



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA**



NOMBRE DE LA TESIS

***Metformina decavanadato como alternativa terapéutica para el
envejecimiento cerebral: Una revisión bibliográfica.***

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

PRESENTA:

Gabriela Arana García

DIRECTOR:

Dr. Alfonso Daniel Díaz Fonseca

ASESOR INTERNO:

MC. José García Tela

COMISIÓN REVISORA

Dra. María Guadalupe Muñoz Arenas

Dr. José Albino Moreno Rodríguez

Dra. Sonia Irais González Cano

Puebla, Pue. 2024

INDICE

	Pagina
Resumen	3
1 Introducción	4
2 Metodología para la búsqueda de bibliografía para generar la revisión	5
3 Envejecimiento cerebral	6
4 Diabetes y Enfermedad de Alzheimer	8
5 Vanadio	12
6 Metabolismo del vanadio	13
7 Efectos terapéuticos del Vanadio	15
8 Función antidiabética del vanadio	16
9 Decavanadato y su función antidiabética	18
10 MetfDeca como tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	21
11 Conclusión	23
12 Referencia	23

Resumen

El envejecimiento es un fenómeno natural caracterizado por un declive progresivo de la integridad fisiológica, conduce a un deterioro de la función cognitiva e incrementa el riesgo de padecer diversas enfermedades crónico-degenerativas, incluidas las enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, cáncer, diabetes y neurodegeneración. Se considera como el principal factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson las más representativas. Recientemente, se ha incrementado el interés en la relación que existe entre los procesos neurodegenerativos y la señalización anormal de la insulina en el sistema nervioso central (SNC) dado el papel que ejerce esta hormona en el cerebro; participa en la plasticidad neuronal, estrés oxidativo y la neuroinflamación. Por ende, se ha establecido que la diabetes y la resistencia a la insulina (RI) constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, no existen tratamientos totalmente efectivos capaces de revertir el desarrollo de patologías neurodegenerativas. Sin embargo, el papel fisiológico de la insulina y de los fármacos antidiabéticos en el cerebro, han abierto la posibilidad al empleo de estos últimos en la neurodegeneración. En el anterior marco, las especies de vanadio (V) han demostrado un notable efecto antidiabético. Particularmente, nuestro grupo de investigación ha evaluado la actividad del decavanadato de metformina (MetfDeca) sobre la neurodegeneración en áreas específicas del cerebro de ratas con síndrome metabólico (SM). Los resultados sugieren que esta especie de V induce mecanismos de restauración neuronal y cognitiva. Por tal motivo, esta revisión tiene como propósito describir el potencial terapéutico de MetfDeca como un agente mimético de la insulina en el cerebro, constituyendo una alternativa terapéutica para el envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas.

1.Introducción

El envejecimiento es un proceso biológico de etiología multifactorial que involucra una disminución de las funciones fisiológicas e incrementa la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, incluidas las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y las enfermedades neurodegenerativas (Kennedy et al 2014; Baghel et al., 2019). Acontece a distintas velocidades en diferentes especies y existen variaciones interindividuales dentro de una misma especie, así como en los diferentes tejidos de un organismo (Carmona y Michan, 2016). De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas (ONU), para el año 2050 a nivel mundial, uno de cada seis individuos pasará los 65 años y el número de personas mayores de 80 años se triplicará (Cai et al., 2022).

De este modo, a medida que incremente el envejecimiento poblacional, aumentarán los gastos económicos para el tratamiento de los trastornos de salud relacionados con la edad. Por lo tanto, se necesitarán enfoques preventivos y terapéuticos eficaces, constituyendo un enorme desafío para el sector salud (Hou et al., 2019, Scott et al., 2021).

Dentro de la gama de patologías relacionadas con la edad, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo que deriva de ella recibe especial importancia por su alto impacto en la salud y la calidad de vida. Diversos estudios han demostrado que la EA (enfermedad neurodegenerativa más común), predomina en personas envejecidas (Hou et al., 2019; Wahl et al., 2019).

Por otra parte, en los últimos años se ha prestado particular atención en la relación entre la neurodegeneración y la prevalencia de enfermedades metabólicas como la diabetes. En especial, se ha observado que la diabetes tipo 2 (T2D) y EA comparten ciertos mecanismos en común, incluidos la señalización anormal de la insulina, la disfunción mitocondrial y la

neuroinflamación (Sims-Robinson et al., 2010). Ambos, son trastornos vinculados con el envejecimiento, y su incidencia ha incrementado en la población mundial (Labandeira et al., 2022). No obstante, pese a esta importante problemática en la salud pública, actualmente sólo se cuenta con tratamientos farmacológicos enfocados al control de la sintomatología en lugar de alterar el curso de la enfermedad. Adicionalmente, en los últimos años han sido relativamente escasos los ensayos clínicos sobre la EA, y estos han presentado una tasa de fracaso del 99.6% (Cummings et al., 2014). En consecuencia, el desarrollo de una terapia modificadora de la enfermedad continúa siendo difícil de alcanzar, puesto que los medicamentos actuales disponibles sólo actúan para controlar los síntomas.

Frente a la actual problemática, surge la necesidad de implementar estrategias terapéuticas efectivas que garanticen una mejor calidad de vida en la población envejecida. Con base a los estudios publicados de que la diabetes y características asociadas, incrementan el riesgo del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, se ha propuesto el uso de medicamentos antidiabéticos en la prevención y/o tratamiento de estos últimos. Tal es el caso de los fármacos basados en metales, los cuáles se han empleado para el tratamiento de una variedad de patologías como la diabetes, el cáncer, la artritis reumatoide y las enfermedades inflamatorias y cardiovasculares (Bharti y Singh, 2009). Dentro de esta gama, los metalofármacos a base de V han demostrado un amplio potencial hipoglucemiante, por ende, han sido considerados como una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades que impliquen un control glucémico, como la T2D (Treviño et al., 2015). En esta revisión, se abordarán las distintas propiedades fisiológicas del V en los organismos, haciendo particular énfasis en los hallazgos prometedores del empleo de metalofármacos en el manejo de diabetes, como un blanco terapéutico potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

2. Metodología para la búsqueda de bibliografía para generar la revisión

La revisión de la literatura se llevó a cabo vía electrónica utilizando la base de datos PubMed de artículos publicados en inglés, combinando los términos clave: envejecimiento cerebral, enfermedades neurodegenerativas y diabetes, especies de vanadio, rol fisiológico del vanadio, metformina, decavanadato de metformina y señalización anormal de insulina en el sistema nervioso central.

El mayor porcentaje de las investigaciones seleccionadas se publicaron en el periodo de 2010 y 2022. También se incluyeron algunas revisiones anteriores dada su importancia en las propiedades fisiológicas del vanadio. De igual forma, se llevó a cabo la revisión de las referencias de los artículos elegibles.

3. Envejecimiento cerebral

A nivel biológico, el envejecimiento se encuentra asociado a un daño progresivo y acumulativo en las células, el cual debilita el sistema inmunológico, disminuye la capacidad del cuerpo para repararse a sí mismo e incrementa el riesgo de desarrollar una serie de patologías distintas (Epel, 2020). Particularmente, uno de los órganos mayormente afectados durante el proceso de envejecimiento, es el cerebro (Flores et al., 2020). El envejecimiento cerebral se caracteriza por presentar cambios en todos los niveles, lo cual se refleja en un tamaño cerebral reducido, vasculatura alterada y funciones motoras y cognitivas disminuidas (Canevelli y Marsilli, 2022). Adicionalmente, se ha asociado al envejecimiento un decremento en el número, diámetro, longitud y ramificación de las dendritas, así como en la densidad de espinas dendríticas (Isaev et al., 2019).

Otros marcadores que han sido vinculados al deterioro cerebral incluyen; alteraciones mitocondriales, metabolismo energético desregulado, acumulación intracelular de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos oxidados, mecanismos alterados de eliminación de desechos,

respuesta aberrante al estrés adaptativo, reparación de ADN inusual, redes neuronales anormales, homeostasis alterada de Ca^{+2} neuronal e inflamación (Mattson y Arumugam, 2018; Hou et al., 2019).

Por lo tanto, conforme envejecemos se presenta una serie de alteraciones en el SNC, principalmente en la corteza prefrontal y el hipocampo, áreas críticas en la función cognitiva (Isaev et al., 2019; Flores et al., 2020; Marsilli 2022). Estas alteraciones se manifiestan como una disminución en el aprendizaje y la memoria, en la atención, la toma de decisiones, la percepción sensorial y la coordinación motora (Mattson y Arumugan, 2018). Puesto que la función cerebral se basa en la conectividad de la red neuronal, las consecuencias del envejecimiento se expresan a nivel de la plasticidad sináptica, observándose un decremento con la edad en el número de sinapsis y una transmisión sináptica aberrante en diversas regiones del cerebro (Sikora et al., 2021).

Dentro de las alteraciones que ocurren en las vías moleculares involucradas en la transmisión sináptica durante el envejecimiento, se encuentran los cambios asociados al metabolismo de la glucosa y los lípidos (Epel, 2020). Las concentraciones de glucosa circulante comúnmente incrementan durante el proceso de envejecimiento, debido a la incapacidad de las células para aumentar el transporte de glucosa en respuesta a la insulina (Mattson y Arumugam, 2018). La glucosa es el sustrato de energía cerebral de mayor importancia, por ende, las alteraciones en su metabolismo resultan en consecuencias significativas para el funcionamiento de este órgano. Previamente se ha reportado una disminución en el volumen hipocampal en ancianos con intolerancia a la glucosa, acompañado de un menor rendimiento en pruebas cognitivas. A la par, otro estudio confirmó que los pacientes con glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada (HbA1c) elevadas exhibieron una disminución en la memoria y la capacidad de aprendizaje (Grabenhenrich,

2014). Cabe destacar que el hipometabolismo de la glucosa resultó mayormente marcado en cortezas frontal, parietal y temporal (Tondo et al., 2020). Adicionalmente, la hiperinsulinemia, la baja sensibilidad a la insulina y la RI asociada con el envejecimiento, resultan en la alteración de las vías moleculares involucradas en la plasticidad sináptica lo que conlleva a alteraciones en la cognición (Hou et al., 2019; Epel, 2020). La función cognitiva es considerada como un factor esencial que determina la calidad de vida en la población envejecida. Cabe señalar que el funcionamiento cognitivo es alterado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Setién et al., 2022).

Dado que, en la población anciana, las enfermedades neurodegenerativas son frecuentes y los cerebros sanos son raros, es tentador considerar al envejecimiento como un factor crítico para la neurodegeneración (Wyss, 2016). Dentro de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, la EA resulta ser la de mayor incidencia y se observa predominantemente en personas de edad avanzada (Hou et al., 2019; He et al., 2021; Cai, 2022).

Recientemente se ha observado una correlación entre la prevalencia de enfermedades metabólicas periféricas, como la diabetes, y el incremento en la incidencia de EA (He et al., 2021; Labandeira et al., 2022). De ahí la importancia por estudiar el vínculo entre estas patologías.

4. Diabetes y Enfermedad de Alzheimer

La diabetes se define como un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas como resultado de alteraciones en la secreción de insulina, su acción o ambos. Actualmente, esta patología representa un problema de salud pública mundial y se ha estimado que 1 de cada 11 adultos la presenta (Sapra y Bhandari, 2022). Los principales subtipos de diabetes son la diabetes tipo 1 (T1D) y la diabetes tipo 2 (T2D), que comúnmente resultan de una secreción (T1D) y/o

acción (T2D) alterada de la insulina. Cabe señalar que diabetes constituye la etapa final de un síndrome heterogéneo y progresivo, caracterizado por una gama de trastornos metabólicos (disglucemia y dislipidemia) de etiología multifactorial (Harreiter y Roden, 2019; Sapra y Bhandari, 2022).

Por su parte, la EA es uno de los trastornos neurodegenerativos con mayor incidencia que afecta en su mayoría a personas mayores. Se estima que alrededor de 50 millones de personas la padecen y se espera que en el año 2050 se triplique esta cifra (Arvanitakis et al., 2019). La EA se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y el deterioro de la función cognitiva, además de exhibir marcadores bioquímicos e inflamatorios, como son; la acumulación de péptido beta-amiloideo (Ab), hiperfosforilación de la proteína tau y citocinas e interleucinas proinflamatorias (Mucke, 2009; Balin y Hudson, 2014; Volicer, 2020).

En años recientes se ha observado que la diabetes y EA comparten ciertas características patogénicas, como son; el estrés oxidativo (Rosales-Corral et al., 2015; Verdile et al., 2015), la deficiencia de adiponectina (Ng et al., 2016), inflamación crónica (Walker y Harrison, 2015; Verdile et al., 2015; Ribe y Lovestone, 2016) y la expresión anormal de colinesterasa plasmática (Hosoi et al., 2015). Por otra parte, diversos estudios han reportado un incremento en el riesgo de padecer EA en pacientes con T2D (Biessels et al., 2006; 2018; Peila et al., 2022;), además de que otras condiciones relacionadas con la T2D como la obesidad, la hiperinsulinemia y el SM, son considerados factores de riesgo para el desarrollo de EA (Beydoun et al., 2008).

A pesar de que la relación exacta entre la diabetes y EA aún no se conoce por completo, se ha propuesto un vínculo entre la señalización anormal de insulina y la cascada amiloide, incrementando con ello el riesgo de padecer EA en pacientes diabéticos (Hou et al., 2019). Cabe resaltar que, anteriormente se consideraba al cerebro como un órgano con actividad independiente a la insulina (Mcewen y Reagan, 2004). No obstante, hoy en día existe gran

cantidad de evidencia que demuestra que la insulina desempeña un papel significativo en el SNC. Dicha hormona, además de presentar funciones metabólicas, también está relacionada con el crecimiento celular, la cognición, el comportamiento, la neuroprotección, entre otras funciones (Banks et al., 2012; Mazucanti et al., 2019).

Se ha demostrado que, en condiciones saludables, los aumentos agudos en los niveles de insulina desempeñan una función importante sobre la cognición. No obstante, el incremento crónico de la insulina disminuye significativamente el nivel de sus efectos mediados (Neumann et al., 2008, Komleva et al., 2021). En el anterior marco, se ha reportado que los niveles elevados de insulina se encuentran asociados con un mayor depósito de A β en el cerebro, debido a que la insulina y el A β compiten por la misma enzima degradadora de insulina (IDE) (Hölscher, 2019). En consecuencia, la insulina podría presentar un efecto trófico o deletéreo sobre la neurogénesis (Spinelli et al., 2019). Dicha conclusión es avalada por estudios que demuestran un deterioro en el proceso de aprendizaje en modelos animales de T2D. De igual forma, se ha observado un déficit cognitivo en estudios clínicos de pacientes con esta enfermedad (Zilliox et al., 2016). Por otra parte, estudios de análisis *post mortem* demuestran una mayor nitrosilación y oxidación de IDE en cerebros con EA comparados con cerebros sanos en el mismo rango de edad (Tarasoff-Conway et al., 2015). Aunado a lo anterior, se encontró una disminución de IDE en cerebros de pacientes con EA, particularmente en las regiones de la corteza y el hipocampo (Cook et al., 2003; Zhang et al., 2018).

En las últimas décadas, se ha observado con mayor frecuencia que los eventos patológicos que acompañan a la EA están íntimamente relacionados con la RI (Kandimalla et al., 2017). A β suprime la expresión de la insulina en los astrocitos (Pitt et al., 2017; Spinelli et al., 2019). Lo anterior, genera modificaciones bidireccionales entre la alteración de la señalización de

insulina en el cerebro y el depósito de A β en la EA. Además, se ha confirmado que la RI cerebral está vinculada con un decremento en la velocidad de procesamiento de tareas, flexibilidad cognitiva y habilidades motoras (Komleva et al., 2022).

Cabe señalar que el cerebro durante la neurodegeneración característica de la EA es acompañado de alteraciones similares a las observadas en los tejidos periféricos en la diabetes, incluidos el estrés metabólico y la neuroinflamación (Talbot et al, 2012). Por consiguiente, se podría suponer que estos procesos explican la RI en la T2D y a su vez podrían modificar la transducción central de insulina en los pacientes con EA (Komleva et al., 2022).

En base a lo anterior, se han propuesto diversos mecanismos para la alteración de la transducción de insulina en el cerebro con EA. Dentro de estos se encuentran; una disminución de los niveles de insulina extracelular (analizada en el líquido cefalorraquídeo), la disminución de la expresión total o de la superficie celular del receptor de insulina (IRS) y el decremento de la afinidad de los receptores de insulina por la insulina (Talbot, 2014). Por citar un ejemplo; en el hipocampo, área crítica en procesos de aprendizaje y memoria, la insulina activó únicamente el 10% de los niveles basales de sustrato de IRS (Talbot et al, 2012).

Así, se ha propuesto que el mecanismo de la disminución de la señalización de insulina en el cerebro en la EA sea la RI. Lo anterior probablemente a causa de una fosforilación de serina en IRS, en especial, en IRS tipo 1 (IRS-1). Esto posiblemente provoca la activación de la microglía por parte de A β y con ello la secreción de citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (Hemonnot et al., 2019). Cabe señalar que, la activación de la insulina por IRS-1, disminuye constantemente en tejidos con niveles significativamente aumentados de IRS-1 (Talbot et al., 2012; Talbot y

Wang, 2014). Lo anterior explicaría la RI periférica cruzada a causa de la obesidad y/o la diabetes y la RI cerebral en la EA (Liu et al., 2011). Es más, la obesidad y la T2D son considerados como factores de riesgo potenciales para el desarrollo de la EA (Pugazhenthil et al., 2017).

De esta forma, las investigaciones actuales sugieren la posibilidad de utilizar a la RI y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, como un marcador temprano para el diagnóstico de EA y otros trastornos neurodegenerativos (Hölscher, 2019; Spinelli et al., 2019).

Después de analizar la evidencia del vínculo entre la diabetes y la neurodegeneración, tomando en cuenta los mecanismos patológicos que comparten, es sensato considerar el uso de fármacos con potencial antidiabético para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y el envejecimiento. Sin embargo, hoy en día, las opciones terapéuticas para dichas patologías continúan siendo limitadas y poco exitosas. En ese sentido, es fundamental encontrar estrategias farmacológicas para prevenir o retrasar el daño neuronal en pacientes con enfermedades metabólicas.

Desde los años 80 se demostró que los compuestos a base de V actúan como agentes miméticos de insulina, mejorando los trastornos metabólicos (Cam et al., 2000; Korbecki et al., 2016). Por tal razón, se propone el uso de V como nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento.

5. Vanadio

El vanadio, símbolo V, forma parte de los elementos de transición de la tabla periódica. Se ubica en el 4° periodo, grupo 5, con un número atómico 23 y un peso atómico de 50.942. Constituye el vigésimo elemento químico más abundante en la corteza terrestre (Sutradhar et al., 2020) y es el segundo elemento de transición más abundante, inclusive por encima del

hierro (Rehder, 2012). Fue descubierto en 1801 por Andrés Manuel del Río, mineralogista español, el cual lo denominó “eritronio” indicativo al color rojo que presentaba el compuesto (Rehder, 2017). El V se distribuye de forma ubicua en la naturaleza, se encuentra presente en el agua, aire, suelo, fósiles y los organismos vivos. Presenta potencial de formar diversos compuestos, actuando como un catión o anión (Imtiaz et al., 2015). El V muestra una amplia gama de estados de oxidación; +2, +3, +4, +5, encontrándose a nivel biológico en forma tetravalente y pentavalente (Tracey et al., 2007). La forma pentavalente predomina en fluidos corporales y en el espacio extracelular, habitualmente como ion vanadato (VO_4^{3-}). Intracelularmente, prevalece la forma tetravalente, exhibiéndose como ion vanadilo (VO_2^{2+}) unido a proteínas (Zaporowska y Ścibior, 1998). Es importante destacar que la forma en la que se encuentra el V en los sistemas biológicos depende de la relación del conjunto total de agentes reductores y los oxidantes celulares (Zaporowska y Ścibior, 1998).

Diversas especies de organismos almacenan y/o utilizan V en sus distintos procesos metabólicos. En los seres humanos adulto joven, la concentración promedio de V presente asciende a 1 mg aproximadamente (Rehder, 2016), encontrándose un equilibrio entre la cantidad excretada del organismo y la ingestión constante de V a través de la alimentación (Kordowiak y Holko, 2009). Algunas de las principales fuentes de exposición al V en la atmósfera las constituye; el polvo que se desprende de los distintos niveles de erosión de los suelos, emisiones volcánicas, la minería, industrias y la combustión de petróleo crudo (Barceloux, 1999; Korbecki et al., 2012; Rehder, 2013;). La concentración máxima aceptada en el aire es de 0.005 mg m^{-3} , de acuerdo con la Oficina de Evaluación de Peligros para la Salud Ambiental de California. Si se trata de exposición única, el valor límite de riesgo inmediato para la salud, asciende a 7 mg de V por administración venosa y 35 mg m^{-3} por inhalación (Willsky et al., 2011; Rehder, 2012). En el caso de la ingesta oral, se ha reportado una dosis permitida de 10 mg kg^{-1} (Rehder, 2012).

6. Metabolismo del vanadio

Las cantidades de V ingeridas a través de la dieta son aproximadamente de 15-20 mg/día (Sitprija & Eiam-Ong, 1998). Posterior a la ingesta, el ion vanadato (mayoritariamente en forma de VO_4^-) llega al tracto gastrointestinal y por acción del pH ácido del estómago el mayor porcentaje de VO_4^- se convierte en VO^{2+} . A causa del ambiente ligeramente alcalino del intestino, el VO^{2+} precipita en forma de hidóxido de vanadilo $[\text{VO}(\text{OH})_2]$ insoluble y finalmente es excretado en las heces (94-98%) (Rehder, 2008, 2013). Por su parte, el V reabsorbido es eliminado del organismo por medio de los riñones (Kučera & Sabbioni, 1998; Sitprija & Eiam-Ong, 1998) en forma de complejos de alto y bajo peso molecular hasta el momento no identificados (Nielsen & Uthus, 1990; Baran, 2003). Se cree que, en la orina, el nivel de V es aproximadamente el 12% de la cantidad ingerida (Sitprija & Eiam-Ong, 1998).

Tras ingresar al torrente sanguíneo, se estima que el 80 al 90% del V en su estado de oxidación +4 y +5 (Chasteen, 1995) es captado por la albúmina, una proteína clave en el transporte de diversos metales (Roche et al., 2008) y preferiblemente por la transferrina, que es el transportador por excelencia de V en el plasma sanguíneo (Barceloux, 1999; Rehder, 2013). Tanto V^{4+} como V^{5+} pueden ser captados por la apo-transferrina y la holo-transferrina (Azevedo et al., 2018), de esta forma pueden ser absorbidos de manera eficiente por las células a través de procesos de endocitosis mediada por receptores. Además de eso, las distintas especies de V pueden ingresar a las células por medio de transportadores de citrato, transportadores de aniones orgánicos y transportadores de lactato ubicados a nivel de membrana (Treviño et al., 2019). Así mismo, VO^{2+} puede ser asimilado por difusión pasiva (Yang et al., 2003; Sanna et al., 2014) y unirse a la inmunoglobulina G, o bien, a componentes plasmáticos de bajo peso molecular como lo son; citrato, lactato, oxalato y fosfato (Kiss et al., 2000; Sanna et al., 2014). Por su parte, los iones de V^{5+} ingresan a la

célula mediante canales de sulfato o fosfato (Rehder, 2013). Una vez en el interior de las células, el V^{+5} es reducido a VO^{2+} por acción del ácido ascórbico y la cisteína que son ricos en grupos tiol (Baran, 1998).

Finalmente, se ha reportado que el contenido total de V en el organismo adulto oscila entre 100 a 200 mg (Rehder et al., 2017). El 50% de ese contenido se localiza en el hueso, que constituye el principal reservorio de V a largo plazo y en donde el ion VO_4^- puede desplazar al fosfato en el mineral hidroxiapatita $[(Ca_5PO_4)_3]$ (Rehder, 2013; 2015). El porcentaje restante se deposita en órganos como el hígado, bazo y riñón (De Cremer, 2002) debido a su participación en la desintoxicación del organismo y la excreción de sustancias nocivas. Así mismo, el cerebro, los pulmones y los músculos, también participan en el almacenamiento de V (De Cremer, 2002). Tras la recaptura celular, los compuestos de V pueden ser sometidos a especiación y modificaciones redox. Lo anterior ejercerá un efecto en su biodisponibilidad, blancos de unión, así como en su efecto terapéutico y/o tóxico (Ścibior et al., 2020).

7. Efectos terapéuticos del Vanadio

Durante los últimos 15 años la búsqueda de las propiedades terapéuticas del V se ha intensificado (Costa-Pessoa, 2015). Revelando su papel potencial como agente antibacteriano, antiviral, antifúngico, antiparasitario, antineoplásico, antihipercolesterolémico y antiabético, así como su efecto antiobesidad, cardioprotector y neuroprotector (Scibior et al., 2020). Diversos estudios *in vitro*, *in vivo* y *clínicos*, han demostrado que, dosis farmacológicas de V (de 10 a 100 veces por arriba de la ingesta normal), presentan efecto en el metabolismo de lípidos (al estimular la lipogénesis e inhibir la lipólisis), colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, influyen en la morfología de los glóbulos rojos, promueven la síntesis de glucosa y glucógeno, así como la oxidación en hepatocitos (Harland & Harden-Williams, 1994). En modelos animales, se ha encontrado que el V ejerce un efecto

antioxidante bajo ciertas condiciones (Sekar et al., 1990; Yanardag et al., 2003; Tunali and Yanardag, 2006; Soares et al., 2007). Por otra parte, se ha descrito el rol del V en el metabolismo tiroideo, la mineralización ósea, en el almacenamiento y transporte de Ca^{+2} en la célula y en la síntesis de ciertos tipos de transmisores secundarios involucrados en la transducción de señales intracelulares. Estudios *in vitro* realizados en sistemas libres de células, han asociado efectos de los derivados de V sobre la actividad de una gran cantidad de enzimas que participan en procesos de fosforilación y desfosforilación de quinasas y fosfatasas (Costa-Pessoa et al., 2015). Con ello se demuestra que el V no sólo participa en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, sino que además ejerce un papel específico en los procesos de proliferación y diferenciación celular (Nriagu, 1998; Zaporowska and Ścibior, 1998; Tracey et al., 2007; Costa-Pessoa et al., 2015).

8. Función antidiabética del vanadio

Complementario a las funciones de los compuestos de V descritas anteriormente, se ha reportado ampliamente su potencial mecanismo antidiabético (Crans et al., 2019). Como se ha mencionado anteriormente, la diabetes es una enfermedad metabólica que implica niveles de glucosa en sangre inapropiadamente elevados, cuya etiología es multifactorial (Sapra y Bhandari, 2022). Los distintos mecanismos terapéuticos de este metal se han adjudicado principalmente al hecho de que el complejo vanadato $(\text{H}_2\text{VO}_4)^-$ presenta similitudes estructurales y electrónicas con el fosfato (Crans et al., 2019). En base a esto, se ha observado que el $(\text{H}_2\text{VO}_4)^-$ es capaz de adoptar una geometría bipiramidal triangular lo suficientemente estable como para imitar a la del estado de transición del fosfato presente en las enzimas que participan en su metabolismo, inhibiendo con ello su actividad biológica (Costa-Pessoa et al., 2015; Crans et al., 2019; Kowalski et al., 2020). Puesto que la mayor parte de las enzimas que resultan ser inhibidas por el $(\text{H}_2\text{VO}_4)^-$ participan en mecanismos

clave de señalización intracelular, el V es considerado un importante elemento de transición con aplicaciones terapéuticas de gran alcance (Kowalski et al., 2020; Selman et al., 2018). Por tal motivo, las sales orgánicas e inorgánicas de V se han analizado significativamente en el tratamiento de la diabetes.

Por citar algunos ejemplos, los compuestos como el bis(2-etil-3-hidroxi-4-pironato)oxovanadio(IV) (BEOV) y bis(3-hidroxi-2-metil-4-pironato)oxovanadio(IV) (BMOV) han mostrado propiedades antidiabéticas en ratas tratadas con estreptozotocina (STZ), así como una mayor eficacia en comparación con el sulfato de vanadilo (McNeill et al., 1992; Thompson et al., 2003; Thompson y Orvig, 2006; Hussain et al., 2016).

Adicionalmente, la capacidad hipoglucemiante de las especies de V se ha evaluado en modelos animales que presentan características similares a las observadas en la T1D y T2D (Treviño et al., 2019). Para el caso de T1D se han evaluado modelos de ratas diabéticas inducidas por STZ. Se administraron compuestos de coordinación de V (III-, IV- y V-clorodipicolinato (Vdipic-Cl) o sales inorgánicas de V (sulfato de vanadilo o metavanadato de sodio) vía oral través del agua durante 28 días, indicando una hiperglucemia y una intolerancia a la glucosa significativamente mejoradas (Xie et al., 2014). En cuanto a T2D, se administraron sales de V y compuestos de V en algunos modelos animales, por ejemplo; ratones *db/db*, ratas alimentadas con sacarosa, ratas *fa/fa* Zucker. Los resultados mostraron una regulación de la actividad de la glucógeno sintasa, mientras que, en los controles no diabéticos, no se presentaron alteraciones en las actividades enzimáticas (Pugazhenthii et al., 1991; 1993; Khandelwal et al., 1995; Pillai et al., 2013). Por otro lado, el tratamiento con BMOV durante 7 semanas en el modelo animal con STZ no presentó mejoras en la activación de la glucógeno sintasa estimulada por insulina en el músculo esquelético (Semiz et al., 2002), mientras que un tratamiento parecido mejoró la actividad en el modelo de ratas *fa/fa* Zucker (Semiz y McNeill, 2002).

Las propiedades del V también se han analizado en humanos diabéticos. En pacientes con T1D, la administración oral de metavanadato de sodio y sulfato de vanadilo en dosis de 50 – 125 mg/día durante un periodo de 2 a 4 semanas, mejoró los niveles de glucosa plasmática en ayunas y los requerimientos diarios en individuos con T1D. Cantidades similares fueron administradas a pacientes con T2D exhibiendo un incremento en la sensibilidad a la insulina, reducción en los niveles de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c, así como una mejora de la RI (Cohen et al., 1995; Goldfine et al., 1995; Halberstam et al., 1996; Aharon et al., 1998; Goldfine et al., 2000; Cusi et al., 2001; Ahmadi-Eslamloo et al., 2017). Otras investigaciones demostraron que la administración de sulfato de vanadilo en una dosis de 150 mg/día durante 6 semanas, incrementó 1.5 veces la velocidad fraccional de la glucógeno sintasa. Sin embargo, no alteró la actividad de la glucógeno sintasa basal o estimulada por la insulina. Lo anterior sugiere que el V podría activar a las quinasas involucradas en la síntesis de glucógeno sin necesidad del estímulo de insulina (Goldfine et al., 2000). Además de eso, el tratamiento con V redujo la sobreexpresión de las principales enzimas gluconeogénicas, PEPCL y glucosa-6-fosfatasa (Valera et al., 1993; Mosseri et al., 2000; Kiersztan et al., 2002; Marzban et al., 2005; Rosa et al., 2005; Metelo et al., 2012; Oliveri et al., 2012).

Por consiguiente, tanto en modelos animales de diabetes como en humanos diabéticos, el mecanismo del V en la regulación de la glucosa pareciese estar asociado con la recuperación de la síntesis de glucógeno, la mejora de la captación y/o la utilización de glucosa (Treviño et al., 2019). Adicionalmente, se ha propuesto que el efecto hipoglucemiante del V podría deberse a la inhibición de las enzimas tirosina fosfatasa. Lo anterior permitiría la activación de las vías de señalización de la insulina y la traslocación de los transportadores de glucosa (GLUT) a la membrana plasmática (Gonzalez-Villalba et al., 2016).

Finalmente, es importante señalar que las sales inorgánicas de V presentan biodisponibilidad oral muy baja, comparada con la de los complejos de V que extienden su vida media en el organismo. Lo anterior ha permitido el estudio de una gran diversidad estructural de especies de V, dando como resultado distintas acciones biológicas y de bioprocesamiento (Treviño and Díaz, 2020). En ese sentido, se ha evaluado el uso de los llamados polioxovanadatos, como es el caso del **decavanadato**, en el tratamiento de la diabetes.

9. Decavanadato y su función antidiabética

El decavanadato $[V_{10}O_{28}]^{-6}$ es un complejo oxo relativamente estable en un rango de pH ácido (Hayashi, 2011). Presenta en su estructura diez átomos de V ensamblados de forma compacta con dimensiones de celda unitaria de 8.3 Å x 7.7 Å x 5.4 Å, donde los iones de V^{5+} ocupan los intersticios octaédricos en las diez unidades $[VO_6]$ (Aureliano, 2011). Cabe señalar que, entre los oligómeros de vanadato, el decavanadato tiene el mayor impacto biológico. Se piensa que, debido a su estabilidad bajo determinadas condiciones fisiológicas, no se desintegrará completamente en otros oligómeros de vanadato, sin antes inducir cambios *in vivo* en diversos marcadores de estrés oxidativo, lipoperoxidación y actividad enzimática (Aureliano, 2009).

Adicionalmente, el decavanadato presenta un mayor impacto terapéutico al influir sobre distintos procesos biológicos, como son; la regulación del mecanismo de contracción/relajación muscular, tras modular la actividad de la actina y miosina, así como bombas, canales iónicos y receptores metabotrópicos (Tiago et al., 2007, Aureliano, 2011, 2016, 2017). Además, se ha observado su participación en marcadores de estrés oxidativo como la actividad de la catalasa, la lipoperoxidación, el contenido de glutatión, entre otros (Aureliano, 2009, 2017). Por otra parte, la administración de decavanadato *in vivo* ha

mostrado efectos particulares sobre la actividad mitocondrial, así como de las enzimas antioxidantes mitocondriales (Soares et al., 2007).

Cabe señalar que, en los últimos años, se ha discutido el papel biológico del decavanadato como agente mimético de la insulina o potenciador de la insulina en modelos de ratas diabéticas inducidas por STZ (Pereira et al., 2009) y en modelos murinos diabéticos inducidos por dietas hipercalóricas o con aloxano (Treviño et al., 2015, 2016, 2018). La administración de decavanadato presentó mejoras en los niveles séricos de glucosa y la tolerancia a la glucosa (Andersson et al., 2004; Thompson y Orvig et al., 2006; Thompson et al., 2009; Shafer et al., 2012; Aureliano, 2014; Yoshikawa et al., 2014; Yu et al., 2014; Treviño et al., 2016b). También el decavanadato presentó mayor eficacia para inducir la captación de glucosa en adipocitos de rata (Pereira et al., 2009).

No obstante, debido a su elevada carga aniónica, es necesario estabilizar al decavanadato por medio de contraiones (Nakamura and Ozeki, 2001; Ferreira da Silva et al., 2003; Bošnjakovic-Pavlovic et al., 2011). Particularmente, una de las moléculas de importancia biológica que se ha combinado exitosamente con el decavanadato para el tratamiento de la diabetes, es la metformina.

La metformina es una molécula de composición sencilla, sin embargo, presenta un comportamiento muy versátil con capacidad para formar sales y compuestos de coordinación en los que actúa como especie monocationica, dicationica, neutra y aniónica (Zhu et al., 2002). Particularmente, se ha reportado que los fármacos hipoglucemiantes como la metformina, indicados para el control de la diabetes, pueden prescribirse para la regulación del proceso metabólico neurodegenerativo (Campbell et al., 2017; Moran et al., 2019; Muñoz-Arenas et al., 2020). La mejora en el funcionamiento fisiológico podría deberse a la activación de AMPK, principal regulador celular del metabolismo de lípidos, la captación de glucosa y/o

la biogénesis de las mitocondrias en distintos tejidos (Hawley et al., 2002; Markowicz-Piasecka et al., 2017).

El mecanismo de acción exacto de la metformina aún no ha sido del todo esclarecido. No obstante, se ha demostrado que en hepatocitos, la metformina activa AMPK, con ello disminuye la actividad de la acetil-CoA carboxilasa e incrementa la oxidación de ácidos grasos. Este mecanismo explicaría la supresión de la expresión de enzimas lipogénicas y la disminución de la producción de glucosa por parte de los hepatocitos (Zhou et al., 2001).

Asimismo, se sabe que la metformina es capaz de cruzar rápidamente la barrera hematoencefálica (BHE) posterior a su administración oral (Labuzek et al., 2010), lo cual le permitiría actuar como agente neuroprotector en el SNC (Kang et al., 2017; Ou et al. al., 2018). Además, las investigaciones demuestran que la metformina desencadena la autofagia, previene la oxidación, reduce la neuroinflamación y ejerce un papel en la neuroreparación en una amplia gama de enfermedades del SNC (Ma et al., 2007; Di Tacchio et al., 2015; Du, 2022).

En anterior marco, se ha descrito que la metformina mejora los cambios neuropatológicos asociados con la EA y disminuye el deterioro cognitivo en células N2A diferenciadas, en cerebros de ratones diabéticos *db/db* y en individuos con TD2 (Gupta et al., 2011; Hsu et al., 2011; Li et al., 2012; Zhou et al., 2015). Estos hallazgos promueven a la metformina como un candidato óptimo para la neuroregeneración y la reducción del riesgo de EA.

No obstante, la actividad neuroprotectora de la metformina aún no se conoce por completo, debido a que es prescrita en función del nivel de hipoglucemia y RI, sin tomar en cuenta el proceso neurodegenerativo ni sus mecanismos de acción (Leech et al., 2019; Li et al., 2019).

Investigaciones recientes, han demostrado que la combinación de fármacos hipoglucemiantes como la metformina y los decavanadatos (decavanadato de metformina [MetfDeca]), exhiben mayor utilidad al presentar una mejora en la actividad bioquímica

intracelular, así como una recuperación de los niveles basales de lípidos y carbohidratos (Treviño et al., 2015). Además, restablecen la glucemia, la sensibilidad a la insulina y la dislipidemia en modelos animales con T1D, T2D y SM (Treviño et al., 2018). Por tal razón, se ha propuesto a MetfDeca como fármaco potencial en el tratamiento de diabetes y trastornos derivados.

10. MetfDeca como tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

Cuando se presenta una enfermedad neurodegenerativa, el porcentaje de neuronas en el cerebro disminuye y la señalización sináptica se interrumpe. Las células envejecidas son incapaces de mantener las proteínas en su estado plegado correcto. En consecuencia, se desencadena una serie de eventos; perturbación de la homeostasis de las proteínas en el cerebro, metilación del ADN, transducción de señales anormales entre las células, inflamación y disfunción de la insulina en el cerebro. Todo esto favorece el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Campbell et al., 2018).

Debido al poco avance en el desarrollo de tratamientos efectivos para las enfermedades neurodegenerativas, actualmente la investigación se ha orientado no sólo en terapias novedosas, sino también en explorar la utilización de medicamentos de uso común que son prescritos para otras condiciones, con la finalidad de reducir la incidencia y prevalencia de patologías neurodegenerativas (Moran et al., 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, la diabetes constituye un factor de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas. Los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos en dichas patologías son complejos y posiblemente se superponen, sobre todo por medio de vías vasculares, neurodegenerativas o ambas (Arnold et al., 2018; Moran et al., 2013; 2015; 2019). Además, factores como la obesidad, el sedentarismo y el envejecimiento, en asociación con mecanismos como la alteración en la señalización de la insulina y la RI, son

comunes en diabetes y en las enfermedades neurodegenerativas (Arnold et al., 2018; Vieira et al., 2018).

Previamente se ha descrito que la insulina en el cerebro juega un papel muy importante en la regulación del equilibrio de nutrientes y la función cognitiva, además de presentar efectos neuroreguladores, neurotróficos y neuroprotectores. Conforme avanzan las enfermedades neurodegenerativas, el nivel de expresión del gen de la insulina, así como la expresión de IRS, disminuyen significativamente (Rivera et al., 2005). En base a lo anterior, se ha sugerido que la RI podría estar vinculada con el desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Por tal razón, es primordial la búsqueda de tratamientos farmacológicos efectivos para prevenir o retrasar el deterioro neuronal en pacientes con enfermedades metabólicas. En ese sentido, MetfDeca pareciese ser una opción viable.

Investigaciones recientes han reportado que la administración de MetfDeca en ratas con SM mejoró la memoria de reconocimiento de objetos, disminuyó los marcadores de estrés oxidativo, así como la neuroinflamación del hipocampo. Además de un incremento en la densidad y longitud de las espinas dendríticas del hipocampo de ratas con SM (Díaz et al., 2021). Dichos resultados demuestran que MetfDeca exhibe un potencial efecto terapéutico en el SM al inducir mecanismos de restauración neuronal y cognitiva. No obstante, en el marco de investigación del efecto de MetfDeca sobre las enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento, poco se ha informado.

11. Conclusión

En resumen, los estudios y ensayos clínicos recientes *in vivo* e *in vitro*, demuestran que los compuestos de V exhiben efectos benéficos sobre los procesos metabólicos y celulares relacionados con el progreso de patologías asociadas con el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Se han logrado resultados positivos en modelos

animales al reducir la glucosa en sangre y ejercer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, la combinación de las especies de V con fármacos hipoglucemiantes, como es el caso de MetfDeca, constituye una opción eficaz para modular o minimizar el envejecimiento cerebral y el impacto negativo de las enfermedades neurodegenerativas. Pese a esto, la función neuroprotectora de este compuesto no se ha abordado por completo. Se necesita más información para dilucidar los mecanismos a partir de los cuales MetfDeca ejerce su actividad neuroprotectora, con el propósito de constituirlo como una opción efectiva y segura en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento.

12. Referencias

- Ahmadi-Eslamloo H, Moosavi SMS, Dehghani GA (2017) Cerebral ischemia-reperfusion injuries in vanadyl-treated diabetic rats. *Iran J Med Sci* 42(6):544–552
- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA (2019) Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* 322:1589–1599.
- Aureliano M, and Crans DC (2009) Decavanadate (V10O286-) and oxovanadates: oxometalates with many biological activities. *J Inorg Biochem* 103:536–546.
- Aureliano M (2011) Recent perspectives into the biochemistry of decavanadate. *World J Biol Chem* 2:215.
- Aureliano M (2017) The role of decavanadate in anti-tumor activity. *Glob J Cancer Ther* 3:12–14.
- Baghel M, Singh P, Srivas S, & Thakur M (2017) Cognitive Changes with Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 89(3), 765-773.
- Baran EJ (1998) Vanadium detoxification, in: J.O. Nriagu (Ed.), *Vanadium in the Environment. Part 2: Health Effects*, 31 John Wiley and Sons, pp. 317–345. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto.
- Baran EJ (2003) Model studies related to vanadium biochemistry: recent advances and perspectives. *J Braz Chem Soc* 14:878–888.
- Beydoun MA, Lhotsky A, Wang YF, Dal Forno G, An Y, Metter EJ, Ferrucci L, O'brien R, Zonderman AB (2008) Association of Adiposity Status and Changes in Early to Mid Adulthood with Incidence of Alzheimer's Disease. *Am J Epidemiol* 168:1179–1189.

- Bharti SK and Singh SK (2009) "Recent developments in the field of anticancer metallopharmaceuticals". *Int J Pharmtech Res* 1(4):1406–1420.
- Bošnjaković-Pavlović N, Prévost J, Spasojević-de Biré A (2011) Crystallographic Statistical Study of Decavanadate Anion Based-Structures: Toward a Prediction of Noncovalent Interactions. *Cryst Growth Des* 11:3778–3789.
- Cai Y et al., (2022) The landscape of aging. *Sci China Life Sci* 65(12):2354-2454.
- Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, Chapman I, Bellman SM, and Aromataris E (2018) Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 65:1225–1236.
- Canevelli M, and Marsili L (2022) Ageing of the Brain. *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Ltd 68–76.
- Carmona JJ and Michan S (2016) Biology of healthy aging and longevity. *Rev Invest Clin* 68:7–16.
- Crans DC, Henry L, Cardi G, Posner BI (2019) Developing vanadium as an antidiabetic or anticancer drug: A clinical and historical perspective. *Met Ions Life Sci* 203–230.
- Cummings JL, Morstorf T, Zhong K (2014) Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 6:37.
- Díaz A, Muñoz-Arenas G, Venegas B, Vázquez-Roque, R, Flores G, Guevara J, Gonzalez-Vergara E, Treviño S (2021) Metforminium Decavanadate (MetfDeca) Treatment Ameliorates Hippocampal Neurodegeneration and Recognition Memory in a Metabolic Syndrome Model. *Neurochem Res* 46:1151–1165.
- Díaz A, Treviño S, Pulido-Fernandez G, Martínez-Muñoz E, Cervantes N, Espinosa B, Rojas K, Pérez-Severiano F, Montes S, Rubio-Osornio M, Jorge G (2020). Epicatechin Reduces Spatial Memory Deficit Caused by Amyloid- β 25–35 Toxicity Modifying the Heat Shock Proteins in the CA1 Region in the Hippocampus of Rats. *Antioxidants (Basel)* 8(5).
- Díaz A, Vázquez-Roque R, Carreto-Meneses K, Moroni-González D, Moreno-Rodríguez JA, Treviño S (2023). Polyoxidovanadates as a pharmacological option against brain aging. *J Chem Neuroanat* 129:102256.
- Du MR, Gao QY, Liu CL, Bai LY, Li T and Wei FL (2022) Exploring the Pharmacological Potential of Metformin for Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci* 14:838173.
- Epel ES (2020) The geroscience agenda: toxic stress, hormetic stress, and the rate of aging. *Ageing Res Rev* 63:101167.

- Flores G, Flores-Gómez GD, Díaz A, Penagos-Corzo JC, Iannitti T, Morales-Medina JC (2020) Natural products present neurotrophic properties in neurons of the limbic system in aging rodents. *Synapse* 75:e22185.
- Gonzalez-Villalva A, Colin-Barenque L, Bizarro-Nevarés P, et al. (2016) Pollution by metals: Is there a relationship in glycemic control? *Environ Toxicol Pharmacol* 46:337-343.
- Harland BF and Harden-Williams BA (1994) Is vanadium of human nutritional importance yet? *J Am Diet Assoc* 94:891–894.
- Hayashi Y (2011) Hetero and lacunary polyoxovanadate chemistry: synthesis, reactivity, and structural aspects. *Coord Chem Rev* 255:2270–2280.
- Hemonnot, A.-L., Hua, J., Ulmann, L., and Hirbec, H. (2019). Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities. *Front. Aging Neurosci.* 11:233.
- Hölscher C (2019) Insulin signaling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 11:88.
- Hosoi M, Hori K, Konishi K, Tani M, Tomioka H, Kitajima Y, Akashi N, Inamoto A, Minami S, Izuno T, et al. (2015) Plasma Cholinesterase Activity in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis* 15:188–190.
- Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL and Bohr VA (2019) Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 15(10): 565–581.
- Hussain Shah SZ, Naveed AK, Rashid A (2016) Effects of oral vanadium on glycaemic and lipid profile in rats. *J Pak Med Assoc* 66(12):1592–1596
- Imtiaz M, Rizwan MS, Xiong S, Li H, Ashraf M, Shahzad SM, Shahzad M, Rizwan M, Tu S (2015) Vanadium, recent advancements and research prospect: a review. *Environ Int* 80:79–88.
- Isaev NK, Stelmashook EV, Genrikhs EE (2019) Neurogenesis and brain aging. *Rev Neurosci* 30:573-580.
- Kandimalla R, Thirumala V, and Reddy PH (2017) Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta* 1863:1078–1089.
- Komleva Y, Chernykh A, Lopatina O, Gorina Y, Lokteva I, Salmina A and Gollasch M (2021) Inflamm-Aging and Brain Insulin Resistance: New Insights and Role of Life-style Strategies on Cognitive and Social Determinants in Aging and Neurodegeneration. *Front Neurosci* 14:618395.
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D (2012) *Acta Biochim Polon* 59, 195.
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D (2016) Insulin-mimetic property of vanadium compounds. *Postepy Biochem* 62(1):60–65

- Labandeira CM, Fraga-Bau A, Arias Ron D, Alvarez-Rodriguez E, Vicente-Alba P, Lago-Garma J, and Rodriguez-Perez AI (2022) Parkinson's disease and diabetes mellitus: common mechanisms and treatment repurposing. *Neural Regen Res* 17(8):1652–1658.
- Labuzek K, Suchy D, Gabryel B, Bielecka A, Liber S & Okopien B (2010). Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacological Reports* 62(5): 956–965.
- Li W, Chaudhari K, Shetty R, Winters A, Gao X, Hu Z, Ge WP, Sumien N, Forster M, Liu R, Yang SH (2019) Metformin Alters Locomotor and Cognitive Function and Brain Metabolism in Normoglycemic Mice. *Aging Dis* 10(5):949–963.
- Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX (2011) Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol* 225(1):54-62.
- Mazucanti CH, Liu QR, Lang D, Huang N, O'Connell JF, Camandola S, Egan JM (2019) Release of insulin produced by the choroids plexis is regulated by serotonergic signaling. *JCI Insight* 4:e131682.
- Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin - a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm Res* 34(12):2614-2627.
- Mattson MP and Arumugam TV (2018) Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab* 27:1176–1199.
- Mcewen BS, Reagan LP (2004) Glucose transporter expression in the central nervous system: Relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 490:13–24.
- Moran C, Beare R, Wang W, Callisaya M, Srikanth V (2019) Alzheimer's disease neuroimaging I. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*.
- Moran C, Callisaya ML, Srikanth V, Arvanitakis Z (2019) Diabetes Therapies for Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19: 58.
- Muñoz-Arenas G, Pulido G, Treviño S, Vázquez-Roque R, Flores G, Moran C, Handal-Silva A, Guevara J, Venegas B, Díaz A (2020) Effects of metformin on recognition memory and hippocampal neuroplasticity in rats with metabolic syndrome. *Synapse* 74(9):e22153.
- Ng RC, Cheng OY, Jian M, Kwan JSC, Ho PWL, Cheng KKY, Yeung PKK, Zhou LL, Hoo RLC, Chung SK, et al (2016) Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Mol Neurodegener* 11:71.

- Oliveri LM, Davio C, Battle AM, Gerez EN (2012) ALAS1 gene expression is down-regulated by Akt-mediated phosphorylation and nuclear exclusion of FOXO1 by vanadate in diabetic mice. *Biochem J* 442(2):303–310.
- Ou Z, Kong X, Sun X, He X, Zhang LE, Gong Z, ... Xuan A (2018). Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain, Behavior and Immunity* 69:351–363.
- Pereira MJ, Carvalho E, Eriksson JW, Crans DC, and Aureliano M (2009) Effects of decavanadate and insulin enhancing vanadium compounds on glucose uptake in isolated rat adipocytes. *J Inorg Biochem* 103:1687–1692.
- Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D (2015) Vanadium compounds in medicine. *Coord Chem Rev* 301:24-48.
- Pillai SI, Subramanian SP, Kandaswamy M (2013) A novel insulin mimetic vanadium flavonol complex: synthesis, characterization and in vivo evaluation in STZ-induced rats. *Eur J Med Chem* 63:109–117.
- Pugazhenti S (2017). Metabolic Syndrome and the Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 146:243–258.
- Rehder D (2008) *Bioinorganic Vanadium Chemistry*, John Wiley and Sons, Chichester, UK.
- Rehder D (2012) *Future Med Chem* 4:1823.
- Rehder D (2013). Vanadium. Its role in humans, in: A Sigel, H Sigel, RK Sigel (Eds.), *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*, Springer, pp. 139–167. Dordrecht, Heidelberg, New York, London.
- Rehder D (2016) Perspectives for vanadium in health issues. *Future Med Chem*.
- Rehder D (2017) Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues. *Inorg Chim Acta Rev* 455:378–389.
- Ribe EM, Lovestone S (2016) Insulin signalling in Alzheimers disease and diabetes: From epidemiology to molecular links. *J Intern Med* 280:430–442.
- Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR and de la Monte SM (2005) Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis.* 8:247–268.
- Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E (2008) The antioxidant properties of serum albumin, *FEBS Lett* 582:1783–1787.
- Sanna D, Serra M, Micera G, Garribba E (2014) Uptake of potential anti-diabetic VIVO compounds of picolinate ligands by red blood cells. *Inorg Chim Acta Rev* 420:75–84.

- Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. [Updated 2022 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Setién-Suero E, Murillo-García N, Sevilla-Ramos M, Abreu-Fernández G, Pozueta A and Ayesa-Arriola R (2022) Exploring the Relationship Between Deficits in Social Cognition and Neurodegenerative Dementia: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* 14:778093.
- Ścibior A, Pietrzyk L, Plewa Z and Skiba A (2020) 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* 126508.
- Semiz S, McNeill JH (2002) Oral treatment with vanadium of Zucker fatty rats activates muscle glycogen synthesis and insulin-stimulated protein phosphatase-1 activity. *Mol Cell Biochem* 236:123–131.
- Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Dudkowska M, Krzystyniak A, Mosieniak G, Wesierska M and Włodarczyk J (2021) Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci* 13:646924.
- Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL (2010) How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol* 6(10):551-559.
- Sitprija V and Eiam-Ong S (1998). Vanadium and metabolic problems, in: J.O. Nriagu (Ed.), *Vanadium in the Environment. Part 2: Health Effects*, 31 John Wiley and Sons. pp. 91–120. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto.
- Soares SS, Gutierrez-Merino C and Aureliano M (2007) Mitochondria as a target for decavanadate toxicity in *Sparus aurata* heart. *Aquat Toxicol* 83:1–9.
- Spinelli M, Fusco S, and Grassi C (2019) Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front Neurosci* 13:788.
- Talbot K (2014) Brain insulin resistance in Alzheimer’s disease and its potential treatment with GLP-1 analogs. *Neurodegener Dis Management* 4:31–40.
- Talbot K, and Wang, H.-Y. (2014) The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 10, S12–S25.
- Talbot K, Wang H.-Y, Kazi H, Han L.-Y, Bakshi KP, Stucky A et al. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer’s disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 122, 1316–1338.
- Thompson KH, Lichter J, LeBel C, Scaife MC, McNeill JH, Orvig C (2009) Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *J Inorg Biochem* 103:554–558.
- Thompson KH, Orvig C (2006) Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I. *J Inorg Biochem* 100:1925–1935.

- Thompson KH, Orvig C (2006) Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *DaltonTrans* (6):761–764.
- Thompson KH, Orvig C (2006) Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I. *J Inorg Biochem* 100:1925–1935.
- Tondo G, Iaccarino L, Caminiti SP, Presotto L, Santangelo R, Iannaccone S, et al. (2020). The combined effects of microglia activation and brain glucose hypometabolism in early onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 12:50.
- Tracey AS, Willsky GR, Takeuchi ES (2007) *Vanadium: Chemistry, Biochemistry, Pharmacological, and Practical Applications*, CRC Press, Taylor and Francis Group.
- Treviño S, Aguilar-Alonso P, Flores Hernandez JA, Brambila E, Guevara J, Flores G, Lopez-Lopez G, Muñoz-Arenas G, Morales-Medina JC, Toxqui V, Venegas B, Diaz A (2015) A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse* 69(9):421–433.
- Treviño S, Díaz A (2020) Vanadium and insulin: Partners in metabolic regulation. *Journal of Inorganic Biochemistry* 208:111094.
- Treviño S, Díaz A, Sánchez-Lara E, Sánchez-Gaytan BL, Perez-Aguilar JM, González-Vergara E (2019) Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetic mellitus. *Biol Trace Elem Res* 188:68–98.
- Treviño S, Díaz A, Sánchez-Lara E, Sarmiento-Ortega VE, Flores-Hernandez JA, Brambila E, et al. (2018) Pharmacological and toxicological threshold of bisammonium tetrakis 4-(N,N-Dimethylamino) pyridinium decavanadate in a rat model of metabolic syndrome and insulin resistance. *Bioinorganic Chem Appl* 2018:2151079.
- Treviño S, Sánchez-Lara E, Sarmiento-Ortega VE, Sánchez Lombardo I, Flores Hernández JA, Pérez-Benítez A. et al. (2015) 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* 147:85–92.
- Treviño S, Sánchez-Lara E, Sarmiento-Ortega VE, Sánchez-Lombardo I, Flores-Hernandez JA, Pérez-Benítez A, Brambila E, González-Vergara E (2016b) Hypoglycemic, lipid-lowering and metabolic regulation activities of metforminium decavanadate (H₂ Metf)₃[V₁₀O₂₈]-8H₂O using hypercaloric-induced carbohydrate and lipid deregulation in Wistar rats as biological model. *J Inorg Biochem* 147:85–92.
- Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, Wijesekara N, Martins RN, Fraser PE, Newsolme P (2015) *Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular*

Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediat Inflamm* 105828.

- Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG (2018) Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology* 136(Pt B):160–71.
- Volicer L. (2020). Physiological and pathological functions of betaamyloid in the brain and Alzheimer's disease: A review. *Chin J Physiol* 63(95).
- Xie M, Chen D, Zhang F, Willsky G.R, Crans DC, Ding W (2014) Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *J Inorg Biochem* 136:47–56.
- World Health Organization, Newsroom, Fact Sheets, Detail. Dementia, 2022. Online Edition, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Wyss- Coray, T (2016) Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature* 539:180–186.
- Zaporowska H and Ścibior A (1998) Hematological effects of vanadium on living organisms, in: J.O. Nriagu (Ed.), *Vanadium in the Environment. Part 2: Health Effects*, 31 John Wiley and Sons. pp. 135–157. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto.
- Zhang H, Liu D, Huang H, Zhao Y, Zhou H (2018) Characteristics of Insulin-degrading Enzyme in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Curr Alzheimer Res* 15:610–617
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, ... Moller DE (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation* 108(8):1167–1174.
- Zhou Y, Fang R, Liu LH, Chen SD and Tang HD (2015) Clinical characteristics for the relationship between type-2 diabetes mellitus and cognitive impairment: a cross-sectional study. *Aging Dis* 6:236–244.
- Zhu M, Lu L, Yang P and Jin X (2002) Bis (1, 1-dimethylbiguanido) nickel (II). *Acta Cryst E* 58, m272–m274.
- Zilliox LA, Chadrsekaran K, Kwan J Y, and Russell JW (2016) Diabetes and cognitive impairment. *Curr Diab Rep* 16:87.