

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



## **VANADIO (V)**

JM DE GANDARIAS, E SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

### **SUMARIO**

#### **I. INTRODUCCIÓN**

#### **II. DATOS DE INTERÉS**

#### **III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS**

#### **IV. HOMEOSTASIS DEL VANADIO**

A. *Absorción del vanadio*

B. *Circulación del vanadio*

C. *Distribución*

D. *Excreción del vanadio*

#### **V. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL VANADIO**

A. *Acción simulfactor del crecimiento del vanadio*

B. *Efecto similinsulínica del vanadio*

C. *Efectos antidiabéticos y cardioprotectores del vanadio*

D. *Efectos vasocontráctiles del vanadio*

E. *El vanadio estimula la captación del potasio por los hepatocitos*

#### **VI. DEFICIENCIA EN VANADIO**

#### **VII. TOXICIDAD**

A. *Toxicidad aguda y toxicidad subaguda*

B. *Toxicidad crónica*

#### **VIII. BIBLIOGRAFÍA**







## I. INTRODUCCIÓN

El vanadio, de peso atómico 50,9 y número atómico 23, es un metal de transición ampliamente utilizado en la fabricación de aleaciones con hierro y otros metales, que no ha sido considerado como un oligoelemento **nutritivo esencial** hasta la década de los **70** del siglo **XX**; y ello incluso, tras sus probados efectos carenciales en ratas (Schwartz y Milne, **1971**) y pollos (Hopkins y Mohr, **1974**), en dosis altas (**farmacológicas**), por lo que sus resultados, continúan siendo todavía objetados en la actualidad por algunos autores, pues de hecho las **recomendaciones fisiológicas** oscilan entre **10-20** mcg (v. tabla **1**).

En pro de este oligoelemento, señalamos que, pese a no haberse podido demostrar una carencia dietética de vanadio en humanos, causante de alteraciones biológicas significativas, hay datos biológicos tan llamativos como los aportados por los equipos de investigación siguientes: Barrio y cols (**1997**), que demuestran un efecto **similfactor del crecimiento epidérmico (EGF)**; de Verma y cols (**1998**); de Bruck y cols (**1998**); de Sun y cols (**2000**); así como de Li y McNeill (**2001**), más los de Kiersztan y cols (**2002**), que en todos ellos acreditan los **efectos similinsulínicos del vanadio**, los cuales le confieren el doble *rol protector-reforzador de la insulina*.

Y en sentido opuesto, hay referencias sobre toxicidad (Rodríguez-Mercado y Altamirano - Lozano, **2006**; y ap. **VII-A** y **B**) de vanadio en humanos: afectados, tanto por inhalación reiterada de aire atmosférico polucionado, en ciertos recintos industriales y zonas próximas a la combustión masiva de carbón y/o de aceites pesados residuales; por la **piel (afectación dérmica)**, como por la ingestión de este oligoelemento, de tan relevantes signos clínicos: *anemia, alteraciones nerviosas, gastrointestinales, ...*

## II. DATOS DE INTERÉS

El vanadio primer elemento de transición en la tabla periódica, puede formar generalmente compuestos de valencias III, IV y V (Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano, **2006**).

El vanadio, como vanadato se halla mayoritariamente en medios *líquidos extracelulares (LEC)*, mientras que en los medios intracelulares su estado de oxidación **IV** es el más común (Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano, **2006**).

El contenido del aire atmosférico en las grandes ciudades y zonas próximas a industrias productoras de aleaciones con hierro y otros metales, el vanadio alcanza valores del orden de **30** o más ng/m<sup>3</sup>. El *contenido total de vanadio (CTV)* en el organismo humano es variable, según su ubicación: en el medio rural, **100-140** mcg. *En grandes ciudades y zonas próximas a industrias productoras de aleaciones de vanadio con hierro y/u otros metales, el CTV es mayor significativamente.*

### III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

Sus *mayores concentraciones* se hallan en los *alimentos de origen vegetal* y en *algunos peces* (v. tabla 1). El aire atmosférico puede alcanzar concentraciones de vanadio superiores a **1 mcg/m<sup>3</sup>** en las grandes ciudades; y más aún, en talleres productores de aleaciones de este oligoelemento con hierro u otros metales así como en las inmediaciones e incluso en zonas próximas a superficies en que se efectúa una combustión masiva de carbón, gasóleo y otros aceites minerales.

Los requerimientos diarios de vanadio (Pennington y Jones **1987**) se estiman en **10-20 mcg**, inalcanzables en una dieta habitual a juzgar por el contenido de los alimentos que

TABLA 1

CONTENIDO MEDIO EN VANADIO EN DIVERSOS ALIMENTOS  
(mcg/100 g de peso húmedo)

Espinacas y acelgas	35	Cerveza	8,5
Harina	30	Hígado de buey	7,5
Arroz	15 - 30	Yema de huevo	7,0
Vino tinto	10 - 20	Caballa	3,5
Atún	10	Zanahorias	2,5

transcribimos en la tabla 1. No obstante, ya hay preparados comerciales con **10 mcg** de vanadio por comprimido.

### IV. HOMEOSTASIS DEL VANADIO

Sumariamente, señalaremos que, en líneas generales, el grado de oxidación del vanadio influye positivamente en su homeostasis. *Su ingreso normal en el organismo se efectúa por absorción digestiva y su eliminación mayoritaria cursa por vía fecal.* Sólo en zonas con elevadas concentraciones de vanadio en el aire atmosférico (véase ap. III) pueden ingresar en el organismo por vía pulmonar cantidades cercanas a **1 mcg** de este oligoelemento.

#### A. ABSORCIÓN DEL VANADIO

Alcanza muy bajo porcentaje, acaeciendo a nivel gastrointestinal (v. fig. 2); y, en general, tanto en humanos como en aves y mamíferos, guarda relación con su grado de oxidación, absorbiéndose mejor el **vanadato** que el **vanadilo**. Y en zonas a elevadas concentraciones de - vanadio en aire atmosférico - llegan a inhalarse por vía pulmonar cuantiosas proporciones de este oligoelemento.

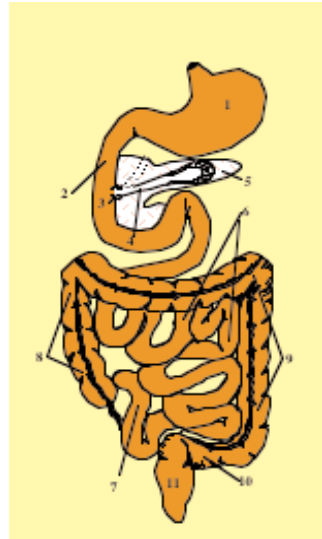


Fig. 1.- ABSORCIÓN DE VANADIO EN HUMANOS Y ANIMALES MONOGÁSTRICOS. (Consúltese texto, ap. IV-A). 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

### B. CIRCULACIÓN DEL VANADIO

El vanadio es más abundante en el **LEC** (*líquido extracelular*), lo que se refleja en una mayor concentración en plasma-suero, **8 ng/dL** (Ishida, **1989**) valor obtenido por espectrometría de absorción atómica, detectándose un predominio cercano al **70 %** al estado de **vanadato**. En cambio, en el **LIC** (*líquido intracelular*), concretamente en los *eritrocitos* (*hematíes*), el **vanadio** predomina en forma de **vanadilo** aunque escasea como sustancia libre: la *casi totalidad del vanadilo intraeritrocitario* se encuentra asociado, principalmente, a *fosfatos inorgánicos*; *ligado a hemoglobina* y otras proteínas; y *hasta formando complejos con ADP > ATP > AMP > ácidos orgánicos > glutatión*.

El **vanadilo** se liga en plasma-suero a diversas ferroproteínas: **transferrina** o **siderofilina** > **hepatoferritina** > **lactoferrina**.

### C. DISTRIBUCIÓN

El *vanadio transportado por la sangre*, incluso *atraviesa la barrera hematoencefálica*, alcanzando sus mayores concentraciones en tejido pulmonar, hígado, y riñones; y es notable la proporción de vanadio precozmente depositada en los huesos y dientes, concretamente en las zonas de osificación-mineralización; en menor escala, en tiroides, saliva, leche e incluso en el cabello de personas que residen o permanecen largo tiempo en zonas con aire concentrado en este oligoelemento; un mínimo, en miocardio y musculatura estriada en general, bazo, cartílago y sistema nervioso central. *A nivel celular, la mayor concentración de vanadio corresponde al núcleo, seguido*

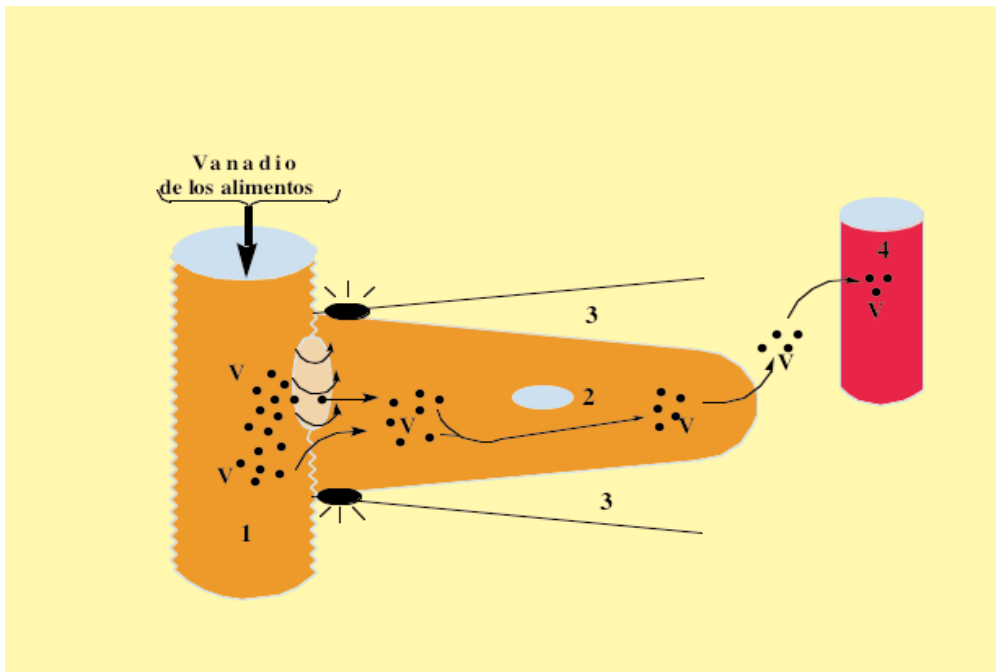


Fig. 2.-HOMEOSTASIS DEL VANADIO . (Consúltese texto, ap. IV-A).

*del citosol y mitocondrias, microsomas, dictiosomas, lisosomas...; las altas concentraciones de vanadio en el núcleo y microsomas llegan a deteriorar la consecuente genética molecular de ácidos nucleicos - biosíntesis de proteínas.*

#### D. EXCRECIÓN DEL VANADIO

Se expulsa en su casi totalidad por las *heces fecales*, en *mayor proporción* como **vanadilo**, dado que su tasa de absorción digestiva resulta mínima; en menor cuantía, se excreta por orina; y, escasamente, como excreción endógena, por la bilis, desaguando en el duodeno.

#### V. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL VANADIO

Como indicábamos al comienzo del apartado **I** de este tema, el **vanadio imita diversos efectos de la insulina** y del **factor de crecimiento epidérmico (EGF)**. Merece consignarse - como se transcribe en los apartados **A**, **B** y **C** - que tanto los efectos similinsulínicos como los del **EGF** guardan relación con la *actividad de la enzima tirosina cinasa de sus receptores*.

##### A. ACCIÓN SIMILFACTOR DEL CRECIMIENTO DEL VANADIO

Barrio y cols (1997), bioquímicos argentinos de la Universidad Nacional de la Plata, han corroborado dicha acción, sobre todo la similitud con el **EGF**, sirviéndose de nuevos preparados menos tóxicos. Para su experimentación utilizaron cultivos de células óseas, investigando su crecimiento y diferenciación en osteoblastos, midiendo la actividad de la *fosfatasa alcalina* in vitro, en respuesta a dos complejos de *vanadio* con **maltol**, un aditivo edulcorante de uso común: el *bis* (maltolato) de **oxovanadio (BMOV)** el *bis* (maltolato) de **dioxovanadio (BMV)**. Estos autores han comprobado efectos semejantes del vanadio con el factor de crecimiento, apreciando que los citados complejos preparados regulan la actividad de la *fosfatasa alcalina* y el *crecimiento similosteoblástico*.

##### B. EFECTOS SIMILINSULÍNICO DEL VANADIO

Para comprender este asunto, nada mejor que transcribir, resumidamente, algunos de los efectos más descollados y mejor conocidos de la insulina. *Una de las características más señaladas y constantes de la insulina es su tendencia persistente a rebajar el nivel de glucosa en sangre, misión que lleva a cabo:* 1) *al favorecer la síntesis de glucógeno* o **glucogénesis** a partir de glucosa; 2) *la penetración de glucosa en las fibras* (células) musculares y *adipocitos*, seguido de la **glucolisis** o desintegración de la glucosa; y, 3) frenando la **glucogenólisis** o desintegración del glucógeno. Gracias a estos procesos, la **insulina** ejerce-surte un *efecto hipoglucemiante*, cual es su característica más relevante.

De otro lado, la insulina frena tanto la **gluconeogénesis** o formación de glucosa a partir de precursores no glucídicos (piruvato, lactato, aminoácidos y glicerol), como la **glucogenólisis**.

La actividad hipoglucemiante de la insulina se efectúa triplemente (*en hígado, tejido muscular y adipocitos*). Tanto en *hepatocitos* como en *fibras musculares* la insulina promueve un des-



censo en los niveles de **AMPc**, lo que induce tanto una defosforilación de la **glucógenosintasa-D**-(fósforo dependiente)- **inactiva con su paso a glucógenosintasa-I**-(fósforo independiente)- **activa favorecedora tanto de la formación de glucógeno (glucogénesis)**, como de la inactivación de la **glucógeno fosforilasa**, frenándose la **glucogénesis** o desintegración de este polisacárido. Pero además, la **insulina promueve en los hepatocitos el aprovechamiento de la glucosa al estimular la biosíntesis de enzimas glucolíticas como la glucocinasa, fosfofructocinasa y piruvato cinasa**.

A su vez, en los tejidos muscular y adiposo, mas no en el hígado, la **insulina favorece el ingreso de glucosa en las fibras musculares y adipocitos**. A tal fin, la insulina **estimula** el mecanismo de cruce-transmembrana de fibras musculares y adipocitos mediante un **transportador** denominado **GLUT<sub>4</sub>** o **translocasa de glucosa**, que configura un “conducto” a lo largo del cual **canaliza la glucosa hasta el citoplasma de dichas células**.

Por otro lado, en los **adipocitos cunde la desintegración de glucosa** con producción de **glicerol-3-fosfato**, inductor de la **lipogénesis** con la formación de **triglicéridos**. Por esta concurrencia de fenómenos metabólicos, la **insulina no sólo es una hormona hipoglucemiante sino que además estimula la lipogénesis**.

Mas a su vez, la **insulina inhibe la gluconeogénesis al reprimir la actividad de la piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicinas, fructosa 1,6-difosfatasa y fructosa 6-fosfatasa, enzimas indispensables para dicha misión**.

#### C. EFECTOS ANTIDIABÉTICO Y CARDIOPROTECTOR DEL VANADIO

Verma, Cam y McNeill (1998) refieren avances importantes en estos campos, ya que **aluden a los efectos atidiabéticos y cardioprotectores ejercidos por nuevos preparados orgánicos de vanadio mucho más poderosos que los ensayados hasta ahora, y probados en dosis farmacológicas en su laboratorio, habiendo esclarecido, así-además, diversos mecanismos farmacocinéticos**. Sin embargo, una vez más, el hecho de que **las dosis utilizadas en su experimentación sean farmacológicas, mas no fisiológicas, nos obliga a reconsiderar estos avances científicos sin cierta reserva y preocupación**. Asimismo, Sun y cols (2000) han demostrado que **la administración de vanadato a ratas diabéticas por estreptozotina sensibiliza sus tejidos periféricos a la insulina, incrementando la capacidad tisular para metabolizar glucosa, induciendo un incremento del nivel glucosa-6-fosfato**.

Por su parte, Kiersztan y cols (2002), experimentalmente, **obtuvieron, dos datos a cual más positivos-significativos tras la administración de acetilacetato de vanadilo (VAc) a conejos diabéticos-aloxánicos: uno, que su hiperglucemia descendía a niveles normales al cabo de seis días; y otro, que denotaba inhibición de gluconeogénesis renal**.

#### D. EFECTOS VASOCONTRÁCTILES DEL VANADIO

Cadene y cols (1997) investigaron el influjo del **calcio** y la **fosforilasa cinasa** sobre las respuestas contráctiles inducidas por el **vanadil sulfato (VOSO<sub>4</sub>)** tanto sobre aorta de rata como

sobre anillos de *arteria mesentérica desendotelizada* de conejo. Y respecto a la *experimentación en aorta se demostró que el vanadilsulfato inducía respuestas contráctiles proporcionales a su concentración; y que dichas respuestas resultaban, más vigorosas aún, tras la desendotelización de la aorta, lo que obviamente se esperaba al extraer el endotelio de este vaso sanguíneo productor del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF).*

Y además, el incremento en la potencia contráctil inducido por el *vanadilsulfato* sobre la aorta mantenida en una solución nutritiva exenta de calcio, superaba netamente al inducido por otros agentes: un **36 %** por el *vanadilsulfato* frente al **16 %**, por la *noradrenalina*; al **8 %**, por la *arginín-vasopresina*; y al **5 %**, por el **KCl**. Y además, *merece consignarse que la adición al sistema experimental de un agente inhibidor de la liberación de calcio intracelular (el TMB-8)\* no modificaba el grado de respuesta contráctil, ni en presencia ni ausencia de calcio en la solución nutritiva. Y como novedad curiosa, la siguiente: sobre los anillos de arterias sin endotelio, el vanadilsulfato antagoniza la contracción vascular inducida por  $\text{Ca}^{2+}$ .*

En lo concerniente al *vanadio* hay diferencias significativas entre los efectos vasocontráctiles del *vanadilsulfato* y los del *pervanadato (PV)*: así, un inhibidor de la *tirosina cinasa*, como el *T47*, potencia múltiples veces los efectos vasocontráctiles inducidos por el vanadilsulfato sin

\* El TMB-8 es el clorhidrato-8-(N,N-dietilmilino)-octil-3,4,5-trimetoxibenzoato

*ejercer influencia alguna sobre los inducidos por el PV.* En consecuencia, la potencia de los efectos vasocontráctiles suscitados por el *vanadilsulfato* resulta independiente del *calcio*, aunque sí mantiene una relación directa con el grado de *fosforilación de la tirosina*. *Éste es una muestra más de los efectos biológicos similinsulínicos del vanadio.*

#### E. EL VANADIO ESTIMULA LA CAPTACIÓN DEL POTASIO POR LOS HEPATOCITOS.

El *vanadilsulfato* ( $\text{VOSO}_4$ ) y, en menor escala, el *vanadato sódico* ( $\text{NaVO}_3$ ) estimulan la captación *in vitro* de iones  $\text{K}^+$  por los hepatocitos, lo que representa un ejemplo más de los efectos biológicos similinsulínicos del vanadio (Bruck y cols, 1998). Tal efecto captador de  $\text{K}^+$  inducido por el  $\text{VOSO}_4$  supera cuantitativamente al ejercido por la propia *insulina*; y dicho efecto, es a su vez dependiente de la bomba *ATP-asa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$* , como lo prueba el que la *uabaína*, glicósido inhibidor de esta bomba anula dicho efecto captador de  $\text{K}^+$ , y lo que es aún más, la presencia de un inhibidor de la *tirosina cinasa* suprime el mencionado efecto captador de  $\text{K}^+$  que despliegan el *vanadilsulfato* y el *vanadato sódico* los que, a su vez, resultan inhibidores de las *fosfatasa*s.

#### VI. DEFICIENCIA EN VANADIO

Sólo se cuenta con datos de esta patología en animales, a partir de resultados experimentales en ratas y aves, cuyas características más señaladas afectan a la esfera reproductora: alteraciones de la espermatogénesis, merma de fertilidad y abortos; habiéndose asimismo, constatado retardo del crecimiento esquelético, pérdida de peso y disminución de la fuerza muscular, atribuibles por Wilson (1995) a una ligazón del vanadato con la enzima *Mg-ATP-asa*, constituyente de un complejo inhibidor de la potencia contráctil. Como datos de laboratorio: hemólisis y crenación de hemátis

*es con la consiguiente anemia; linfocitosis, incremento en la tasa de triglicéridos y referencias contradictorias sobre los niveles de colesterol. Y pese a todo, los signos reseñados, en modo alguno pueden considerarse como característicos de una deficiencia de vanadio, sino comunes a carencias en otros muchos oligoelementos. Sin embargo, en rumiantes (cabra) aunque la carencia de vanadio afecta a la esfera reproductora - con alto porcentaje de abortos y muertes de las madres; aunque, si la lactación fuere prolongada - ni siquiera perturbaría significativamente su crecimiento.*

*En la especie humana no hay registrada patología segura alguna sobre carencia de vanadio; sino que sólo habría datos contradictorios respecto a su influencia sobre los niveles de colesterol (Morley y cols, 1995).*

## VII. TOXICIDAD

Por alimentación, es prácticamente imposible, salvo por ingestión equívoca de algún producto. Las vías implicadas en la intoxicación son dos fundamentalmente: la vía respiratoria, por inhalación y/o la vía cutánea, por contacto directo del tóxico con la piel.

El *pentóxido de vanadio (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)* es la forma más tóxica, caso de trabajadores ocupados en limpieza de calderas. Pero, el riesgo de intoxicación por vanadio abarca a personal de distintas explotaciones e industrias con recintos cuya atmósfera está polucionada por este oligoelemento: talleres de cerámica, minería, producción de polímeros, fabricación de acero de gran resistencia y larga duración...

### A. TOXICIDAD AGUDA Y TOXICIDAD SUBAGUDA

La toxicidad aguda, producida por inhalación de polvos contaminados por *pentóxido de vanadio (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)*, refleja una patología respiratoria acentuada: rinitis, estornudos, tos irritativa, broncoespasmo, restricción de volúmenes respiratorios y capacidades respiratorias; en las formas más graves aparece **bronconeumonía** y edema de pulmón. Asimismo, a nivel de aparato digestivo, surgen vómitos, enteritis hemorrágica y diarrea.

La forma subaguda, moderada afecta a: vías respiratorias, en sus diferentes parajes y segmentos: rinitis, epistaxis, tos, estertores; piel-mucosas, con irritación y prurito cutáneos, urticaria, eczema; y al aparato digestivo, con lengua saburral de tinte verdoso, sabor metálico, náuseas-vómitos, retortijones de vientre, gastroenteritis con diarrea, a veces, sanguinolenta,...

### B. TOXICIDAD CRÓNICA

Los principales datos clínicos persistentes, detectados en casos de intoxicación que afectaron a personal empleado en limpieza de calderas son: asma, bronquitis crónica, lengua verdosa oscura, hepatitis con hepatomegalia, nefritis-nefrosis con afectación del túbulo contorneado proximal de las nefronas, conjuntivitis, bradicardia, extrasístoles, espasmos, temblores, zumbido de oídos, vértigos, debilidad general, trastornos mentales y estado depresivo.

**Datos de laboratorio:** Simonoff y cols (1986) describieron valores altos de vanadio en suero-plasma, superiores a 300 mcg/dL (60 mcml/L); y en orina exceden de los 200 ng/dL (40 mcml/L); y entre otros datos vale mencionar: *hiperbilirrubinemia* junto con *anemia, neutropenia* y *basofilia*.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ALTAMIRANO LM, ÁLVAREZ BL Y ROLDÁN ER (1993). *Med Sci Res*, **21**: 711-713.
- ALTAMIRANO-LOZANO MA Y ROJAS E (1996). *TERATOGEN CARCINOGEN MUTAGEN*, **16**: 7-17.
- ALTAMIRANO-LOZANO MA Y ROJAS E (1999). *TERATOGEN MUTAGEN CARCINOGEN*, **19**: 243-255.
- ALTAMIRANO-LOZANO MA Y ROJAS E (2005). *REV INT CONTAM AMBIENT*, **21**(1): 71-77.
- BARRIO DA & CORTIZO AM (1997). *J TRACE ELEM MED BIOL*, **11**: 110-5.
- BRUCK R, HALPERN Z, ADED H, SCHECHTER Y, KARLISCH SJD (1998). *PFLÜGER'S ARCHIV*, **435**: 610-16.
- CADENE A, GRIGORESCU F, SERRANO JJ & CROSS G (1997). *J PHARMACOL EXP THER*, **281**: 491-8.
- ESCANERO JF (1992). *QUÍMICA CLÍNICA*, **11**:119-26.
- GANDARIAS JM DE, SILVEIRA PF, SABINO E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- HOPKINS LL, MOHR HE (1974). *FED PROC*, **33**:1773-5.
- ISHIDA O, KIHIRA K, TSUKAMOTO Y, MARUMO F (1989). *CLIN CHEM*, **35**: 127-30.
- JACQUES-CAMARENA O & MEDINA-SANTILLÁN R (2008). *ANN NUTR METAB*, **53** (3-4): 195-8.
- KAWABE K & SAKURAI H (2006). *LIFE SCI*, **78**(24): 2860-6.
- LI SH, McNEILL JH (2001). *MOLEC CELLULAR BIOCHEMISTRY*, **217**: 121-129.
- MEHDI MZ & SRIVASTAVA AK (2006). *CELL BIOCHEM BIOPHYS*, **44**(1): 72-81.
- PENNINGTON JAT, JONES JW (1987). *J AM DIET ASS*, **87**: 1644-50.
- RODRÍGUEZ-MERCADO JJ Y ALTAMIRANO-LOZANO MA (2003).. *TOXICOL LETT*, **144**: 359-369.
- RODRÍGUEZ-MERCADO JJ Y ALTAMIRANO-LOZANO MA (2006). *REV INT CONTAM AMBIENT*, **22**(4): 173-189.
- ROJAS-LEMUS M, PIÑÓN ZG, MARTÍNEZ PM, RODRÍGUEZ LV, ALTAMIRANO-LOZANO MA, COLÍN-BARENQUE L, BIZARRO NP, FORTOUL TI (2007). *ACTA MICROSCÓPICA*, **16**(2):331-332.
- SAKURAI H (2005). *CLIN CALCIUM*, **15**(1): 49-57.
- SCHWARTZ K, MILNE DB (1971). *SCIENCE*, **174**: 426-8.

SHUKIA R & BHONDE RR (2008). *BIOMETALS*, **21**(2): 205-10.

SRIVASTAVA AK & MEHDI MZ (2005). *DIABET MED*, **22**(1):2-13,

SUN Q, GOLDWASSER I, GERSHONOV E, FRIDKIN M, SCHECHTER Y (2000). *AM J PHYSIOL ENDOCRINOL METAB*, **279**: E 403-E-410.

THOMPSON KH & ORVIG C (2004). *MET IONS BIOL SYSTEM*, **41**: 221-52.

VERMA S, CAM MC & MCNEILL JH (1998). *J AM COLL NUTR*, **17**: 11-8.

WILSON GJ, SHULL SE, COOKE R (1995). *BIOPHYS J*, **68**: 216-26.

YANARDAG R & TUNALI S (2003). *BIOL TRACE ELEM RES*, **95**(1): 73-85.