

JEDINJENJA VANADIJUMA – NOVI MOGUĆI LEKOVI U TERAPIJI
ŠEĆERNE BOLESTIVANADIUM COMPOUNDS – NEW POTENTIAL ANTIDIABETIC
DRUGSMarko Dinčić¹, Jasna Todorović¹, Mirjana B. Čolović²¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patološku fiziologiju, Beograd, Srbija² Univerzitet u Beogradu, Institut za nuklearne nauke „Vinča“ - Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** dincic89@yahoo.com**Abstract**

The general goals of diabetes treatment are to maintain optimal individualized glycaemic targets and to prevent complications. Today, there are significant barriers to successful diabetes therapy, such as parenteral drug administration, decreased therapeutic efficacy after an initial improvement in glycemia, inaccessibility of new medicines in lower-income countries, and high drug prices. Accordingly, significant research attention has been devoted to the development of a cheap and comfortable antidiabetic agent, which demonstrates success in lowering blood glucose levels as well as fewer toxicity properties. In recent years, the effects of inorganic and organic vanadium compounds have been investigated in diabetes treatment. These studies have found the low bioavailability of orally administered inorganic vanadium salts; thus, effective doses to reduce blood glucose levels to normal may cause serious adverse events. In addition, the only study with an organo-vanadium compound (bis(maltolato)oxovanadium(IV)), which has reached Phase IIa clinical trial, was terminated after three months due to renal complications. Moreover, despite a growing interest in polyoxovanadates for treating diabetes in the last few years, the toxic potentials of these compounds are still unknown. However, the precise mechanism of their antidiabetic actions remains unclear. A broad spectrum of possible mechanisms and hypotheses, such as enhancement of insulin secretion and enhanced sensitivity to insulin, as well as suppression of hepatic glucose production and decrease of intestinal glucose absorption, have been presented. In conclusion, besides the promising results obtained in animal and human studies, no vanadium compound has successfully reduced blood glucose with acceptable safety and tolerability. More studies of vanadium benefit-risk could lead to a new era in vanadium biomedicine.

Keywords:diabetes,
diabetes treatment,
vanadium,
inorganic and organic
vanadium compounds,
polyoxovanadate

Sažetak

Glavni ciljevi u lečenju osoba sa dijabetesom su ostvarenje individualnih glikemijskih ciljeva i prevencija komplikacija. Današnja savremena terapija dijabetesa, uz izuzetne uspehe, ima i određena ograničenja kao što su: parantalni put primene leka, smanjenje efikasnosti leka nakon početnog poboljšanja glikemije, nedostupnost novijih lekova u nerazvijenim zemljama ili nepristupačnost leka zbog visoke cene. Zbog toga postoji stalna potreba za razvojem antihipeglikemijskih lekova jeftinijih i lakših za primenu, sa većom efikasnošću i manje toksičnim. U tom cilju, znatan broj studija ispitivao je uticaj neorganskih i organskih jedinjenja vanadijuma u snižavanju vrednosti hiperglikemije. Pokazano je da neorganska jedinjenja vanadijuma nakon peroralne primene imaju jako nizak stepen apsorpcije, tako da su visoke doze u snižavanju hiperglikemije izazivale ozbiljne neželjene efekte kod ispitanika. S druge strane, organsko jedinjenje vanadijuma bis(etilmaltolat)oksovanadijum(IV) došlo je do faze 2 kliničke studije ispitivanja antidijabetičke efikasnosti i bezbednosti, ali je studija prekinuta zbog nefrotoksičnog neželjenog efekta. Poslednjih nekoliko godina velika pažnja je posvećena istraživanju antidijabetičke aktivnosti poliooksovanadata, ali su podaci o toksičnom potencijalu ovih jedinjenja još uvek nedovoljni. Iako je antidijabetička aktivnost odavno dokazana, tačni mehanizmi dejstva jedinjenja vanadijuma još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. U literaturi se navodi da jedinjenja vanadijuma mogu delovati na: sekreciju insulina, osetljivost ciljnih tkiva na insulin, stvaranje glukoze u jetri ili obim apsorpcije glukoze u digestivnom traktu. U zaključku, uprkos obećavajućim rezultatima dobijenim u istraživanjima na životinjama i ljudima, za sada još uvek nije otkriveno jedinjenje vanadijuma delotvorno u snižavanju hiperglikemije, uz istovremeno prihvatljivu bezbednost i sigurnost. Zbog toga je u budućnosti potrebno ulagati u pronalaženje novih jedinjenja vanadijuma, čije koristi će biti veće u odnosu na rizike.

Ključne reči:

dijabetes,
terapija dijabetesa,
vanadijum,
neorganska i organska
jedinjenja vanadijuma,
poliooksovanadati

Uvod

Šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus* - DM) predstavlja metabolički sindrom koji podrazumeva hroničnu hiperglikemiju praćenu poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina, koji nastaje zbog apsolutnog i/ili relativnog nedostatka insulina ili izostanka njegovog efekta na periferna tkiva. Prema poslednjem izdanju Atlasa Međunarodne dijabetološke federacije (engl. *International Diabetes Federation* - IDF) iz 2019. godine (1), oko 463 miliona ljudi (starosti 20 - 79 godina) širom sveta boluje od DM. Procenjeno je da će do 2045. godine biti oko 700 miliona obolelih i da će povećanje broja obolelih biti veće u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene regione (1).

Glavni cilj u lečenju osoba sa DM je uspešna regulacija glikemije. Analize rezultata velikih kliničkih studija pokazale su da snižavanje hiperglikemije smanjuje pojavu i progresiju mikrovaskularnih komplikacija (2). Mada je uticaj uspešne regulacije glikemije na makrovaskularne komplikacije i dalje neizvestan, veruje se da određena korist postoji, ali da je ona verovatno posledica dugotrajne poboljšane kontrole nivoa glukoze u krvi (3). Međutim, svake godine od komplikacija DM umre oko 4 miliona ljudi, što ukazuje da veliki broj obolelih i dalje ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije, kao ni ostalih metaboličkih parametara ključnih u postizanju dobre kontrole bolesti i smanjivanju hroničnih komplikacija (1). Ovaj podatak podstiče naučnike širom sveta da i dalje rade na pronalaženju lekova veće efikasnosti i manje toksičnosti, jeftinijih i lakših za primenu.

Poznata je činjenica da prelazni metali u tragovima učestvuju u različitim biohemijskim i fiziološkim funkcijama kod biljaka i životinja (4, 5). Jedna od njihovih bitnih funkcija je da kao redukcionu supstancu, ulazeći u sastav enzima (npr. katalaze, superoksid-dizmutaze, peroksidaze i dr.), učestvuju u brojnim oksidoredukcionim reakcijama, te su značajni i neophodni za normalno funkcionisanje ljudskog organizma. Iz tog razloga, znatan broj studija pokazao je da poremećaj homeostaze bioesencijalnih elemenata u tragovima ima važnu ulogu u patogenezi i progresiji različitih oboljenja (6, 7). Shodno tome, pojedina istraživanja su ukazivala na mogućnost primene metala i kompleksa metala u terapijske svrhe. Međutim, uzimajući u obzir činjenicu da rizici koje lek nosi moraju da budu manji od očekivane koristi, medicinska upotreba jedinjenja na bazi metala dugo je bila pod znakom pitanja zbog njihovog mogućeg toksičnog dejstva (8). Zahvaljujući mnogobrojnim istraživanjima koja su imala za cilj uspostavljanje ravnoteže između terapijske koristi s jedne i štetnih efekata s druge strane, danas se za dijagnostiku i lečenje koriste brojni lekovi na bazi metala (9-11). Tako se na listi odobrenih humanih lekova Američke agencije za hranu i lekove mogu naći: litijum-karbonat (Li_2CO_3), koji se primenjuje u terapiji manično-depresivne bolesti; cis-[Pt(amin)₂X₂] i arsenik-trioksid (As_2O_3 koji se primenjuje kao antitumorski agensi i Au(PEt₃) (acetiltioglukoza), koji se primenjuje u lečenju reumatoidnog artritisa; kao i mnogi drugi sa širokom primenom, koja često uključuje i zvanično neodobrene indikacije (9). Zbog ekonomske isplativosti, već duži niz godina veliki broj naučnika širom sveta pokušava da sintetiše nove potencijalne lekove

na bazi metala, delotvorne uz prihvatljivu bezbednost i podnošljivost.

Otkrićem da prelazni metali u tragovima imaju značajnu ulogu u metabolizmu glukoze, lipida i insulina dolazi do porasta interesovanja za istraživanje mogućih delotvornih kompleksa metala u lečenju DM (12, 13). Tako je poslednjih godina posebna pažnja posvećena kompleksima vanadijuma, volframa, hroma, mangana, kobalta, cinka, seleno i molibdena (9, 12, 14, 15).

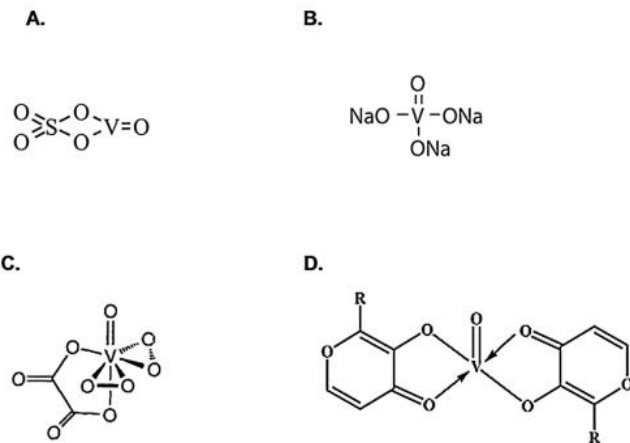
Vanadijum u medicini

Vanadijum je prelazni metal široko rasprostranjen u prirodi. U ishrani se može naći u biljnim uljima, mleku, žitaricama i mahunarkama (16). Glavni način ulaska vanadijuma u ljudski organizam je putem digestivnog trakta, kao i inhalacijom. Procenjeno je da samo oko 1% unetog vanadijuma dospeva u cirkulaciju, te njegova koncentracija u krvi iznosi oko 200 nM, dok je intracelularna koncentracija deset puta manja (17). Uglavnom se distribuira u jetri, bubrezima i kostima (18).

Interesovanje za medicinsku upotrebu jedinjenja vanadijuma započelo je 1939. godine, da bi se od 1990. godine broj objavljenih radova o njihovoj mogućoj terapijskoj primeni naglo povećao (19). U dosadašnjim mnogobrojnim studijama opisana su antihiperглиkemijska, antihiperlipidemijska, antizapaljenjska, antihipertenzivna, antikoagulantna, kardioprotektivna, antivirusna i antitumorska svojstva kompleksa vanadijuma (20-22). Pored toga, u globalnoj borbi protiv COVID-19 pandemije, imajući u vidu patogenezu COVID-19 bolesti i opisana biološka svojstva kompleksa vanadijuma, razmatrana je i mogućnost primene ovih kompleksa kao dodatka prihvaćenoj terapiji (23). Ovako širok spektar biološke aktivnosti može se objasniti činjenicom da se vanadijum u oksidacionom stanju +5 (vanadat) ponaša kao fosfatni anjon, što mu pruža mogućnost da reaguje sa brojnim fiziološkim supstratima i međuproizvodima fosfatnog metabolizma (24). Dodatno, vanadijum kao element d-bloka može da menja oksidaciono stanje (-1, 0, +2, +3, +4 i +5) i da gradi raznovrsne koordinacione komplekse, te da tako učestvuje u brojnim ćelijskim enzimskim procesima.

Vanadijum i dijabetes

Jedinjenja vanadijuma se generalno mogu podeliti u dve velike grupe, neorganske i organske komplekse (slika 1). Hejliker (Heyliger) i saradnici prvi su autori koji su istraživali *in vivo* uticaj neorganske soli vanadijuma (natrijum-ortovanadata) na vrednosti hiperglikemije i parametre srčane funkcije kod ženki pacova sa eksperimentalno izazvanim dijabetesom (25). Pokazali su da je ispitivani vanadat, nakon 4 nedelje tretmana, uspešno snizio vrednosti hiperglikemije na normalne vrednosti, kao i da je poboljšao parametre srčane funkcije kod dijabetičkih pacova. Međutim, neorganske soli vanadijuma su nakon peroralne primene imale jako nizak stepen apsorpcije, tako da su terapijske doze, efikasne za snižavanje hiperglikemije,



Slika 1. Hemijska struktura vanadil-sulfata (A), natrijum-ortovanadata (B), kompleksa peroksovanadijuma (C) i bis(maltolat)oksovanadijuma(IV) (BMOV) R = CH₃ i bis(etilmaltolat)oksovanadijuma(IV) (BEOV) R = C₂H₅ (D).

izazvale ozbiljne neželjene efekte (26). Slična situacija je i sa kompleksima peroksovanadijuma. Oni su se u brojnim *in silico*, *in vitro* i animalnim studijama pokazali kao efikasni antidijabetički agensi, ali bezbednost i sigurnost njihove primene nije bila prihvatljiva usled povećanja stepena oksidativnog stresa u ćelijama (27).

Kako bi povećali efikasnost i bioraspoloživost, a smanjili toksičnost jedinjenja vanadijuma, naučnici su sintetisali organska jedinjenja vanadijuma. Među njima su se, kao moćni agensi u smanjivanju vrednosti hiperglikemije, izdvojili bis(maltolat)oksovanadijum(IV) (BMOV) i bis(etilmaltolat)oksovanadijum(IV) (BEOV) (slika 1) (15). Kako je na animalnim modelima pokazano da BMOV poseduje veći toksični potencijal u odnosu na BEOV, sprovedene su kliničke studije za procenu efikasnosti i bezbednosti BEOV u terapiji DM. Najpre su u fazi 1 kliničke studije, koja je sprovedena na 40 zdravih dobrovoljaca, potvrđene bezbednost i podnošljivost pojedinačnih peroralnih doza (10, 25, 35, 60 i 90 mg) BEOV (28). Nakon toga, klinička ispitivanja na pacijentima sa tipom 2 DM pokazala su da primena BEOV, u jednokratnoj peroralnoj dozi od 20 mg, dovodi do smanjenja nivoa glikemije našte i glikoziliranog hemoglobina A_{1c}, kao i boljeg odgovora na testu oralnog opterećenja glukozom (15). Nažalost, studija je prekinuta nakon tri meseca sprovođenja zbog izazvanog nefrotoksičnog neželjenog efekta BEOV (Akesis Pharmaceuticals, Inc., 2009. <http://www.biospace.com/News/akesispharmaceutical-discontinues-sole-clinical/123583>).

Polioksidovanadati i dijabetes

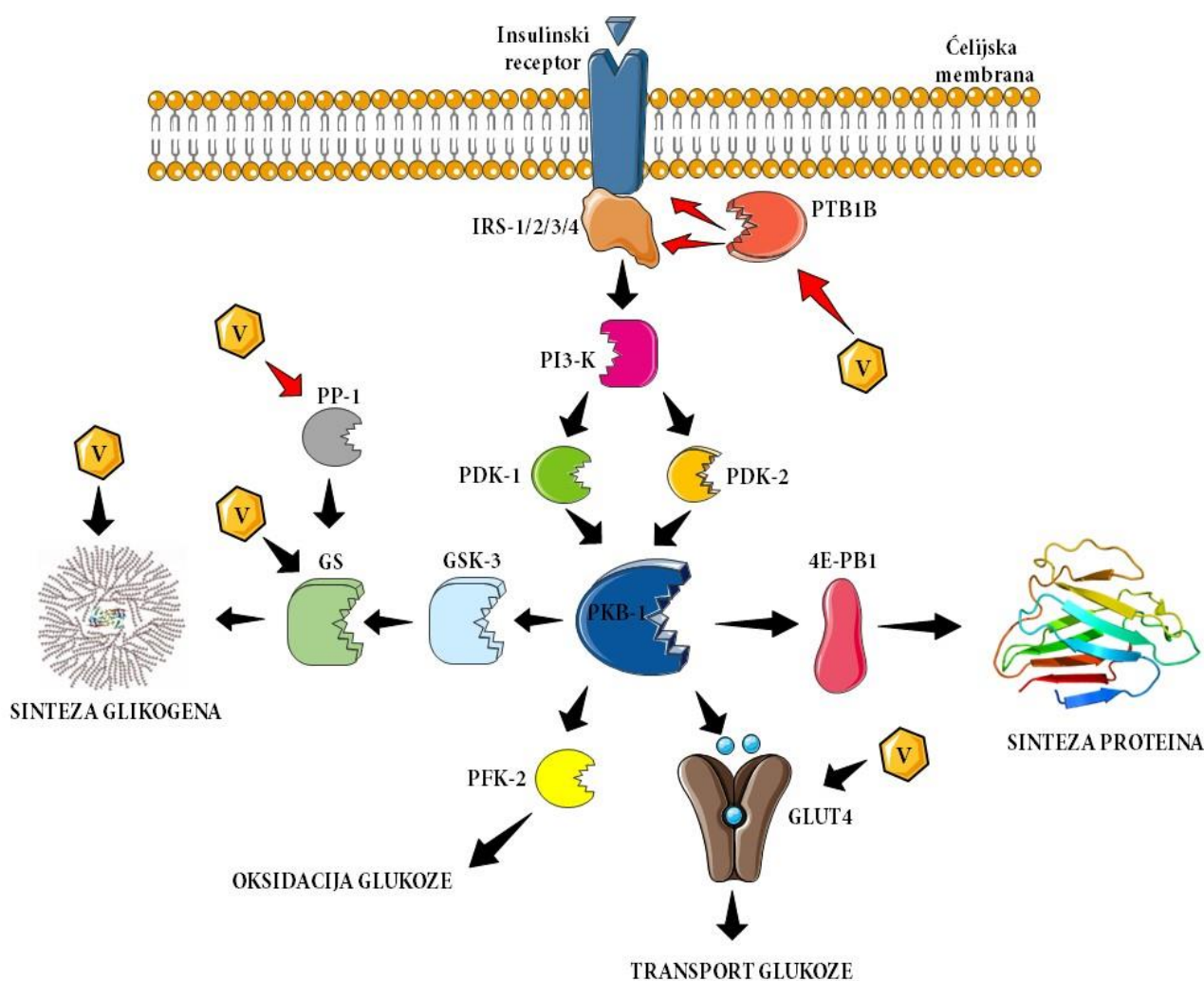
Poslednjih nekoliko godina velika pažnja je posvećena istraživanju bioloških aktivnosti polioksidometalata (POM), uključujući i polioksidovanadate (POV) (29). Polioksidovanadati predstavljaju polianjonske oligomerne agregate vanadijuma, povezane kiseoničnim mostovima, sa velikom gustinom negativnog naelektrisanja. Do sada je u literaturi opisan znatan broj bioloških aktivnosti POV (antimikrobna, antitumorska, anti-alchajmerska i antidijabetička), koje se uglavnom objašnjavaju mehanizmom

enzimske inhibicije. Nomija (*Nomiya*) i saradnici su u svom *in vivo* istraživanju ispitivali uticaj strukturno različitih POM na snižavanje hiperglikemije u eksperimentalnom modelu dijabetesa miševa (30). Na osnovu dobijenih rezultata, došli su do zaključka da POM sa vanadijumom poseduju antidijabetičku aktivnost, kao i da antidijabetička aktivnost POM uglavnom zavisi od geometrijskog oblika, a ne od vrste (ne)metala u kompleksu. Takođe, rezultati *in vitro* studije Pereire (*Pereira*) i saradnika (30) ukazali su na veći stepen ulaska glukoze u adipocite pacova nakon tretmana dekavanadatom. Pored toga, pokazano je da hibridni molekul metformina i dekavanadata značajnije snižava vrednosti hiperglikemije, kao i hiperlipidemije kod životinja sa eksperimentalnim tipom 1 i 2 DM, u odnosu na grupu životinja tretiranu samo metforminom (31). Uočeno je da i benzilamin-dekavanadat ima antihiperlipidemijsku

aktivnost, pored jedinjenja metformina i dekavanadata (32). Pregledom literature može se zaključiti da su dosadašnje studije uglavnom bazirane na ispitivanju efikasnosti POM, dok manji broj radova prikazuje njegove toksične potencijale. Stoga sprovođenje kliničkih studija za procenu efikasnosti i bezbednosti POM zahteva opsežne toksikološke studije na animalnim modelima.

Mehanizam antidijabetičkog dejstva vanadijuma

Uprkos dokazanoj antidijabetičkoj aktivnosti, tačni mehanizmi dejstva jedinjenja vanadijuma još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Činjenica da jedinjenja vanadijuma kod dijabetičkih životinja snižavaju vrednosti



Slika 2. Moguća ciljna mesta delovanja kompleksa vanadijuma (V) u insulinskom signalnom putu fosfatidilinozitol-3 kinaze (PI3-K). Nakon vezivanja insulina za transmembranski receptor, koji poseduje tirozin-kinaznu aktivnost, dolazi do fosforilacije familije proteina supstrata receptora za insulin (IRS), koji dalje aktiviraju katalitičku subjedinicu PI3-K. Nakon toga dolazi do fosforilacije fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfata u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat, koji dalje uz pomoć fosfatidilinozitol zavisnih protein-kinaza 1 i 2 (PDK-1 i PDK-2) aktivira protein-kinazu B-1 (PKB-1). Modulatornu ulogu PKB-1 ostvaruje odvajanjem od ćelijske membrane i fosforilacijom brojnih supstrata u citoplazmi i jedru, što posledično dovodi do aktivacije glikogen-sintaze-kinaze 3 (GSK-3), fosfofruktokinaze 2 (PFK-2), glukoznog transportera 4 (GLUT 4) i 4E-vezujućeg proteina (4E-BP1). Kontrola signalnog puta se ostvaruje dejstvom fosfotirozin-fosfataze 1 B (PTP1B), koja defosforilacijom tirozinskih ostataka aktiviranog receptora smanjuje dejstvo insulina. Pretpostavlja se da V pojačavaju dejstvo insulina tako što stimulišu aktivnost glikogen sintaze (GS), a inhibiraju protein fosfatazu 1 (PP-1), čime pospešuju sintezu glikogena. Takođe, stimulišu ulazak glukoze u mišiće i masno tkivo posredstvom GLUT4, dok inhibicijom PTP1B sprečavaju defosforilaciju insulinskog receptora.

hiperglikemije, dok kod zdravih životinja ne utiču na normoglikemiju, ukazuje da ova jedinjenja deluju samo na poremećene metaboličke puteve u DM. U literaturi se, kao osnovni mehanizmi delovanja ovih jedinjenja, navode imitiranje i pojačavanje dejstva insulina (33). Međutim, otkriće da snižavanje hiperglikemije zavisi od prisustva rezidualne endogene sinteze insulina ukazuje da jedinjenja vanadijuma više deluju tako što pojačavaju nego što imitiraju dejstvo insulina (**slika 2**) (34, 35). Treba naglasiti i interesantan podatak da ova jedinjenja pojačavaju/imitiraju samo metaboličke efekte insulina, bez uticaja na mitogene efekte (36).

Ranije se smatralo da jon vanadijuma svoj efekat pojačavanja/imitiranja dejstva insulina ostvaruje intracelularnom fosforilacijom i posledičnom inhibicijom protein-tirozin fosfataze 1B, negativnog regulatora insulinskog sistema transdukcije signala. Međutim, rezultati naknadnih *in vitro* studija nisu dokazali intracelularno povećanje koncentracije fosfotirozin-fosfataze (supstrat protein-tirozin fosfataze 1B) nakon tretmana vanadijumom (37, 38). Ovi rezultati su kasnije bili potvrđeni otkrićem da kvercetin, kao inhibitor kinazne aktivnosti insulinskog receptora i posledične fosforilacije ćelijskih supstrata, ne sprečava efekte tretmana vanadijuma (33), što je navelo na zaključak da jon vanadijuma verovatno zaobilazi korak fosforilacije tirozina ili deluje preko neinsulinskih protein-tirozin-kinaznih receptora. Dodatno, nedavno sprovedena *in vitro* studija pokazala je da jedinjenja vanadijuma svoje antidijabetičke efekte mogu ostvariti inhibicijom dipeptidil-peptidaze IV (DPP-4), ciljnog mesta delovanja relativno novih oralnih antidijabetika - gliptina (39). Inhibicijom ovog enzima oni sprečavaju inaktivaciju glukagonu sličnog peptida 1, što posledično stimuliše insulinsku sintezu i sekreciju, suprimira sekreciju glukagona, usporava pražnjenje želuca i izaziva osećaj sitosti. Da jedinjenja vanadijuma mogu da utiču na sintezu i sekreciju insulina, pokazano je u *in vivo* studiji Baličija (*Balici*) i saradnika korišćenjem transmisione elektronske mikroskopije, u kojoj je uočeno da odabrani POM sa vanadijumom inhibira apoptozu i stimuliše proliferaciju β -ćelija Langerhansovih ostrvaca pankreasa (40). Pored DPP-4, pokazano je da jedinjenja vanadijuma mogu da suprimiraju i aktivnost α -glukozidaze, čime smanjuju apsorpciju glukoze iz digestivnog trakta i posledično poboljšavaju prevenciju postprandijalne hiperglikemije (41). Posebno je interesantan rezultat koji pokazuje da $H_6[PMo_9V_3O_{40}]$ snažnije inhibira aktivnost α -glukozidaze ($IC_{50} = 9,6$ mM) u odnosu na akarbozu ($IC_{50} = 38,2$ mM) - oralni antidijabetik iz klase inhibitora α -glukozidaze. Takođe, u studiji ispitivanja antidijabetičkog i antihiperlipidemijskog efekta molekula metformina i dekavanadata uočeno je da ovo jedinjenje reaguje sa proteinskim kompleksima respiratornog lanca unutrašnje mitohondrijalne membrane i time ubrzava lipidnu oksidaciju, što može biti još jedan mehanizam antidijabetičkog dejstva vanadijuma (31).

Zaključak

S obzirom na to da je broj obolelih od DM veliki širom sveta i da su predviđanja da će biti još veći u budućnosti, sve je veća potreba za novim potencijalnim oralnim antidijabeticima koji bi uticali ne samo na ostvarenje individualnih glikemijskih ciljeva već i na prevenciju hroničnih komplikacija DM. Dosadašnje studije su pokazale da neorganska i organska jedinjenja vanadijuma na različite načine i u različitoj meri mogu da utiču na sekreciju insulina, osetljivost ciljnih tkiva na insulin, stvaranje glukoze u jetri i obim apsorpcije glukoze u digestivnom traktu. Uprkos obećavajućim rezultatima dobijenim u istraživanjima na životinjama i ljudima, za sada još uvek nije otkriveno jedinjenje vanadijuma delotvorno u snižavanju hiperglikemije, uz istovremenu prihvatljivu bezbednost i sigurnost. Shodno tome, potrebna su dalja ulaganja u pronalaženje novih jedinjenja vanadijuma čije koristi će biti veće od nepovoljnih dejstava.

Literatura

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157:107843.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321(7258):405-12.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15):1577-89.
4. Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact.* 2022; 367:110173.
5. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem.* 2019; 195:120-9.
6. Cilliers K. Trace element alterations in Alzheimer's disease: A review. *Clin Anat.* 2021; 34(5):766-73.
7. Domingo JL, Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food Chem Toxicol.* 2021; 152:112161.
8. Sun H, Zhang L, Szeto KY. Bismuth in medicine. *Met Ions Biol Syst.* 2004; 41:333-78.
9. Maanvizi S, Boppana T, Krishnan C, Arumugam G. Metal complexes in the management of diabetes mellitus: a new therapeutic strategy. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014; 6(7):40-4.
10. Fotopoulou E, Titilas I, Ronconi L. Metalloids as Anticancer Chemotherapeutics and Diagnostic Agents: A Critical Patent Review (2010-2020). *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2022; 17(1):42-54.
11. Mjos KD, Orvig C. Metalloids in medicinal inorganic chemistry. *Chem Rev.* 2014; 114(8):4540-63.
12. Wiernsperger N, Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2:70.
13. Hiromura M, Sakurai H. Action mechanism of metallo-allixin complexes as antidiabetic agents. *J Pure Applied Chemistry.* 2008; 80(12):2727-33.
14. Beliaeva NF, Gorodetskii VK, Tochilkin AI, Golubev MA, Semenova NV, Kovel'man IR. Vanadium compounds: a new class of therapeutic agents for the treatment of diabetes mellitus. *Vopr Med Khim.* 2000; 46(4):344-60.
15. Thompson KH, Lichter J, LeBel C, Scaife MC, McNeill JH, Orvig

- C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *J Inorg Biochem.* 2009; 103(4):554-8.
16. Badmaev V, Prakash S, Majeed M. Vanadium: a review of its potential role in the fight against diabetes. *J Altern Complement Med.* 1999; 5(3):273-91.
 17. Ma J, Pan LB, Wang Q, Lin CY, Duan XL, Hou H. Estimation of the daily soil/dust (SD) ingestion rate of children from Gansu Province, China via hand-to-mouth contact using tracer elements. *Environ Geochem Health.* 2018; 40(1):295-301.
 18. Treviño S, Díaz A, Sánchez-Lara E, Sanchez-Gaytan BL, Perez-Aguilar JM, González-Vergara E. Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 188(1):68-98.
 19. Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord Chem Rev.* 2015; 301:24-48.
 20. Ścibior A, Pietrzyk Ł, Plewa Z, Skiba A. Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 61:126508.
 21. Scrivens PJ, Alaoui-Jamali MA, Giannini G, Wang T, Loignon M, Batist G, et al. Cdc25A-inhibitory properties and antineoplastic activity of bisperoxovanadium analogues. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2(10):1053-9.
 22. Verma S, Cam MC, McNeill JH. Nutritional factors that can favorably influence the glucose/insulin system: vanadium. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(1):11-8.
 23. Semiz S. Vanadium as potential therapeutic agent for COVID-19: A focus on its antiviral, antiinflammatory, and antihyperglycemic effects. *J Trace Elem Med Biol.* 2022; 69:126887.
 24. Barrio DA, Etcheverry SB. Potential use of vanadium compounds in therapeutics. *Curr Med Chem.* 2010; 17(31):3632-42.
 25. Heyliger CE, Tahiliani AG, McNeill JH. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science.* 1985; 227(4693):1474-7.
 26. Halberstam M, Cohen N, Shlimovich P, Rossetti L, Shamooh H. Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not in obese nondiabetic subjects. *Diabetes.* 1996; 45(5):659-66.
 27. Mukherjee S, Chattopadhyay M, Bhattacharya S, Dasgupta S, Hussain S, Bharadwaj SK, et al. A Small Insulinomimetic Molecule Also Improves Insulin Sensitivity in Diabetic Mice. *PLoS One.* 2017; 12(1):e0169809.
 28. Thompson KH, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *J Inorg Biochem.* 2006; 100(12):1925-35.
 29. Aureliano M, Gumerova NI, Sciortino G, Garribba E, McLauchlan CC, Rompel A, et al. Polyoxidovanadates' interactions with proteins: An overview. *Coord Chem Rev.* 2022; 454:214344.
 30. Nomiya K, Torii H, Hasegawa T, Nemoto Y, Nomura K, Hashino K, et al. Insulin mimetic effect of a tungstate cluster. Effect of oral administration of homo-polyoxotungstates and vanadium-substituted polyoxotungstates on blood glucose level of STZ mice. *J Inorg Biochem.* 2001; 86(4):657-67.
 31. Treviño S, Sánchez-Lara E, Sarmiento-Ortega VE, Sánchez-Lombardo I, Flores-Hernández J, Pérez-Benítez A, et al. Hypoglycemic, lipid-lowering and metabolic regulation activities of metforminium decavanadate (H₂Metf)₃ [V₁₀O₂₈]-8H₂O using hypercaloric-induced carbohydrate and lipid deregulation in Wistar rats as biological model. *J Inorg Biochem.* 2015; 147:85-92.
 32. García-Vicente S, Yraola F, Marti L, González-Muñoz E, García-Barrado MJ, Cantó C, et al. Oral insulin-mimetic compounds that act independently of insulin. *Diabetes.* 2007; 56(2):486-93.
 33. Goldwaser I, Gefel D, Gershonov E, Fridkin M, Shechter Y. Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical implications. *J Inorg Biochem.* 2000; 80(1-2):21-5.
 34. Cam MC, Brownsey RW, McNeill JH. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Can J Physiol Pharmacol.* 2000; 78(10):829-47.
 35. Poucheret P, Verma S, Grynepas MD, McNeill JH. Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem.* 1998; 188(1-2):73-80.
 36. Fantus IG, Tsiani E. Multifunctional actions of vanadium compounds on insulin signaling pathways: evidence for preferential enhancement of metabolic versus mitogenic effects. *Mol Cell Biochem.* 1998; 182(1-2):109-19.
 37. Marzban L, McNeill JH. Insulin - like actions of vanadium: Potential as a therapeutic agent. *J Trace Elem Med Biol.* 2003; 16(4):253-67.
 38. Strout HV, Vicario PP, Saperstein R, Slater EE. The insulin-mimetic effect of vanadate is not correlated with insulin receptor tyrosine kinase activity nor phosphorylation in mouse diaphragm in vivo. *Endocrinology.* 1989; 124(4):1918-24.
 39. Xie MJ, Zhu MR, Lu CM, Jin Y, Gao LH, Li L, et al. Synthesis and characterization of oxidovanadium complexes as enzyme inhibitors targeting dipeptidyl peptidase IV. *J Inorg Biochem.* 2017; 175:29-35.
 40. Bâlici Ş, Wankeu-Nya M, Rusu D, Nicula GZ, Rusu M, Florea A, et al. Ultrastructural Analysis of In Vivo Hypoglycemic Effect of Two Polyoxometalates in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Microsc Microanal.* 2015; 21(5):1236-48.
 41. Kazmi M, Zaib S, Ibrar A, Amjad ST, Shafique Z, Mehsud S, et al. A new entry into the portfolio of α-glucosidase inhibitors as potent therapeutics for type 2 diabetes: Design, bioevaluation and one-pot multi-component synthesis of diamine-bridged coumarinyl oxadiazole conjugates. *Bioorg Chem.* 2018; 77:190-202.