, M.; Tunalı, S.; Bolkent, S.; Yanardag, R.; Effects of vanadyl sulfate on liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological Trace Elemental Research* **2005**, *104*, 233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Ramanadham, S.; Mongold, J. J.; Brownsey, R. W.; Cros, G. H.; McNeill, J. H.; Oral vanadyl sulfate in treatment of diabetes mellitus in rats. *American Journal of Physiology* **1989**, *257*, 904. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Lyonnet, B.; Martz, M.; Martin, E.; L'emploi thérapeutique des dérivés du vanadium. *La Presse Médicale* **1999**, *32*, 191.
71. Dehghani, G. A.; Ahmadi, S.; Omrani, G. R.; Effects of vanadyl sulphate on glucose homeostasis in severe diabetes induced by streptozotocin in rats. *The Indian Journal of Medicinal Research* **1997**, *106*, 481. [[PubMed](#)]
72. Goldfine, A. B.; Simonson, D. C.; Folli, F.; Patti, M. E.; Kahn, C. R.; Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus in vivo and in vitro studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1995**, *80*, 3311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Rosenfeld, L.; Insulin: Discovery and Controversy. *Clinical Chemistry* **2002**, *48*, 2270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Domingo, J. L.; Gómez, M.; Vanadium Compounds for The Treatment of Human Diabetes Mellitus: A Scientific Curiosity? A Review of Thirty Years of Research. *Food and Chemical Toxicology* **2016**, *95*, 137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Meyerovitch, J.; Farfel, Z.; Sack, J.; Shechter, Y.; Oral Administration of Vanadate Normalizes Blood Glucose Levels in Streptozotocin-treated Rats. *The Journal of Biological Chemistry* **1987**, *262*, 6658. [[PubMed](#)]
76. Brichard, S. M.; Okitolonda, W.; Henquin, J. C.; Long Term Improvement of Glucose Homeostasis by Vanadate Treatment in Diabetic Rats. *Endocrinology* **1988**, *123*, 2048. [[CrossRef](#)]
77. Cam, M. C.; Brownsey, R. W.; McNeill, J. H.; Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Canadian journal of physiology and pharmacology* **2000**, *78*, 829. [[PubMed](#)]
78. Srivastava, A.; Anti-diabetic and toxic effects of vanadium compounds. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2000**, *206*, 177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Rojas-Lemus, M.; Bizarro-Nevarés, P.; López-Valdez, N.; González-Villalva A.; Guerrero-Palomo, G.; Cervantes-Valencia, M. E.; Tavera-Caabrerá, O.; Rivera-Fernández, N.; Casarrubias-Tabárez, B.; Ustarroz-Cano, M.; Zepeda-Rodríguez, A.; Pasos-Nájera, F.; Fourtoul-vander, T. G.; *Em Antimutagens - Mechanisms of DNA Protection*, ed. Intech Open: New York, 2020, cap 1. [[CrossRef](#)]
80. Cusi, K.; Cukier, S.; DeFronzo, R. A.; Torres, M.; Puchulu, F. M.; Redondo, J. C.; Vanadyl Sulfate Improves Hepatic and Muscle Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2001**, *86*, 1410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

81. Cohen, N.; Halberstam, M.; Shlimovich, P.; Chang, C. J.; Shamoon H.; Rossetti, L.; Oral Vanadyl Sulfate Improves Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity in Patients with Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* **1995**, *95*, 2501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Halberstam, M.; Cohen, N.; Shlimovich, P.; Rossetti, L.; Shamoon, H.; Oral Vanadyl Sulfate Improves Insulin Sensitivity in NIDDM but Not in Obese Nondiabetic Subjects. *Diabetes* **1996**, *45*, 659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Boden, G.; Chen, X.; Ruiz, J.; van Rossum, G. D; Turco, S.; Effects of Vanadyl Sulfate on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Metabolism* **1996**, *45*, 1130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Reul, B. A.; Amin, S. S.; Buchet, J.; Ongemba, L. N.; Crans, D. C.; Brichard, S. M.; Effects of vanadium complexes with organic ligands on glucose metabolism : a comparison study in diabetic rats. *British Journal of Pharmacy* **1999**, *126*, 467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Rehder, D.; *Bioinorganic Vanadium Chemistry*. Chichester, John Wiley & Sons Ltd: Reino Unido, 2008.
86. Thompson, K. H.; Liboiron, B. D.; Sun, Y.; Bellman, K. D. D.; Setyawati, I. A.; Patrick, B. O.; Karunaratne, V.; Rawji, G.; Wheeler, J.; Sutton, K.; Bhanot S.; Cassidy, C.; McNeill, J. H.; Yuen, V. G.; Orvig, C.; Preparation and characterization of vanadyl complexes with bidentate maltol-type ligands; *in vivo* comparisons of anti-diabetic therapeutic potential. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2003**, *8*, 66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Thompson K. H.; Orvig, C.; Metal Complexes in Medicinal Chemistry: New Vistas and Challenges in Drug Design. *Dalton Transactions* **2006**, *6*, 761. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Sakurai, H.; Tsuchiya, K.; Nukatsuka, M.; Kawada, J.; Shikawa, S.; Yoshida, H.; Komatsu, M.; Insulin mimetic action of vanadyl complexes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* **1990**, *8*, 193. [[CrossRef](#)]
89. Sakurai, H.; Funakoshi, S.; Adachi, Y.; New developments of insulinomimetic dinuclear vanadyl(IV)-tartrate complexes. *Pure and Applied Chemistry* **2005**, *77*, 1629. [[CrossRef](#)]
90. Yuen, V. G.; Caravan, P.; Gelmini, L.; Glover, N.; McNeill, J. H.; Setyawati, I. A.; Zhou, Y.; Orvig, C.; Glucose-lowering properties of vanadium compounds: comparison of coordination complexes with maltol or kojic acid as ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1997**, *68*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Sakurai, H.; Hamada, Y.; Shimomura, S.; Yamashita, S.; Cysteine methyl ester-oxovanadium (IV) complex, preparation and characterization. *Inorganic Chimica Acta* **1980**, *46*, 119.
92. Watanabe, H.; Nakai, M.; Komazawa, K.; Sakurai, H.; A new orally active insulin-mimetic vanadyl complex: bis(pyrrrolidone-N-carbodithioato)oxovanadium (IV). *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, 876. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Sakurai, H; Sano, H.; Takino, T.; Yasui, H.; An orally active antidiabetic vanadyl complex, bis(1-oxy-2-pyridinethiolato) oxovanadium(IV), with VO(S2O2) coordination mode; *in vitro* and *in vivo* evaluations in rats. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2000**, *80*, 99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Sakurai, H.; Fujii, K.; Watanabe, H.; Tamura, H.; Orally active and long-term acting insulin-mimetic vanadyl complex: bis(picolinato) oxovanadium(IV). *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1995**, *214*, 1095. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Thompson, K. H.; Orvig, C.; Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, *17*, 2885. [[CrossRef](#)]
96. Melchior, M.; Rettig, S. J.; Liboiron, B. D.; Thompson, K. H.; Yuen, V. G.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; Insulin-enhancing vanadium(III) complexes. *Inorganic Chemistry* **2001**, *40*, 4686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Crans, D. C.; Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2000**, *80*, 123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Willsky, G. R.; Chi, L.; Godzala, M.; Kostyniak, P. J.; Smees, J. J.; Trujillo, A. M.; Alfano, J. A.; Ding, W.; Hu, Z.; Crans, D. C.; Anti-diabetic effects of a series of vanadium dipicolinate complexes in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Coordination Chemical Reviews* **2011**, *255*, 2258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Westergaard, N.; Brand, C. L.; Lewinsky, R. H.; Andersen, H. S.; Carr, R. D.; Burchell, A.; Lundgren, K.; Peroxyvanadium Compounds Inhibit Glucose-6-phosphatase Activity and Glucagon-Stimulated Hepatic Glucose Output in the Rat *in vivo*. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1999**, *366*, 55. [[CrossRef](#)]
100. Yale, J. F.; Lachance, D.; Bevan, A. P.; Vigeant, C.; Shaver, A.; Posner, B. I.; Hypoglycemic effects of peroxovanadium compounds in Sprague-Dawley and diabetic BB rats. *Diabetes* **1995**, *44*, 1274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
101. Yale, J. F.; Vigeant, C.; Nardolillo, C.; Chu, Q.; Yu, J. Z.; Shaver, A.; Posner, B. I.; *In vivo* effects of peroxovanadium compounds in BB rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1995**, *153*, 181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Aureliano M.; Recent perspectives into biochemistry of decavanadate. *World Journal of Biological Chemistry* **2011**, *2*, 215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Samart, N.; Arhouma, Z.; Kumar, S.; Murakami, H. A.; Crick, D. C.; Crans, D. C.; Decavanadate Inhibits Mycobacterial Growth More Potently Than Other Oxovanadates. *Frontiers in Chemistry* **2018**, *6*, 519. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Majithiya, J. B.; Balaraman, R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; Effect of bis[curcumino]oxovanadium complex on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **2005**, *18*, 211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Woo, L. C.; Yuen, V. G.; Thompson, K. H.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; Vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1999**, *76*, 251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Doucette, K. A.; Hassell, K. N.; Crans, D. C.; Selective speciation improves efficacy and lower toxicity of platinum anticancer and vanadium antidiabetic drugs. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2016**, *165*, 56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Dabrowiak, J. C.; *Metals in Medicine*, 1a. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2009.
108. Choi, C.; Kim, S.; Kim, R.; Choi, Y.; Kim, S.; Jung, H.; Yang, J. H.; Kim, H.; A review of vanadium electrolytes for vanadium redox flow batteries. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2017**, *69*, 263. [[CrossRef](#)]
109. Buglyó, P.; Crans, D. C.; Nagy, E. M.; Lindo, R. L.; Yang, L.; Smees, J. J.; Jin, W.; Chi, L. H.; Godzala, M. E.; Willsky, G. R.; Aqueous chemistry of the vanadium(III) (V(III)) and the V(III)-dipicolinate systems and a comparison of the effect of three oxidation states of vanadium compounds on diabetic hyperglycemia in rats. *Inorganic Chemistry* **2005**, *44*, 5416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

110. Crans, D. C.; Tracey, A. S.; The Chemistry of Vanadium in Aqueous and Nonaqueous Solution Em Vanadium Compounds; Tracey, A. S., Crans, D. C. Washington: American Chemical Society, 1998. Cap. 2. [\[CrossRef\]](#)
111. Crans, D. C.; Smees, J. J.; Gaidamauskas, E.; Yang, L.; The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 849. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
112. Tracey, A. S.; Willsky, G. R.; Takeuchi, E. S.; Vanadium: chemistry, biochemistry, pharmacology, and practical applications, 1st. ed, Taylor & Francis Group, 2007.
113. Levina, A.; McLeod, A. I.; Kremer, L. E.; Aitken, J. B.; Glover, C. J.; Johannessen, B.; Lay, P. A.; Reactivity-activity relationships of oral anti-diabetic vanadium complexes in gastrointestinal media: an X-ray absorption spectroscopic study. *Metallomics* **2014**, *6*, 1880. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
114. Del Carpio, E.; Hernández, L.; Ciangherotti, C.; Coa, V. V.; Jiménez, L.; Lubes, V.; Lubes, G.; Vanadium: History, chemistry, interactions with α -amino acids and potential therapeutic applications. *Coordination Chemical Reviews* **2018**, *372*, 117. [\[CrossRef\]](#)
115. Sakurai, H.; Fugono, J.; Yasui, H.; Pharmacokinetic study and trial for preparation of enteric-coated capsule containing insulinomimetic vanadyl compounds: implications for clinical use. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2004**, *4*, 41. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
116. Kiss, T.; Jakusch, T.; Bouhsina, S.; Sakurai, H.; Enyedy, E. A.; Binding Constant of VIVO to Transferrin. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, *18*, 3607. [\[CrossRef\]](#)
117. Kiss, T.; Kiss, E.; Micera, G.; Sanna, D.; The formation of ternary complexes between VO(maltolate)₂ and small bioligands, *Inorganic Chimica Acta* **1998**, *283*, 202. [\[CrossRef\]](#)
118. Rehder, D.; The potentiality of vanadium in medicinal. *Future Medicinal Chemistry* **2012**, *14*, 1823. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
119. Levina, A.; Lay, P. A.; Stabilities and Biological Activities of Vanadium Drugs: What is the Nature of the Active Species? *Chemistry: an Asian Journal* **2017**, *12*, 1692. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
120. Brichard, S. M.; Henquin, J. C.; The role of vanadium in the management of diabetes. *Trends in Pharmacological Sciences* **1995**, *16*, 265. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
121. Pessoa, J. C.; Garribba, E.; Santos, M. F. A.; Silva, T. S.; Vanadium and proteins: Uptake, transport, structure, activity and function. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *301-302*, 49. [\[CrossRef\]](#)
122. Mailhes, J.; Hilliard, C.; Fuseler, J.; London, S.; Vanadate, an inhibitor of tyrosine phosphatases, induced premature anaphase in oocytes and aneuploidy and polyploidy in mouse bone marrow cells. *Mutation Research* **2003**, *538*, 101. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
123. Cantley Jr, L. C.; Resh, M. D.; Guidotti, M. D.; Vanadate inhibits the red cell (Na⁺, K⁺) ATPase from the cytoplasmic side. *Nature* **1978**, *272*, 552. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
124. Irving, E.; Stoker, A. W.; Vanadium Compounds as PTP Inhibitors. *Molecules* **2017**, *22*, 2269. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
125. Carvalheira, J. B. C.; Zecchin, H. G.; Saad, M. J. A.; Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* **2002**, *46*, 419. [\[Crossref\]](#)
126. Haeusler, R. A.; McGraw, E. T.; Accili, D.; Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* **2018**, *19*, 31. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
127. Feldhammer, M.; Uetani, N.; Miranda-Saavedra, D.; Tremblay, M. L.; PTP1B: a simple enzyme for a complex world. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **2013**, *48*, 430. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
128. Brandão, T. A. S.; Hengg, A. C.; Johnson, S. J.; Insights into the reaction of protein-tyrosine phosphatase 1B: crystal structures for transition state analogs of both catalytic steps. *Journal of Biological Chemistry* **2010**, *285*, 15874. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
129. Zhang, M.; Zhou, M.; VanEtten R. L.; Stauffacher, S. V.; Crystal structure of bovine low molecular weight phosphotyrosyl phosphatase complexed with the transition state analog vanadate. *Biochemistry* **1997**, *36*, 15. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
130. Davies, D. R.; Hol, W. G. J.; The power of vanadate in crystallographic investigations of phosphoryl transfer enzymes. *FEBS Letters* **2004**, *577*, 315. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
131. Huyer, G.; Liu, S.; Kelly, J.; Moffat, J.; Payette, P.; Kennedy, B.; Tsaprailis, G.; Gresser, M. J.; Ramachandran, C.; Mechanism of Inhibition of Protein-tyrosine Phosphatases by Vanadate and Pervanadate. *Journal of Biological Chemistry* **1997**, *272*, 843. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
132. Goldwaser, I.; Gefel, D.; Gershonov, E.; Fridkin, M.; Shechter, Y.; Insulin-like effects of vanadium: Basic and clinical implications. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2000**, *80*, 21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
133. Liu, J. C.; Yu, Y.; Wang, G.; Wang, K.; Yang, X. G.; Bis(acetylacetonato)-oxovanadium(IV), bis(maltolato)-oxovanadium(IV) and sodium metavanadate induce antilipolytic effects by regulating hormone-sensitive lipase and perilipin via activation of Akt. *Metallomics* **2013**, *5*, 813. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
134. Yuen, V. G.; Orvig, C.; McNeill, J. H.; Glucose-lowering effects of a new organic vanadium complex, bis(maltolato)oxovanadium(IV). *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **2011**, *71*, 63. [\[CrossRef\]](#)
135. Zhao, P.; Yang, X.; Vanadium compounds modulate PPAR γ activity primarily by increasing PPAR γ protein levels in mouse insulinoma NIT-1 cells. *Metallomics* **2013**, *15*, 836. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
136. Hwang, S. L.; Chang, H. W.; Natural vanadium-containing Jeju ground water stimulates glucose uptake through the activation of AMP-activated protein kinase in L6 myotubes. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2012**, *360*, 401. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
137. Wu, Y.; Huang, M.; Zhao, P.; Yang X.; Vanadyl acetylacetonate upregulates PPAR γ and adiponectin expression in differentiated rat adipocytes. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2013**, *18*, 623. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
138. Pouchet, P.; Verma, S.; Grynbas, M. D.; McNeil, J. H.; Vandium and diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1998**, *188*, 73. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
139. Kim, A. D.; Zhang, R.; Kang, K. A.; You, H. J.; Kang, K. G.; Hyun J. W.; Jeju ground water containing vanadium enhances antioxidant systems in human liver cells. *Biological Trace Elemental Research* **2012**, *147*, 16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
140. Li, M.; Ding, W.; Smees, J. J.; Baruah, B.; Willsky, G. R.; Crans D. C.; Anti-diabetic effects of vanadium(III, IV, V)-chlorodipicolinate complexes in streptozotocin-induced diabetic rats. *BioMetals* **2009**, *22*, 895. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

141. Crans, D. C.; Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2000**, *80*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Kiersztan, A.; Modzelewska, A.; Jarzyna, R.; Jagielska, E. B. J.; Inhibition of gluconeogenesis by vanadium and metformin in kidney-cortex tubules isolated from control and diabetic rabbits. *Biochemical Pharmacology* **2002**, *63*, 1371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. Thompson, K. H.; Orvig, C.; Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. *Coordination Chemical Reviews* **2001**, *219–221*, 1033. [[CrossRef](#)]
144. Niu, X.; Xiao, R.; Wang, N.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Xia, Q.; Yang, X.; The Molecular Mechanisms and Rational Design of Anti-Diabetic Vanadium Compounds. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2016**, *16*, 811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
145. Iannuzzi, M. M.; Rieger, P. H.; Nature of vanadium(IV) in basic aqueous solution. *Inorganic Chemistry* **1975**, *14*, 2895. [[CrossRef](#)]
146. Crans, D. C.; Shin, P. K.; Characterization of Vanadium(V) Complexes in Aqueous Solutions: Ethanolamine- and Glycine-Derived Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 1305. [[CrossRef](#)]
147. Goc, A.; Biological activity of vanadium compounds. *Central European Journal of Biology* **2006**, *1*, 314. [[CrossRef](#)]
148. McNeill, J. H.; Yuen, V. G.; Dai, S.; Orvig, C.; Increased potency of vanadium using organic ligands. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1995**, *153*, 175. [[CrossRef](#)]
149. Xie, M.; Chen, D.; Zhang, F.; Willsky, G. R.; Crans, D. C.; Ding, W.; Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, *136*, 47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
150. Ścibior, A.; Pietrzyk, Ł.; Plewa, Z.; Skiba, A.; Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* **2020**, *61*, 126508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
151. Belian, M. F., Silva, W. E., Lima, L. M. A., Silva Júnior, V. A., Fagundes, A. K. F., *Brasil, Universidade Federal Rural de Pernambuco*, **2017**. (BR10201701843)
152. Belian, M. F., Silva, W. E., Lima, L. M. A., Lira, E. C., Guedes, A. K. J. P.; *Brasil, Universidade Federal Rural de Pernambuco*, **2020**. (BR1020200100254)
153. Lima, L. M. A.; Belian, M. F.; Silva, W. E.; Postal, K.; Kostenkova, K.; Crans, D. C.; Rossiter, A. K. F.; Silva Júnior, V. A.; Vanadium(IV)-diamine complex with hypoglycemic activity and a reduction in testicular atrophy. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2020**, *216*, 111312. [[CrossRef](#)]
154. Scior, T.; Guevara-Garcia, J. A.; Do, Q. T.; Bernard, P.; Laufer, S.; Why Antidiabetic Vanadium Complexes are Not in the Pipeline of “Big Pharma” Drug Research? A Critical Review. *Current Medicinal Chemistry* **2016**, *23*, 2874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]