

Efeito dos compostos de vanádio mono-substituídos sobre a sensibilidade à insulina de ratos diabéticos

Márcia A. N. Oliveira² (PG); Bruno R. Cunha² (IC); Ubiratan F. Machado³ (PQ); Edward R. Dockal⁴ (PQ); Patricia M. Seraphim² (PQ); Marcos F. S. Teixeira¹ *(PQ).

1- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)- Campus de Presidente Prudente, Departamento de Química, Física e Biologia. E-mail: função@fct.unesp.br

2- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)- Campus de Presidente Prudente, Departamento de Fisioterapia;

3- Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas I, Departamento de Fisiologia e Biofísica;

4- Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química.

Palavras Chave: complexos de vanádio, diabetes, glicemia, cetonúria, glicosúria, Base de Schiff

apresentaram-se elevados nos animais diabéticos mesmo após as injeções, sugerindo talvez a necessidade de maior tempo de tratamento.

Introdução

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* vêm demonstrando que compostos de vanádio podem ser utilizados como mimetizadores da ação da insulina, promovendo o transporte e a oxidação da glicose em adipócitos, estimulando a síntese do glicogênio no fígado e diafragma, e inibindo a glicogenólise em hepatócitos, além de influenciar a própria translocação de transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática de células musculares, aumentando assim a captação de glicose. Vários compostos de vanádio quelados organicamente são mais potentes do que os sais livres em relação aos efeitos insulino-miméticos *in vitro* e *in vivo*^{1,2}. Estes compostos possuem a propriedade de aumentar a eficiência insulino-mimética com uma redução nos níveis de toxicidade do vanadila (VO), entretanto, pouco se sabe acerca das propriedades redox dos complexos de vanádio em função da atividade fisiológica. O objetivo deste trabalho foi estudar a relação estrutura-atividade dos complexos de vanadila(IV) a base de Schiff mono-substituído na melhora de sensibilidade à insulina de ratos diabéticos através de avaliação de glicemia, glicosúria e cetonúria. O tratamento foi feito através de injeções ip diárias na dose de 25 nmol/Kg PC de complexos *N,N'*-bis(salicilideno)etilenodi-amina mono-substituído (5X-Salen) (X = -H, -NO₂) de vanadila(IV), durante 21 dias, após os quais os animais foram anestesiados e foram coletadas amostras de sangue.

Resultados e Discussão

A glicemia está bem aumentada em todos os grupos de diabéticos no primeiro dia de tratamento, evidenciando a resistência à insulina instalada neste grupo de animais. Ao observarmos o valor de glicemia caudal do dia do sacrifício dos animais houve uma tendência considerável à redução do valor de glicemia nos diabéticos tratados com os complexos de vanádio (Tabela 1). Após 21 dias de tratamento, os valores de glicemia foram reduzidos consideravelmente para ambos complexos estudados. Já os valores de cetonúria e glicosúria

Tabela 1. Perfil sérico de glicemia.

Grupos experimentais	Glicemia caudal do 1º dia de tratamento (mg/dL)	Glicemia caudal do dia do sacrifício (mg/dL)
Controle (n=8)	134,0±12,0	101±4,9
[VO(5NO ₂ -Salen)] (n=7)	423,1±38,5*	347,5±58,7**
[VO(5H-Salen)] (n=6)	424,1±27,9*	355,3±30,7*

* $P < 0,001$ vs Controle; ** $P < 0,01$ vs Controle

Conclusões

Os resultados indicam que a simetria dos orbitais moleculares, que são influenciados pelos grupos substituintes, é um importante fator para previsão do comportamento dos complexos na resposta insulino-símile. O complexo [VO(5NO₂-Salen)], que constitui de um grupo substituinte retirador de elétrons (-NO₂), apresentou um melhor efeito hipoglicemiante após 21 dias de tratamento. A presença de um grupo -NO₂ torna o cátion vanádio mais receptível às influências químicas celulares e conseqüentemente uma maior influência na ação de mimetizador. Por outro lado, o complexo [VO(5H-Salen)] têm um cátion vanádio mais protegido de interações químicas, porém apresenta uma maior facilidade de mudança de estado de oxidação e provavelmente uma ação no stress oxidativo. Tais correlações obtidas experimentalmente serão empregadas em estudos futuros envolvendo a participação destes compostos em ações insulino-miméticas.

Agradecimentos

Apoio financeiro FAPESP Proc. N° 04/10130-0.

-
- 1- Shechter, Y.; Goldwaser, I.; Mironchik, M.; Fridkin, M.; Gefel, D. *Coordination Chemistry Reviews*. (237):3-11, 2003.
- 2 - Paquet, M.R.; Romanek, R.J.; Sargeant, R.J. *Mol. Cell Bioch.* (109):149-155, 1992.