

EL VANADIO, UN ELEMENTO AMBIGUO

García Graciela Beatriz.

Área Morfología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531. CP 2000. Rosario. Santa Fe. República Argentina- Tel: 0341 4804592. Fax: 0341 4804598. e-mail: ggarcia@fbioyf.unr.edu.ar

Resumen: EL VANADIO, UN ELEMENTO AMBIGUO. Graciela Beatriz García. *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (2): 32-36.* El vanadio (V) se encuentra en 68 minerales diferentes, en los combustibles derivados del petróleo y el carbón y se utiliza principalmente en la industria metalúrgica. Para los humanos, la principal fuente de exposición al V es la contaminación atmosférica producida por la quema de combustibles. En los animales se ha demostrado que algunos compuestos del V son hepatotóxicos, nefrotóxicos, neurotóxicos, carcinogénicos y que afectan a la reproducción y al desarrollo de los fetos y lactantes. Sin embargo, los efectos toxicológicos finales, motivo de preocupación para las personas son la genotoxicidad y la irritación de las vías respiratorias. Por otra parte, los compuestos del V han sido objeto de investigación como agentes que disminuyen los niveles séricos de glucosa, como antihipertensivos, como anorexígenos y como anticancerígenos. El V, de efectos biológicos notables, debe ser más estudiado con el fin de conocer los mecanismos de su acción biológica y para poder determinar tanto los riesgos a su exposición como sus posibles usos farmacológicos en beneficio humano.

Abstract: VANADIUM, AN AMBIGUOUS ELEMENT. Graciela Beatriz García. *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (2): 32-36.* Vanadium (V) occurs in about 68 minerals and in fossil fuels and it is mainly used in steel industry. Air pollution produced by oil and coal burning is the main exposure source for human beings. Reproductive and developmental toxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity and carcinogenicity have been found in some vanadium compound exposed animals. Nevertheless, the toxicological end-points of concern for humans are genotoxicity and respiratory tract irritation. On the other hand, V compounds have been studied as anti-diabetic, as antihypertensive, as anorexigen and as anti-carcinogenic. V, which has remarkable biological effects should be studied in order to elucidate its biological mechanisms and to determine either its expositional risks or its pharmacological properties for human benefit.

Palabras clave: vanadio, contaminación ambiental, usos farmacológicos

Key Words: vanadium, air pollution, pharmacological use

Palavras Chaves: vanádio, contaminação ambiental, uso farmacológico

INTRODUCCIÓN

El vanadio (V) es un metal gris plateado que está presente en el ambiente en los estados de oxidación +3, +4 y +5 siendo la forma más predominante la del V (+5) (1). Su descubrimiento se atribuye al químico sueco Nils Sefstrom, en 1831, quien lo llamó así en honor a Vanadis la diosa de la belleza de los antiguos arios debido a que sus sales poseen hermosos colores (2). Es el 22º elemento más abundante en la corteza terrestre, se encuentra en 68 minerales diferentes y se extrae en Sudáfrica (42,2%), Rusia (39,2%) y China (12,7%) donde existen las mayores reservas. El pentóxido de V (V_2O_5) se utiliza principalmente en la fabricación de acero y en menor cantidad en la fabricación de plásticos, cerámica, caucho y otros productos químicos (3). Se encuentra también naturalmente en los combustibles derivados del petróleo y el carbón. Los combustibles crudos contienen trazas detectables de V (desde menos de 1 a 1600 mg V/kg) y las cenizas de la combustión del petróleo contienen más de un 80% de V_2O_5 (4).

COMPORTAMIENTO EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

En la biosfera, el V se encuentra en mayor proporción en la flora y fauna marina, aunque alcanza una importante concentración en hongos y otras especies terrestres menores (4). No ha sido probado que el V sea esencial para los seres humanos pero sí para ciertas especies inferiores tales como pollos y ratas en las cuales su deficiencia

produce: retardo del crecimiento, problemas de reproducción, alteraciones del metabolismo lipídico (5). En otros animales tales como las cabras el déficit de V provoca abortos y disminución de producción de leche, anormalidades físicas y esqueléticas en los miembros y aumento de los niveles de glucosa sanguínea (6). En ratas los compuestos del V regulan los niveles de hormona tiroidea en sangre y afectan el metabolismo de la glucosa y los lípidos (7) además tienen un efecto diurético y natriurético e inhiben la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa en riñón, cerebro y corazón (1). También se determinó que una variedad de enzimas importantes son inhibidas por el V: ATP fosfohidrolasa, ribonucleasa, adenilatoquinasa, fosfofructoquinasa y glucosa 6 fosfatasa (8).

EXPOSICIÓN AL VANADIO Y RIESGO PARA LA SALUD EN SERES HUMANOS

Para los humanos la principal fuente de exposición al V es la contaminación atmosférica producida principalmente por la quema de combustibles (fuel oil y carbón). Los niveles de V en el aire dependen de las estaciones y de la localización geográfica. Las grandes ciudades pueden tener anualmente en promedio niveles de V en el aire del orden de 20 a 100 ng/m³ con mayores concentraciones en los meses invernales si utilizan el carbón como combustible para calefacción (8).

Las emisiones de V a la atmósfera se producen también en lugares próximos a las industrias siderúrgicas y refinerías de petróleo. Se estima que se liberan anualmente al medio ambiente cerca de

65000 tn de V de las cuales un 90% se originan por la combustión de petróleo y carbón y en la industria siderúrgica. En un estudio realizado por Kucera y col. (9), los niveles de V en sangre en niños expuestos (que vivían cerca de una planta metalúrgica) eran significativamente mayores (0,078 µg/l) que los de niños no expuestos (0,042 µg/l). En la costa este del lago Maracaibo (Venezuela) donde se llevan a cabo intensas actividades petroleras, algunos estudios clínico-epidemiológicos han revelado una alta incidencia de malformaciones congénitas del SNC probablemente asociadas al V (10). Si bien hasta el momento no hay pruebas definitivas de que los compuestos de V sean los agentes etiológicos de los defectos en el tubo neural, dichos compuestos están presentes en los alimentos producidos en la región en una concentración superior comparada con datos bibliográficos anteriores (11).

Si bien no existe riesgo para la población general, la sobreexposición aguda o crónica a aire con partículas de V (V_2O_5 y otros compuestos inorgánicos de V) en el lugar de trabajo traería riesgos a los seres humanos. Los efectos toxicológicos finales motivo de preocupación para las personas son la genotoxicidad y la irritación de las vías respiratorias. Puesto que no es posible determinar un nivel de exposición sin efectos adversos, la OMS recomienda reducir los niveles en la medida de lo posible (3). También existe la posibilidad de una contaminación ambiental accidental o intencional cuando se produce una quema masiva o un derrame de petróleo crudo y en estos casos los efectos podrían ser dramáticos sobre ciertos ecosistemas confinados (12).

CONSUMO, ABSORCIÓN, EXCRECIÓN Y ALMACENAMIENTO

Diariamente consumimos alrededor de 1 µg de V proveniente del aire, 11 a 30 µg provenientes de los alimentos y de 1 a 30 µg/l provenientes del agua bebida lo que hace un total de 10 a 70 µgV/día (13). Son ricos en este elemento los hongos, mariscos, semillas de eneldo, perejil y pimienta negra (5). En el agua de bebida los niveles de V son variables (de 0,2 a más de 100 µg/l) y dependen de la localización geográfica.

Varias investigaciones mostraron que el V es pobremente absorbido (sólo un 10%) desde el tracto gastrointestinal. La mayoría del V ingerido es transformado en la forma catiónica vanadilo en el estómago antes de ser absorbido en el duodeno mediante un mecanismo desconocido. En su forma aniónica vanadato se absorbe aproximadamente 5 veces más que en la forma vanadilo, a través de un sistema de transporte aniónico. Una vez que el vanadato alcanza el flujo sanguíneo parte es convertido nuevamente en ion vanadilo. Ambas formas químicas se unen a las proteínas albúmina y transferrina y son rápidamente transportados por la sangre a distintos tejidos. En animales crónicamente tratados mediante adminis-

tración oral el V se acumula en el hígado, el riñón, el bazo, en los testículos y principalmente en los huesos (5). El V ingerido se elimina mayormente por la bilis y finalmente por las heces y por orina. Las concentraciones de V en orina son generalmente mayores en las personas altamente expuestas, aunque no se puede establecer una correlación directa con los niveles de exposición. En humanos y en animales la absorción cutánea no es significativa.

TOXICIDAD DEL VANADIO

La DL_{50} del V depende de la especie, la dieta y la edad. En ratas para el metavanadato de sodio ($NaVO_3$) es de 0,15 mmol/kg peso corporal (pc) por vía intraperitoneal y de 0,8 mmol/kg pc por vía oral forzada (14). En ratas y ratones expuestos por vía oral se obtuvieron valores de la DL_{50} del orden de 10-160 mg/kg pc para el V_2O_5 y otros compuestos de V pentavalente, mientras que para los compuestos tetravalentes los valores de la DL_{50} son del orden de 448-467 mg/kg pc (3).

La toxicidad de los compuestos del V aumenta con el aumento de la valencia de este elemento, siendo los pentavalentes los más tóxicos (15). La toxicidad aguda en animales por ingestión de compuestos de V lleva a disturbios nerviosos, parálisis de los miembros, falla respiratoria, convulsiones, deposiciones sanguinolentas y muerte. En gatos el $NaVO_3$ por vía intravenosa produjo vasoconstricción renal y disminución de la filtración glomerular (16).

En humanos la toxicidad aguda de los compuestos de V es baja y no es sistémica. Por inhalación, los síntomas principales son irritación de los ojos y del tracto respiratorio superior con sangrado nasal, tos, rinitis, y dolor de garganta (15). Debido a la ausencia de datos de toxicidad crónica el Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos organizó un estudio en ratas de 2 años de duración sobre los efectos del V_2O_5 basándose en que esta sustancia es un contaminante ambiental e industrial con gran potencial de exposición en humanos. Esos estudios concluyen que la exposición a partículas de V_2O_5 produce tumores neoplásicos pulmonares en ratas machos y probablemente en hembras y en ratones machos y hembras. También fueron observadas muchas otras lesiones no neoplásicas del tracto respiratorio (rinitis, hemorragia nasal, tos, dolor de garganta y asma) (17).

Hepatotoxicidad

En hígados de ratas perfundidos aislados el vanadato produce un incremento en el nivel de peroxidación lipídica y una pérdida de glutatión celular (18). En ratas tratadas oralmente con metavanadato de amonio (NH_4VO_3) también se encontraron niveles incrementados de peroxidación lipídica y disminución de la actividad de las enzimas anti-oxidantes catalasa y glutatión peroxidasa en hígado y riñón (19).

Nefrotoxicidad

El V se acumula en el riñón predisponiendo a la nefrotoxicidad. Inhibición de la enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa, aumento en el nivel de peroxidación lipídica y en la excreción urinaria de agua y solutos e inhibición de la acumulación de iones orgánicos, son algunos de los efectos descritos. De La Torre y Domingo (20) demostraron que la nefrotoxicidad del V depende de la edad, afectando más severamente a los animales adultos que a los jóvenes.

Neurotoxicidad

La exposición aguda en animales por ingestión de compuestos de V lleva a disturbios nerviosos, parálisis, falla respiratoria, convulsiones, deposiciones sanguinolentas y muerte. En humanos la toxicidad del V incluye perturbaciones en el SNC, temblor y deterioro en reflejos condicionados, así como congestión de la médula espinal. En pacientes con esclerosis múltiple se encontraron altos niveles de V y otros metales en cabellos y sangre (4). Algunos desórdenes mentales como síndrome maniaco depresivo puede asociarse con niveles de V superiores en la sangre (21). También se hallaron habilidades cognitivas reducidas en humanos crónicamente expuestos a este elemento (22).

En ratas adultas expuestas al NaVO_3 Sasi y col. (23) encontraron altos niveles de peroxidación lipídica con una disminución de los niveles de lípidos y proteínas en diferentes áreas cerebrales. También el V penetra la barrera hemato-encefálica (24), e induce alteraciones en neurotransmisores tales como: noradrenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina en el cerebro de ratas expuestas (25). *In vitro*, el NaVO_3 produjo una disminución tanto de la captación como de la liberación de noradrenalina en cortes de corteza cerebral de rata (26). Sanchez y col (27) encontraron alteraciones de la actividad motora y del aprendizaje en ratas expuestas al V y otros investigadores informaron sobre cambios en los niveles de catecolaminas en distintas áreas cerebrales (28). Más recientemente Avila-Costa y col. demostraron una disminución de las neuronas tirosina hidroxilasa positivas de la sustancia nigra (29) y alteraciones morfológicas de la barrera hematoencefálica (30) en ratones expuestos al V_2O_5 . En nuestro laboratorio, en ratas expuestas al NaVO_3 , hemos detectado niveles elevados de lipoperoxidación en hipocampo y cerebelo, disminución en coloraciones específicas de mielina y alteraciones comportamentales (31). En esos animales, utilizando marcadores histológicos de neurotoxicidad, también observamos astrogliosis, expresión de proteínas del heat shock (Hsp 70) y activación de la NOS particularmente en cerebelo e hipocampo (32).

Toxicidad reproductiva y durante el desarrollo

El V atraviesa la barrera hemato-testicular y se acumula en testículo (33, 34). La exposición oral

de ratones machos al NaVO_3 causaría una disminución del recuento de espermátides y espermatozoides y del número de gestaciones tras el apareamiento (3). En ratas adultas machos expuestas oralmente al NaVO_3 antes del apareamiento y en ratas hembras expuestas previo al apareamiento y durante la gestación y la lactancia no se observaron efectos adversos en la fertilidad, la reproducción y el parto; sin embargo el desarrollo de las crías sufrió un detrimento significativo desde el nacimiento y durante toda la lactancia (35). En ratas expuestas al V_2O_5 durante la gestación se encontraron altos niveles de V en la placenta y en los fetos (36, 37). En ratas preñadas y nodrizas tratadas con una dosis única de V(+5) Edel y Sabbioni (38) demostraron que el V es transportado a través de la placenta a los fetos y a través de la leche a las crías lactantes y se acumula en sus tejidos (especialmente en los huesos). En los estudios de toxicidad del desarrollo realizados por diversos investigadores se advierten diferentes resultados que dependen de: la vía de administración, la dosis administrada y el periodo durante el cual el V ha sido administrado así como los diferentes estados de oxidación del elemento. Algunas de las manifestaciones de la toxicidad de distintos compuestos del V en distintas especies durante el desarrollo son: pérdida del peso corporal, del hígado y del riñón, reducción en la osificación en general y en especial de los miembros y paladar hendido (39).

¿Carcinogénico o antitumoral?

En un estudio de toxicidad crónica y de carcinogenicidad del V_2O_5 en ratas y ratones se observó la presencia de tumores neoplásicos pulmonares en ratas macho y en ratones machos y hembras (17). Pero este elemento que se presentaba en principio como agente cancerígeno (40) ha pasado a ser considerado un agente anticancerígeno (41). En varios protocolos de carcinogénesis hepática se vio que el V reduce el tamaño e incidencia de los tumores junto con la modulación de las lesiones focales neoplásicas y preneoplásicas (42, 43). Como suplemento dietario se vio que protegía contra el cáncer de mama inducido por 7,12-dimethylbenz(a)anthracene en ratas hembras (44). Por otra parte, ciertos complejos del V inducirían apoptosis en células cancerígenas humanas (45).

UTILIZACIÓN FARMACOLÓGICA DEL VANADIO

Los compuestos del V han sido objeto de investigación como agentes que disminuyen los niveles séricos de glucosa, como antihipertensivos y como anorexígenos y como se ha visto previamente como anticancerígeno.

El efecto tipo insulina de compuestos del V sobre células (46) y animales diabéticos (47) ha sido estudiado desde hace más de 20 años. Estudios realizados en humanos han demostrado que las sales y los complejos de V mejoran los síntomas

de la diabetes (48). Este efecto es atribuido a una acción sinérgica sobre la insulina a través de la inhibición competitiva del V sobre fosfatasa reguladoras de proteínas, específicamente la fosfatasa 1B, que es la primera en la cascada regulatoria de la insulina (49). Sin embargo, el V suministrado oralmente en animales preñados es tóxico e inefectivo tanto por no normalizar la glucemia como por interferir con el desarrollo del feto (39).

El sulfato de vanadilo (VOSO_4) disminuyó y mantuvo normalizada la presión sanguínea en ratas espontáneamente hipertensas (50).

El V altera los niveles de neuropéptido Y en hipotálamo y, como consecuencia, disminuye el apetito y el peso corporal (51, 52)

El VOSO_4 (en una dosis de 60 mg/día) es utilizado en nuestros días por atletas que realizan levantamiento de pesas para mejorar su rendimiento (15).

CONCLUSION

El vanadio ha demostrado tener efectos biológicos notables, ya sea como un agente tóxico o farmacológico. Sin embargo, es necesario conocer más acerca de los mecanismos de acción biológica de este elemento para determinar tanto los riesgos a su exposición como sus posibles usos farmacológicos en beneficio humano.

BIBLIOGRAFÍA

- Nriagu J.P. (1998) "Vanadium in the Environment", Part 2: Health Effects, John Wiley and sons, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto.
- Chasteen N.D. (1984) "The biochemistry of vanadium". Structure and Bonding 53:105-208.
- WHO (2000). "Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds". Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 29.
- Wenning R. and Kirsch N. (1988) "Vanadium". In: Hans G. Seiler, Helmut Sigel and Astrid Sigel (Eds), Handbook on toxicity of inorganic compounds. New York, New York, pp. 749-765.
- Mukherjee B., Patra B., Mahapatra S., Banerjee P., Tiwari A., Chatterjee M. (2004) "Vanadium an element of atypical biological significance". Toxicology Letters 150: 135-143.
- Badmaev V., Prakash S., Majeed M. (1999) "Vanadium: a review of its potential role in the fight against diabetes". J. Altern. Complement. Med. 5: 273-291.
- Nakai M., Watanabe H., Fujiwara C., Kakegawam H., Satoh T., Takada J., Matsushita R., Sakurai H. (1995) "Mechanism of insulin-like action of vanadyl sulfate: studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds". Biol. Pharm. Bull. 18: 719-725.
- WHO (1988). "Vanadium" in: Environmental Health Criteria. 81. Technical Report Series, Geneva: WHO.
- Kucera J., Byrne A.R., Mravcová A., Lener J. (1992) "Vanadium levels in hair and blood of normal and exposed persons". Sci. Total Environ. 15: 191-205.
- Tudares C. (1998) "Physical and chemical properties of vanadium and its compounds" Invest. Clin. 39(1): 3-16.
- Tudares C.M. and Villalobos H.D. (1998) "Determination of vanadium concentration in foods produced on the Eastern

Coast of Lake Maracaibo". Invest. Clin. 39(1): 29-38.

- Byczkowski, J. Z. and Kulkarni A.P. (1996) "Pro-oxidant biological effects of inorganic component of petroleum: vanadium and oxidative stress". (Report N° A647063) www.stormingmedia.us.
- WHO (1990) "Vanadium and some vanadium salts". International Programme on chemical safety (IPCS). Environmental Health Criteria (EHC) 42.
- Llobet J.M. and Domingo J.L. 1984 "Acute toxicity of vanadium compounds in rats and mice". Toxicol. Lett. 23: 227-231.
- Barceloux D.G. (1999) "Vanadium". J. Toxicol. Clin. Toxicol 37(2): 265-278.
- Larsen J.A. and Thomsen O.O. (1980) "Vanadate-induced oliguria and vasoconstriction in the cat". Acta Physiol. Scand. 110: 367.
- National Toxicology Program (NTP) (2002) "Technical report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of vanadium pentoxide" (CAS NO. 1314-62-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).
- Younes M. and Strubelt O. (1991) "Vanadate-induced toxicity towards isolated perfused rat livers: the role of lipid peroxidation". Toxicology 66:63-74.
- Russanov E., Zaporowska H., Ivancheva E., Kirkova M., Konstantinova S. (1994) "Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in vanadate-treated rats". Comp. Biochem.Physiol. 307C(3): 415-421.
- De La Torre, A. and Domingo, J.L. (1999) "Effects of age on V nephrotoxicity in rats". Toxicol. Lett. 105: 75-82.
- Conri C., Simonff M., Fleury B., Moreau F. (1986) "Variations in serum vanadium levels during treatment of mental depression". Biol. Psychiat. 21: 1335-1339.
- Barth A., Schaffer A.W., Konnaris C., Blauensteiner R., Winker R., Osterode W., Rudiger H.W. (2002) "Neurobehavioral effects of vanadium". J. Toxicol. Environ. Health 65(9): 677-683.
- Sasi, M.M., Haider, S.S., El-Fakhri, M. and Ghwarsha, K.M. (1994) "Microchromatographic analysis of lipids, protein, and occurrence of lipid peroxidation of vanadium neurotoxicity". Neurotoxicol. 15: 413-420.
- Berman E. (1980) "Toxic metals and their analysis". Hayden, Philadelphia.
- Witkowska D. and Brzezinski J. (1979) "Alteration of brain noradrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine levels during vanadium poisoning". Pol. J. Pharmacol. Pharm. 31: 393-398.
- Witkowska D. and Brzezinski J. (1983) "Effect of metavanadate on the uptake and release of noradrenaline in rat brain cerebral cortex slices". Toxicol. Lett. 17(3-4): 223-31.
- Sanchez, D.J., Colomina, M.T and Domingo, J.L. (1998) "Effects of vanadium on activity and learning in rats". Physiol. Behav. 63: 345-350.
- Sharma R.P., Coulombe R.A., Srisuchart B. (1986) "Effects of dietary vanadium exposure on levels of regional brain neurotransmitters and their metabolites". Biochemical Pharmacology 35(3): 461-465.
- Avila-Costa M.R., Montiel Flores E., Colin-Barenque L., Ordoñez J.L., Gutierrez A.L., Niño-Cabrera H.G., Mussali-Galante P., Fortoul T.I. (2004) "Nigrostriatal modifications after vanadium inhalation: an immunocytochemical and cytological approach". Neurochemical. Res. 29(7): 1365-1369.
- Avila-Costa M.R., Colin-Barenque L., Zepeda-Rodriguez A., Antuna S.B., Saldivar O.L., Espejel-Maya G., Mussali-

Galante P., del Carmen Avila-Casado M., Reyes-Olivera A., Anaya-Martinez V., Fortoul T.I. (2005) "Ependymal epithelium disruption after vanadium pentoxide inhalation. A mice experimental model". *Neurosci. Lett.* 381(1-2): 21-25.

31. Garcia G.B., Quiroga A.D., Stürtz N., Biancardi M.E. (2004) "Morphological alterations of central nervous system myelin in vanadium (V) exposed adult rats". *Drug and Chemical Toxicology*, 27: 1-13.

32. Garcia G.B., Biancardi M.E., Quiroga A.D. (2005) "Vanadium-induced neuro-toxicity in the rat central nervous system: a histo-immunohistochemical study". *Drug and Chemical Toxicology*, 28: 329-344.

33. Parker R.D.R., Sharma R.P., Oberg S.G. (1980) "Distribution and accumulation of vanadium in mice tissues". *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9: 393-403.

34. Sharma R.P., Flora S.J.S., Brown D.B. Oberg S.G. (1987) "Persistence of vanadium compounds in lungs after intratracheal instillation in rats". *Toxicol. Ind. Health.* 3:324-329.

35. Domingo J.L., Paternain J.L., Llobet J.M., Corbella J. (1986) "Effects of vanadium on reproduction, gestation, parturition and lactation in rats upon oral administration". *Life Sci.* 39: 819-824.

36. Li S., Zhang T., Gou X. (1991) "Distribution of vanadium in tissues of nonpregnant and pregnant Wistar rats". *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 22(2): 196-200.

37. Zhang T., Yang Z., Li S., Gou X. (1991) "Transplacental passage of vanadium after treatment with vanadium pentoxide in Wistar rat". *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 22(3): 296-299.

38. Edel J., Sabbioni E. (1989) "Vanadium transport across placenta and milk of rats to the fetus and newborn". *Biol. Trace Elem. Res.* 33: 47-53.

39. Domingo J.L. (1996) "Vanadium: a review of the reproductive and developmental toxicity". *Reproductive Toxicology* 10(3): 175-182.

40. Wang H. and Scott R.E. (1995) "Unique and selective mitogenic effects of vanadate on SV40-transformed cells". *Mol. Cell. Biochem.* 153: 59-67.

41. Djordjevic C. (1995) "Antitumor activity of vanadium compounds". *Ions. Biol. Syst.* 31: 595-616.

42. Basak R. and Chatterjee M. (2000) "Combined supplementation of vanadium and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibit pla-

cental glutathione S-transferase positive foci in rat liver carcinogenesis". *Life Sci.* 68:217-231.

43. Bishayee A., Roy S. and Chatterjee M. (1999) "Characterization of selective induction and alteration of xenobiotic blotransforming enzymes by vanadium during diethylnitrosamine-induced chemical rat liver carcinogenesis". *Oncol. Res.* 111: 41-53.

44. Bishayee A., Oinam S., Basu M. and Chatterjee M. (2000) "Vanadium chemoprevention of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinogenesis: probable involvement of representative hepatic phase I and II metabolizing enzymes". *Breast Cancer Res. Treat.* 63: 133-145.

45. Aubrecht J., Narla R.K., Ghosh P., Stanek J and Uckun F. (1999) "Molecular genotoxicity profiles of apoptosis-inducing vanadocene complexes". *Toxicology and Applied Pharmacology*, 154: 228-235.

46. Shechter Y., Karlsh S.J.D. (1980) "Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions" *Nature* 284 (5756): 556-558.

47. Heyliger C.E., Tahiliani A.G., Mc Nelly J.H. (1985) "Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats". *Science*, 227: 1474-1477.

48. Halberstam M., Cohen N., Shlimovich P., Rossetti L., Shamon H. (1996) "Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not in obese nondiabetic subjects". *Diabetes.* 45: 659-666.

49. Valko M., Morris H. and Cronin M.T.D. (2005) "Metals, toxicity and oxidative stress". *Current Medicinal Chemistry* 12: 1161-1208.

50. Bhanot S. and Mc Neill J.H. (1994) "Vanadyl sulfate lowers plasma insulin and blood pressure in spontaneously hypertensive rats". *Hypertension* 24: 625-632.

51. Wilsky G.R., Goldfine A.B., Kostyniak P.J., Mc Neill J.H., Yang L.O., Khan H.R., Crans D.C. (2001) "Effects of vanadium (IV) compounds in the treatment of diabetes: in vitro and in vivo studies with vanadyl sulfate and bis (maltolato)oxovanadium (IV)". *J. Inorg. Biochem.* 85: 33-42.

52. Wang J., Yuen V.G. and Mc Neill J.H. (2001) "Effect of vanadium on insulin sensitivity and appetite". *Metabolism.* 50(6): 667-673.