



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo Original de investigación

Potencialidades de la suplementación con zinc en la prevención de complicaciones de la diabetes pregestacional experimental

Tahiry Gómez Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0002-3465-5959>

Leticia Bequer Mendoza ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>

José Luis Molina Martínez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7805-3482>

Cindy Freire Gómez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9680-6428>

Angel Mollineda Trujillo ² <https://orcid.org/0000-0002-5057-4411>

Sonia Clapés Hernández ³ <https://orcid.org/0000-0002-3707-3591>

¹ Unidad de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba

² Centro de Investigaciones Agropecuarias, Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. Villa Clara, Cuba

³ Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: tahirygh@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de zinc en la gestante diabética puede contribuir a la elevada incidencia de alteraciones maternas y fetoplacentarias, pero los métodos óptimos para la suplementación durante la gestación permanecen indefinidos. **Objetivos:** Seleccionar un modelo experimental que reproduzca las características de la diabetes con hiperglucemias moderadas para evaluar el efecto de un suplemento de zinc en ratas gestantes y su descendencia en etapa fetal. **Métodos:** Se seleccionó un esquema de inducción con inyección subcutánea de estreptozotocina (STZ-100mg/kg-pc) al segundo día del nacimiento y se estudió la rata gestada y sus fetos. Posteriormente, se evaluó el efecto del suplemento de zinc (ZnSO_4 -50 mg/kg-pc) administrado durante la gestación. **Resultados:** Las ratas diabéticas gestadas mostraron alteraciones en el rendimiento reproductivo, estado metabólico y redox. Sus fetos presentaron anomalías en anexos embriofetales, restricción del crecimiento, disminución del glutatión tisular, además de modificaciones histopatológicas placentarias que perjudicaron el desarrollo intrauterino. En las ratas diabéticas suplementadas con zinc mejoró el control glucémico y el estado metabólico en general. Disminuyeron las reabsorciones y malformaciones. Se obtuvo un adecuado peso para la edad gestacional y un patrón de osificación fetal similar a los controles. Aumentó la eficiencia placentaria y la citoarquitectura placentaria presentó una apariencia similar a la normal. **Conclusiones:** La evaluación del modelo experimental proporcionó nuevos conocimientos sobre la respuesta integrada del organismo a las hiperglucemias moderadas en la rata gestada y su descendencia. Se aportaron evidencias sobre los efectos positivos de la suplementación con zinc en la disminución de la teratogenicidad de la diabetes pregestacional.

Palabras clave: estreptozotocina; diabetes experimental; sulfato de zinc; gestación; descendencia

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Potential of zinc supplementation in the prevention of complications of experimental pregestational diabetes

ABSTRACT

Introduction: Zinc deficiency in diabetic pregnant may contribute to the high incidence of maternal and feto-placental abnormalities, but optimal methods for supplementation during pregnancy remain undefined. **Objectives:** To select an experimental model that reproduces the characteristics of diabetes with moderate hyperglycemia to evaluate the effect of a zinc supplement in pregnant rats and their fetuses. **Methods:** An induction scheme with subcutaneous injection of streptozotocin (STZ-100 mg/kg-bw) on the second day after birth was selected and the pregnant rat and its fetuses were studied. Subsequently, it was evaluated the effect of a zinc supplement (ZnSO_4 -50 mg/kg-bw) administered during pregnancy. **Results:** Pregnant diabetic rats showed alterations in reproductive performance, metabolic and redox status. Their fetuses presented abnormalities in embryo-fetal annexes, growth restriction, decreased tissue glutathione, and placental histopathological changes that impaired intrauterine development. In diabetic rats supplemented with zinc, glycemic control and general metabolic status improved. Reabsorptions and malformations decreased. They were obtained both, an adequate weight for gestational age and a fetal ossification pattern similar to that of controls. Placental efficiency increased and the placental cyto-architecture presented a similar appearance to normal. **Conclusions:** The evaluation of the experimental model provided new knowledge about the integrated response of the organism to moderate hyperglycemia in pregnant rats and their offspring at the fetal stage. It was provided evidence on the positive effects of zinc supplementation in reducing the teratogenicity of pregestational diabetes.

Keywords: streptozotocin; experimental diabetes; zinc sulfate; gestation; offspring

INTRODUCCION

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) define la diabetes mellitus (DM) como un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de la insulina, su acción, o ambos. ⁽¹⁾ Se describen numerosos procesos fisiopatológicos involucrados en su aparición, que varían desde la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la insulina (RI). ^(1,2)

La DM es una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles que representan gran carga económica para los sistemas de salud del mundo, afectando a los países con independencia del sistema social y tipo de economía imperante. ⁽¹⁾ Las personas diabéticas presentan elevados riesgos de complicaciones que conllevan a la necesidad de atención médica, reducción de la calidad de vida, años de vida potencialmente perdidos, muertes prematuras y estrés familiar. ^(1,2) A largo plazo, la DM se asocia a disfunción e insuficiencia de diversos órganos, ocasionando complicaciones como retinopatía diabética, insuficiencia renal, neuropatía diabética, alteraciones cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares,

siendo en definitiva éstas las causas de la incrementada morbilidad y mortalidad presente en esta enfermedad. ^(1,2)

La Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estima que 463 millones de adultos viven actualmente con diabetes y que, sin suficientes acciones preventivas, habrá 578 millones de personas diabéticas en el 2030. ⁽³⁾ La expectativa de crecimiento de la prevalencia de la enfermedad se basa en una compleja interconexión entre factores socioeconómicos, demográficos, genéticos y ambientales, entre los que sobresalen la obesidad, dietas poco saludables, hábitos de vida inadecuados, inactividad física, entre otros. Aún más grave resulta que el 66,8 % de los pacientes con DM ignoran su condición, es decir, 2 de cada 3 personas diabéticas no están diagnosticadas. La DM es el resultado de un proceso fisiopatológico iniciado muchos años atrás de su presentación clínica; las condiciones que determinan la aparición de la DM tipo 2 (DM2) y sus comorbilidades están presentes desde los primeros años de vida. ^(2,3)

En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud 2023, la DM ocupa la octava posición entre las principales causas de muerte en todas las edades, con una tasa de 22,3 por

100 000 habitantes, con predominio del sexo femenino. En ese mismo año la DM presentó una prevalencia de 69,3 por cada 1000 habitantes. ⁽⁴⁾

El incremento de la incidencia de DM en mujeres en edad reproductiva es una realidad en Cuba y a nivel global. ^(4,2) Los estilos de vida inapropiados han provocado que cada vez más mujeres en edad fértil padezcan DM2. En muchos casos cursa inadvertida durante años, por lo que la mujer puede llegar al embarazo sin conocer su padecimiento. ^(1,2)

Particular atención requiere el incremento de la DM durante el embarazo en cualquier forma, ya sea pregestacional (DM tipo 1 o DM tipo 2) o gestacional, pues aumenta los riesgos de resultados adversos maternos, placentarios, fetales y neonatales, así como el riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas tanto en la madre como en la descendencia. ^(5,6)

Las consecuencias clásicas del embarazo diabético abarcan alteraciones en el rendimiento reproductivo materno, cambios en el crecimiento fetal, abortos espontáneos y muerte perinatal. Varios estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que los bebés nacidos de madres con diabetes pregestacional son más propensos a tener malformaciones que los nacidos de madres sin diabetes. ^(5,6,7) En Cuba las malformaciones ocupan el tercer lugar en las causas de muerte de los niños entre 1 año y 4 años, y en menores de un año ocupan el segundo lugar. ⁽⁴⁾ Aunque la teratogénesis diabética se manifiesta sin un patrón sindrómico particular, y puede afectar cualquier sistema de órganos, las anomalías más comunes involucran el sistema nervioso central y el cardiovascular. ^(5,6) Estas malformaciones implican defectos de cierre del tubo neural, médula espinal, síndrome de regresión caudal, defectos cardíacos y vasculares mayores, displasia esquelética y anomalías en los riñones y en el intestino. ^(5,7)

En la diabetes pregestacional el riesgo de malformación congénita es muy superior que en la diabetes gestacional ya que, en esta última, el inicio de la enfermedad es posterior al período de organogénesis embrionaria. ^(5,8) En el embarazo diabético se altera el desarrollo normal de la placenta y se producen cambios estructurales y funcionales. En ambas presentaciones de diabetes materna, las anomalías metabólicas que ocurren afectan la transferencia de nutrientes materno-fetal, y condicionan trastornos en el crecimiento y adiposidad fetal. ^(5,9)

La causa del incremento de alteraciones en la mujer diabética gestada y su descendencia no está totalmente dilucidada. El empleo de modelos experimentales para el estudio de la DM permite comprender mecanismos fisiopatológicos y evaluar estrategias diagnósticas y terapéuticas que limiten el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones. Entre los modelos más empleados se encuentra la inducción química

de diabetes mediante la inyección de estreptozotocina (STZ), fármaco que provoca la destrucción selectiva de las células β de los islotes pancreáticos, única fuente de insulina en el organismo. Este modelo experimental reproduce las manifestaciones clínicas de la diabetes humana, así como los efectos nocivos de la enfermedad durante la gestación. ^(10,11,12,13,14,15)

En la búsqueda constante de nuevos conocimientos relacionados con las bases moleculares que sostienen la aparición de la diabetes y sus complicaciones se han reportado modificaciones en macro y micronutrientes, tanto en estudios experimentales como en humanos. ^(16,17,18) Entre los minerales más estudiados se encuentra el Zn, cuyo papel fundamental en la diabetes radica en su participación en la síntesis, almacenamiento y secreción de la insulina en la célula β pancreática, así como en su función en las vías de señalización activadas después de la secreción de la insulina y en el transporte y metabolismo de la glucosa. ^(18,19) Aunque un número notable de investigaciones han indicado la relación de la enfermedad con el déficit de Zn y el deterioro de su homeostasis, la información del efecto beneficioso del micronutriente en el control de la glucemia no es concluyente. ^(20,21,22)

Por otra parte, la importancia del Zn en el desarrollo del embarazo y en la salud prenatal no ha sido ampliamente estudiada. Las investigaciones clínicas reportadas se han enfocado en la evaluación del efecto de suplementos de Zn, o su combinación con otros micronutrientes, sobre variables del estado metabólico en las gestantes con diabetes, pero no se abordan los efectos sobre la descendencia. ^(23,24) Algunos de estos estudios reportan beneficios de la suplementación evaluada, no obstante, en otras investigaciones el resultado es contradictorio. ^(23,25)

Teniendo en cuenta que no existen suficientes evidencias científicas que evalúen el papel del Zn en las complicaciones de la diabetes pregestacional, así como su posible relación con el estado metabólico y el estado redox de la gestante y su descendencia, se plantearon los siguientes objetivos de investigación: seleccionar un modelo de diabetes mellitus con hiperglucemias moderadas para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la rata gestada y su descendencia, evaluar el efecto de un suplemento de Zn sobre el estado metabólico y bioquímico y sobre el rendimiento reproductivo de ratas diabéticas gestadas, evaluar la influencia de un suplemento de Zn sobre el desarrollo fetal y placentario de ratas diabéticas.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio experimental en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara en el periodo comprendido entre 2017 y 2022.

Animales y grupos de experimentación

Se emplearon ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) vírgenes, adultas y con peso corporal entre 180 g-200 g, que fueron adquiridas en el Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) en La Habana, Cuba. Los animales, avalados por un certificado de salud se aclimataron durante una semana a la estación experimental. Posteriormente, las ratas fueron apareadas y las crías obtenidas se separaron por sexo el día del nacimiento. Las hembras se distribuyeron aleatoriamente en grupos de experimentación de acuerdo al estudio realizado; los machos se destinaron a la docencia y a otras investigaciones.

Cuidado y mantenimiento de los animales

Todos los animales fueron mantenidos en condiciones estrictamente controladas de temperatura [(19-25) °C], humedad relativa (45-65) % y luz (ciclos de 12 h luz/oscuridad). Para la alimentación se utilizó una dieta convencional (fórmula CMO 1000), a libre demanda, producida y suministrada por el CENPALAB. El agua se suministró a libre acceso filtrada y acidificada convenientemente. Las crías permanecieron con sus madres por 21 d hasta el destete.

Aspectos generales de la suplementación con zinc

El sulfato de zinc empleado es producido por la industria química farmacéutica cubana como sulfato de zinc heptahidratado ($\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$); 1,0 mg de $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ equivale a 0,227 mg de Zn^{2+} . Al inicio de cada experimento se determinó el peso de cada rata y se colocaron en cajas independientes. Se administró sulfato de zinc en el agua de beber o vehículo (agua) en los grupos correspondientes.

Aspectos éticos

Los animales se manipularon según recomiendan las guías para el trabajo con animales de experimentación y el Decreto-Ley No. 31 de Bienestar Animal de la República de Cuba. ^(26,27) Se utilizó la menor cantidad de animales posibles y se minimizó su sufrimiento. Los restos se eliminaron de acuerdo a las normas de bioseguridad establecidas. La investigación responde a un proyecto institucional aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Análisis estadístico

Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS para Windows Versión 20. Las comparaciones cuantitativas se realizaron mediante las pruebas no paramétricas Kruskal Wallis y U de Mann Whitney, teniendo en cuenta que la mayoría de las variables no presentaron distribución normal de los datos. Variables cuantitativas de interés se convirtieron en cualitati-

vas dicotómicas y se analizaron mediante la prueba exacta de Fischer. Los resultados se presentaron como la media $\pm$ error estándar de la media, totales y porcentajes. Las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$.

Selección de un modelo de diabetes mellitus con hiperglucemias moderadas para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la rata gestada y su descendencia. Selección del modelo

En 4 grupos experimentales de 10 animales cada uno se indujo diabetes con hiperglucemia moderada mediante la inyección de STZ (aplichem) en dosis única de 100 mg/kg-pc. La STZ se disolvió en 20 μL de tampón citrato 0,1 M (pH 4,5) helado para mantener su estabilidad y se inyectó inmediatamente de preparada la solución para evitar la degradación. Se ensayaron 2 vías de administración de la droga: subcutánea (sc) o intraperitoneal (ip) en diferentes tiempos: segundo y quinto día de nacidos. Se empleó un grupo control para cada grupo experimental, a los cuales se les administró el vehículo (tampón citrato) en las mismas condiciones. Durante 90 d se estudiaron indicadores bioquímicos, morfológicos e histológicos que aportaron información para la selección del esquema de inducción más eficiente.

Evaluación del efecto de la diabetes mellitus pregestacional en la rata gestante y su descendencia en etapa fetal

En este experimento se utilizaron 25 ratas hembras que se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos experimentales denominados grupo diabético (GD = 15) y grupo control (GC = 10). A los 90 d de nacidos ambos grupos se aparearon con machos sanos aproximadamente durante 3 ciclos estrales (15 d). El día 0 de la gestación se consideró cuando en el frotis del contenido vaginal se detectaron espermatozoides. Durante la gestación se estudiaron indicadores morfológicos y bioquímicos que aportan información sobre el estado metabólico y redox de las ratas gestadas. El día 20 se practicó la cesárea mediante una laparotomía xifopubiana; se analizaron los ovarios y el contenido uterino para estudiar el rendimiento reproductivo materno, así como la morfología y estado redox de las placentas y fetos de 20 d de gestación.

Evaluación del efecto de un suplemento de Zn sobre el estado metabólico y bioquímico, el rendimiento reproductivo y, el desarrollo fetal y placentario de ratas diabéticas

En este experimento se utilizaron 40 ratas hembras distribuidas en 4 grupos de 10 animales cada uno. Se administró la dosis de sulfato de zinc 50 mg/kg-pc durante 20 d de gestación a un grupo de ratas diabéticas y a un grupo de ratas

controles. Se incluyó un grupo de ratas gestadas diabéticas y un grupo de controles sin suplementación (vehículo). Durante la gestación se estudiaron indicadores morfológicos y bioquímicos que aportaron información sobre el estado metabólico y redox de las ratas gestadas. El día 20 se practicó la eutanasia y se analizaron variables metabólicas, bioquímicas y reproductivas maternas, así como variables bioquímicas y morfológicas externas e internas en los fetos y placentas.

Cada camada se dividió en 3 partes y se seleccionó 1/3 del total de fetos para realizar estudios bioquímicos, esqueléticos y viscerales. En los fetos destinados a estudios bioquímicos se realizaron determinaciones de estrés oxidativo (EO) y cuantificación de micronutrientes mediante la técnica espectrometría de absorción atómica en hígado y placentas. Los fetos reservados para la detección de anomalías viscerales se procesaron en solución fijadora de Bodian y en los destinados para la detección de anomalías esqueléticas se realizó la transparentación de la piel y el tejido muscular y posterior tinción de los tejidos óseos con rojo de alizarina. Para el estudio histológico se seleccionaron al azar 5 placentas de diferentes ratas gestadas de cada grupo.

RESULTADOS

Selección de un modelo de diabetes mellitus con hiperglucemias moderadas para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la rata gestada y su descendencia

De los 4 grupos tratados con STZ, los inyectados al segundo día, así como todos los controles, presentaron 100 % de supervivencia. Los grupos inyectados al quinto día presentaron un índice de mortalidad de 95 % por lo que fueron excluidos.

El grupo STZ-sc presentó un elevado consumo de agua y de alimento, menor ganancia en el peso corporal y, valores superiores de glucosa más estables en el tiempo con respecto a los presentados en el grupo STZ-ip. En la evaluación del control metabólico se evidenció que el grupo STZ-sc mostró significativamente peor control glucémico teniendo en cuenta los indicadores determinados [prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), HbA1c, insulina e índice HOMA-cell β]. En relación a los indicadores de química sanguínea y EO se observó que, en los grupos tratados con STZ no existieron diferencias significativas en los parámetros séricos del lipidograma. Sin embargo, los niveles circulantes de urea, creatinina y ácido úrico fueron significativamente mayores en STZ-sc. Las concentraciones de PAOP mostraron diferencias significativas en ambos grupos tratados respecto a sus controles, mientras que las concentraciones de MDA no se modificaron significativamente.

La observación macroscópica detallada de los órganos internos no detectó anomalías en los mismos. El análisis histopatológico del páncreas mostró una disminución significativa del número de islotes en los grupos tratados en relación a los controles, particularmente en el grupo STZ-sc. Las principales lesiones observadas en los Islotes de Langerhans fueron edema, vacuolización, congestión, atrofia y distorsión. Entre los grupos estudiados no existieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de linfocitos, fibroblastos y fibrosis; en ningún caso se constató necrosis.

El análisis integrador de los resultados permitió seleccionar la inyección subcutánea de STZ (100 mg/Kg-pc) a los 2 d de nacidos como el esquema de inducción del modelo experimental que representó con mayor eficiencia las particularidades metabólicas de la DM2 en humanos. En el experimento diseñado para evaluar el efecto de la diabetes pregestacional sobre la rata gestada y su descendencia, la totalidad de las ratas tratadas con STZ se confirmaron como diabéticas según la PTGO y se incluyeron en el estudio. En la adultez, solamente 12 ratas diabéticas y 9 controles presentaron un frotis vaginal positivo. En el GD el índice de fertilidad fue de 80,0 % y en el GC de 90,0 %.

Durante la gestación se observó incremento en el peso corporal en ambos grupos sin diferencias significativas. La PTGO y los niveles de glucosa en sangre de ratas diabéticas en los días 0 y 7 de gestación fueron significativamente mayores que en ratas no diabéticas. En relación a los indicadores de química sanguínea y de control glucémico determinados a los 20 d de gestación se observó que las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, VLDL, ASAT y HbA1c presentaron un aumento significativo en el GD en relación al GC. Las concentraciones séricas de creatinina, ALAT, glucemia, insulina, HOMA-IR y HOMA-cell β no presentaron modificaciones.

En las muestras analizadas de hígado materno del GD no se observaron alteraciones en los indicadores de EO estudiados (GSH, MDA y PAOP) en relación al GC. Los productos de fragmentación de desoxirribosa cuantificados en el ADN del hígado de las ratas del GD fueron significativamente mayores que en el hígado de ratas del GC. En las muestras de suero del GD se incrementaron significativamente los niveles de nitratos y nitritos.

En relación al rendimiento reproductivo materno en el modelo experimental establecido se observó que las ratas del GD presentaron disminución significativa de la ganancia de peso durante la gestación a expensas del peso del útero. En el GD el total de sitios de implantación, tamaño de la camada, fetos vivos a término, porcentaje de reabsorciones, eficiencia de implantación y pérdidas preimplantación presentaron valores disminuidos en comparación con el GC. El total de cuerpos

lúteos, reabsorciones, fetos muertos y malformados, pérdidas postimplantación e índice de viabilidad no mostraron diferencias entre los grupos experimentales.

La observación y descripción de los anexos embriofetales realizada en los fetos descendientes de ambos grupos (GD = 111 y GC = 118) permitió detectar varias anomalías morfológicas externas que, a pesar de no mostrar significación estadística, la interpretación biológica de los resultados corroboró el efecto negativo de la diabetes pregestacional sobre dichas estructuras. En el GD se encontraron con mayor frecuencia formaciones sólidas, duras y de color grisáceo en el amnios, líquido amniótico insuficiente de color rojizo y denso, ausencia de flujo sanguíneo en el cordón umbilical, fetos con edema, autólisis de marcada a extrema y placentas con manchas blancas. No se encontraron otras alteraciones en el cordón umbilical.

Todos los fetos, excepto los que mostraron las anomalías externas descritas, presentaron simetría axial armónica. Solamente en un feto descendiente de rata diabética se detectaron múltiples malformaciones: gastrosquisis, acrania y macroglosia. El feto se observó sin cráneo, con la masa encefálica expuesta totalmente; presentó defecto extenso en la pared abdominal ventral con exposición del hígado e intestino, a predominio del lado izquierdo; y lengua alargada y prominente (figura 1).

Los fetos descendientes del GD mostraron una reducción significativa en los indicadores de peso y talla, así como en la eficiencia placentaria, respecto a los fetos descendientes del GC. La descendencia del GC mostró 91,50 % de fetos clasificados con peso AEG. Los fetos restantes se distribuyeron equitativamente en PEG y GEG. Por su parte el GD presentó un aumento significativo en los fetos PEG, y disminución de los AEG.

Los niveles de glucosa en sangre fetal no mostraron diferencias entre los grupos. En las muestras analizadas de hígado fetal y tejido placentario del GD se observó un consumo significativo de GSH respecto al GC. Los valores de MDA y PAOP no difirieron en ambos grupos en los 2 tejidos estudiados.

En el estudio microscópico descriptivo de las placentas se observó una completa definición estructural de las 3 zonas definidas histológicamente como: zona de decidua, zona de unión, y zona del laberinto. En el GC se distinguieron características histológicas típicas en todos los tipos celulares apreciables en la placenta; sin embargo, todas las placentas del GD mostraron algún grado de alteración morfológica en las células que componen las zonas de unión y del laberinto. Llama la atención en el GD que en la zona de unión se observaron células gigantes del trofoblasto dispuestas en más de una capa de células de espesor con los citoplasmas más alar-



**Feto vivo
(normal)**



Feto malformado
A: acrania
M: macroglosia
G: gastrosquisis

Fig. 1. Feto malformado descendiente de ratas con diabetes pregestacional. Vista lateral izquierda de feto con gastrosquisis (G), acrania (A) y macroglosia (M), descendiente de rata diabética. Fotos tomadas con cámara digital Cannon PowerShot G11.

gados y angostos, núcleos alargados y abundantes vacuolas. Se apreciaron además quistes de células de glucógeno. En la zona del laberinto se observó desorganización de la estructura con engrosamiento de las células trofoblásticas que separan los vasos fetales de los espacios amplios que contienen sangre materna. Se apreciaron además quistes ectópicos de células de glucógeno.

Evaluación del efecto de un suplemento de Zn sobre el estado metabólico y bioquímico, el rendimiento reproductivo y, el desarrollo fetal y placentario de ratas diabéticas

En el estudio de suplementación con Zn, la ganancia de peso materna, con y sin cuernos uterinos, presentó valores inferiores en el grupo diabético respecto a los controles. Como resultado del tratamiento, en el grupo diabético suplementado estas variables mostraron niveles cercanos a los controles. En ambos grupos diabéticos la glucemia en ayunas presentó valores significativamente superiores a los controles durante los primeros 14 d de gestación. Aunque la glucemia no se modificó significativamente como resultado del tratamiento en el grupo diabético suplementado respecto al diabético, el análisis de los resultados evidenció una tendencia a la disminución en esta variable en los primeros 14 d.

Todas las ratas diabéticas (tratadas o no) presentaron tolerancia alterada a la glucosa respecto a sus controles. La

suplementación con Zn en el grupo diabético disminuyó significativamente la glucemia postcarga de glucosa a los 30 min; 60 min y 120 min de la PTGO respecto al grupo diabético no suplementado. Como resultado de la PTI, las ratas diabéticas presentaron sensibilidad alterada a la insulina que mejoró con la suplementación.

En relación a las variables de química sanguínea analizadas el índice HOMA-cella β presentó valores menores en el grupo diabético respecto a su control. Adicionalmente, se evidenciaron mayores niveles de HbA1c, ácido úrico, colesterol y triglicéridos en el grupo diabético respecto a los controles. En el grupo diabético suplementado la concentración de HbA1c fue significativamente menor que en el no suplementado, pero mantuvo las diferencias respecto a ambos grupos controles. El resto de las variables alteradas por la diabetes se recuperaron como resultado de la suplementación (tabla 1).

Respecto a las variables de EO las ratas diabéticas presentaron mayores concentraciones plasmáticas de NO_3/NO_2 , así como mayores concentraciones hepáticas de MDA y menores de GSH en relación a las del grupo control; sin cambios en los niveles de PAOP. En el grupo diabético suplementado se recuperaron los marcadores de EO alterados como consecuencia de la diabetes.

En tejido hepático materno la concentración de Zn referida al peso del órgano presentó valores inferiores en las ratas del grupo

Tabla 1. Variables de química sanguínea en los grupos estudiados

Variable	C	C-Zn	D	D-Zn
Química sanguínea				
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	$9,97 \pm 0,67$		$8,72 \pm 0,72$	$9,10 \pm 1,16$
Homa IR	$1,76 \pm 0,15$		$1,73 \pm 0,18$	$1,69 \pm 0,23$
Homa Cel β	$560,89 \pm 102,64$		$251,56 \pm 75,2^*$	$310,25 \pm 38,04$
HbA1c (%)	$3,59 \pm 0,10$	$3,63 \pm 0,11$	$4,51 \pm 0,14^{*+}$	$4,16 \pm 0,15^{***\#}$
Urea (mM)	$5,37 \pm 0,22$	$5,08 \pm 0,49$	$5,76 \pm 0,33$	$5,72 \pm 0,43$
Creatinina (μM)	$28,00 \pm 2,16$	$28,14 \pm 3,36$	$32,00 \pm 2,49$	$28,20 \pm 2,15$
Ácido Úrico (μM)	$234,47 \pm 25,93$	$240,76 \pm 22,94$	$336,79 \pm 37,85^{***}$	$263,64 \pm 15,07$
Colesterol (mM)	$1,82 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,20$	$2,82 \pm 0,33^{***}$	$2,11 \pm 0,24$
Triglicéridos (mM)	$2,45 \pm 0,30$	$2,34 \pm 0,20$	$3,48 \pm 0,29^{***}$	$2,95 \pm 0,29$
VLDL (mM)	$1,36 \pm 0,20$	$1,51 \pm 0,28$	$1,71 \pm 0,17$	$1,50 \pm 0,23$

Leyenda: Se presenta media $\pm$ error estándar de la media ($M \pm \text{EEM}$). Prueba U Mann Whitney. $^*p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo C. $^{**}p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo C-Zn. $^\#p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo D. Las determinaciones de Insulina, HOMA-IR, HOMA-Cel β no se realizaron en el grupo C-Zn por limitación de reactivos.

diabético respecto a los controles. En el grupo diabético suplementado, la concentración tisular de Zn resultó similar a los grupos controles. Con la dosis de Zn administrada (50 mg/kg-pc) no se evidenció exceso del micronutriente en los tejidos estudiados al comparar con los grupos no suplementados.

El 90 % de las gestantes del grupo diabético presentaron alteraciones en el producto de la concepción, evidenciadas por un número elevado de reabsorciones y fetos malformados, con diferencias significativas respecto a los demás grupos: 40 % en el D-Zn, 20 % en el C y 20 % en el C-Zn. En el grupo diabético se detectaron otras disfunciones reproductivas dadas por mayor incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación, que disminuyeron con la suplementación a niveles comparables a los grupos controles (tabla 2).

El peso promedio de los fetos del grupo diabético a los 20 d de gestación presentó valores inferiores respecto a los descendientes de los grupos controles. En grupo diabético suplementado, el peso fetal mostró niveles similares a ambos grupos controles. Referente a la clasificación de los fetos acorde a su peso, en los grupos controles se comprobó predominio de fetos con peso adecuado para la edad gestacional y en el diabético se detectó mayor frecuencia de fetos pequeños y grandes para la edad gestacional. En la descendencia del grupo diabé-

tico suplementado se evidenció aumento de la frecuencia de fetos con peso adecuado para la edad gestacional, a la vez que disminuyó la frecuencia de fetos con pesos extremos a valores similares a los grupos controles, aunque sin diferencias significativas respecto al grupo diabético (tabla 3).

El análisis morfométrico externo de la descendencia del grupo diabético demostró restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) dado por valores inferiores en las variables determinadas. La inmadurez del sistema óseo se manifestó por menor grado de osificación en huesos del cráneo, esternón, columna vertebral y miembros anteriores y posteriores respecto a los grupos controles. Los fetos del grupo diabético suplementado mostraron niveles similares en las variables de crecimiento somático respecto a los grupos controles y se evidenció mejor patrón de osificación en las mencionadas regiones del esqueleto al comparar con los fetos del grupo diabético.

Los descendientes de las ratas diabéticas mostraron retraso con respecto a la forma o patrón en que debe ocurrir la osificación en la mayoría de las regiones analizadas. Solo la región de los metatarsianos se exceptuó de este comportamiento anómalo. Los fetos del grupo diabético suplementado mostraron un aumento del total de sitios de osificación, con patrones

Tabla 2. Variables reproductivas maternas en ratas diabéticas y controles

Variable	C	C-Zn	D	D-Zn
Cuerpos lúteos (M±EEM)	133 (13,30 ± 0,63)	135 (13,50 ± 0,54)	134 (13,40 ± 0,56)	131 (13,10 ± 0,82)
Implantaciones (M±EEM)	108 (10,80 ± 0,65)	111 (11,10 ± 0,64)	108 (10,80 ± 0,71)	104 (10,40 ± 0,54)
Reabsorciones (%)	3 (2,65)	4 (3,61)	20 (20,91) ***	9 (8,95)
Total de fetos	105	107	88	95
Fetos vivos (%)	102 (96,87)	103 (96,48)	84 (95,06)	90 (94,64)
Fetos Muertos (%)	3 (3,13)	4 (3,52)	4 (4,94)	5 (5,36)
Fetos malformados / Total de fetos (%)	0/105	0/107	13/88 (14) ***	1/95 (1,10) #
Eficiencia de implantación (%)	81,35	82,36	80,05	80,22
Pérdidas pre-implantación (%)	18,65	17,64	19,95	19,78
Pérdidas post-implantación (%)	5,78	6,85	24,96*	13,77

Leyenda: Se presenta total (n), media ± error estándar de la media (M±EEM) o porcentaje (%). Prueba U Mann Whitney. * $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo C. ** $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo C-Zn. # $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo D.

Tabla 3. Peso fetal y clasificación de los fetos acorde a su peso en la descendencia de ratas diabéticas y controles

Variable	C	C-Zn	D	D-Zn
Total de Fetos	105	107	88	95
Peso (M±EEM)^a	3,70 ± 0,05	3,69 ± 0,05	3,56 ± 0,07***	3,59 ± 0,05
PEG (%)^b	5 (4,8)	6 (5,6)	14 (15,9) ***	10 (10,5)
PAG (%)^b	97 (92,3)	97 (90,7)	65 (73,9) ***	80 (84,2)
GAG (%)^b	3 (2,9)	4 (3,7)	9 (10,2) *	5 (5,3)

Leyenda: PEG, pequeño para la edad gestacional; AEG, adecuado para la edad gestacional; GEG, grande para la edad gestacional. Se presenta total (n); media ± error estándar de la media (M ± EEM) o porcentaje (%). ^a Prueba U Mann Whitney. ^b Prueba exacta de Fisher. * $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo C. ** $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo C-Zn. # $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo D.

de osificación concordantes con lo esperado en ese momento del desarrollo. En particular las regiones del esternón y falanges anteriores y posteriores mostraron osificación adecuada y diferente a los animales del grupo con diabetes sin el suplemento de Zn. La frecuencia de malformaciones en los fetos del grupo diabético resultó superior a la de la descendencia de los grupos controles y el grupo diabético suplementado (ver tabla 2).

Las anomalías en los fetos de gestantes diabéticas se presentaron tanto de forma aislada (76,92 %) como múltiple (23,07 %) y se encontraron en las regiones: cráneo-facial, torácica, abdominal y lumbar, siendo la región cráneo-facial la más afectada donde se presentaron anomalías externas, esqueléticas y viscerales. Las malformaciones encontradas involucraron los sistemas esqueléticos, digestivo, urogenital, tegumentario y nervioso central. Particularmente predominaron las anomalías siguientes: dilatación de los ventrículos cerebrales laterales, fontanelas anchas, amplia distancia entre parietales y cráneo en forma de domo. Los resultados del análisis de correlación evidenciaron relación entre la presencia de malformaciones y los niveles de glucosa en los días 0; 7 y 14 de gestación, así como las concentraciones maternas de NO₃/NO₂, GSH, MDA y Zn (Coeficiente de correlación punto biserial. Correlación significativa $p < 0,05$).

Los indicadores de EO en tejido hepático fetal mostraron menores concentraciones de GSH y mayores de MDA en la descendencia de ratas diabéticas respecto a la de ambos grupos controles. En el grupo diabético suplementado los niveles de estos indicadores fueron similares a los grupos controles. Los niveles de CAT, SOD y PAOP no se modificaron entre los grupos. El valor más bajo del promedio de la concentración de Zn correspondió al grupo diabético, pero sin diferencias significativas entre los grupos.

El análisis morfológico macroscópico de la placenta mostró menor eficiencia placentaria en el grupo diabético, mientras

que en el grupo diabético suplementado esta variable presentó niveles similares a ambos grupos controles. El análisis microscópico cualitativo de las placentas reveló que en las ratas diabéticas suplementadas disminuyeron las modificaciones histológicas características de la diabetes a nivel de las zonas del espongiotrofoblasto y del laberinto. Los marcadores de EO en tejido placentario del grupo diabético presentaron menor concentración de GSH, así como menor actividad de las enzimas antioxidantes CAT y SOD respecto a los controles. Los niveles de Zn en tejido placentario referidas al peso de la placenta fueron inferiores en el grupo diabético respecto al control. Como resultado de la suplementación los niveles del micronutriente se normalizaron en el grupo diabético.

DISCUSIÓN

Selección de un modelo de diabetes mellitus con hiperglucemias moderadas para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la rata gestada y su descendencia

En el presente estudio se ensayaron en ratas Wistar 2 d y 2 vías de inyección de una única dosis de STZ, para obtener un modelo experimental con características similares a la DM2 y un porcentaje de mortalidad adecuado que permita la reproducibilidad del mismo. La capacidad de regeneración de las células β del páncreas en la cepa Wistar disminuye rápidamente durante la primera semana postnatal y luego es insignificante en los roedores adultos, de ahí que el momento de administración del agente diabetogénico defina el tipo de diabetes experimental que se desea obtener. ⁽²⁸⁾ En este experimento es posible que las ratas neonatas inyectadas el día 5, con menor capacidad regenerativa de las células β , no hayan tolerado los cambios metabólicos que se producen inmediatamente a la administración del fármaco, más aún en una dosis de 100 mg/Kg-pc.

Los animales tratados al segundo día de nacidos sobrevivieron la etapa de inducción de la diabetes y presentaron en el transcurso del tiempo algunos de los signos clínicos clásicos de la enfermedad. ⁽¹⁾ Según el análisis de los resultados, el esquema seleccionado fue más eficiente en lograr un estado diabético en el animal lo más semejante posible a la enfermedad en humanos. Las alteraciones histopatológicas en el páncreas endocrino, el pobre control glucémico, los signos clínicos clásicos de la enfermedad, las modificaciones en la función renal y en el EO evidencian que el modelo experimental logrado puede ser efectivo en la exploración de los mecanismos implicados en la aparición de la enfermedad y sus complicaciones, además de facilitar estudios terapéuticos que pueden minimizar o prevenir la diabetes.

Las consecuencias de la DM pregestacional con hiperglucemias moderadas han sido estudiadas por varios equipos de investigación con resultados clínicos similares al embarazo diabético humano. ^(29,30) Las ratas gestadas con diabetes pregestacional presentaron pobre control glucémico basado en las cifras establecidas por la ADA para la glucemia en ayunas, PTGO y HbA1c. ⁽¹⁾ Además, los valores de la PTI, insulina, índices HOMA y perfil lipídico reproducen el estado clínico de la gestación diabética humana.

Teniendo en cuenta los trastornos metabólicos encontrados en las ratas gestadas, y basados en la teoría de Freinkel, se corresponden las alteraciones detectadas en el rendimiento reproductivo materno. Esta teoría apoya una compleja interacción en el ambiente intrauterino de modo que glucosa, aminoácidos y lípidos juegan, todos, un papel importante en la organogénesis y la fisiopatología del desarrollo fetal. ^(5,31) Por otra parte, el estado redox detectado es suficiente para causar alteraciones en el rendimiento reproductivo pues se conoce que el incremento del estrés oxidativo y nitrosativo modifica negativamente múltiples vías de señalización causando daño celular masivo, eventos apoptóticos y, por tanto, defectos en el desarrollo embrionario. ⁽²⁹⁾

En este experimento se detectaron fetos descendientes de madres diabéticas con alteraciones en el líquido amniótico, amnios y cordón umbilical consecuentes con oligohidramnios descrito en la diabetes materna humana. Este se asocia a la ruptura prematura de membranas, RCIU, defectos al nacimiento y muerte fetal. ⁽³²⁾ El estudio de los anexos embrionarios constituye una novedad de la investigación pues no existen antecedentes al respecto. El feto detectado con múltiples malformaciones, 2 mayores y una menor, fue descendiente de una rata con severo descontrol metabólico en el período de embriogénesis, lo que corrobora la importancia del control glucémico. La RCIU encontrada en la descendencia se relaciona con el metabolismo lipídico materno, EO, hipoxia

fetal y alteraciones estructurales de la placenta que conllevan a disminución de la eficiencia placentaria. ⁽⁹⁾

Evaluación del efecto de un suplemento de Zn sobre el estado metabólico y bioquímico, el rendimiento reproductivo y, el desarrollo fetal y placentario de ratas diabéticas

El control glucémico es el principal blanco en cualquier estrategia terapéutica para asegurar el cuidado de la mujer gestante con diabetes y sus hijos. El tratamiento incluye, además, cambios en el estilo de vida, en particular lo relacionado con una dieta que garantice el aporte balanceado de micronutrientes. ^(2,33)

La favorable regulación glucémica fue el principal resultado asociado al beneficio del suplemento en el presente estudio. La tendencia a la disminución de la glucemia en ayunas en los estadios inicial e intermedio de la gestación, menores niveles de HbA1c y lípidos plasmáticos, mejor tolerancia a la glucosa y recuperación de la tolerancia a la insulina y del índice HOMA-cell β demuestran los efectos positivos de la suplementación durante la gestación. La participación del Zn en la secreción de insulina y su acción en diferentes niveles de la señalización de la hormona, son probablemente algunos de los mecanismos involucrados en el favorable control glucémico encontrado. ⁽¹⁹⁾

Es probable que el aumento en la ganancia de peso materno a lo largo de la gestación en las ratas suplementadas esté en relación con la homeostasis de la glucosa y los lípidos, con efecto positivo sobre la disminución de las pérdidas embrionarias y la recuperación del crecimiento fetal que mostró la descendencia del grupo con suplemento de Zn. ⁽³⁴⁾

Las menores concentraciones de Zn hepático en las ratas diabéticas no suplementadas podrían incidir en el estado prooxidante encontrado en este modelo. Este argumento tiene sus bases en la participación del ion metálico en diferentes mecanismos de protección antioxidante y podría ser respaldado por la recuperación de los niveles de Zn y del estado redox en las ratas con diabetes suplementadas. ⁽³⁵⁾ Entre los principales mecanismos por los que se ha propuesto que el Zn interviene en la función antioxidante se destacan la modulación de la expresión de metalotioneínas y de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos como SOD y GSH, respectivamente. ⁽³⁶⁾

La administración del suplemento de Zn a ratas diabéticas favoreció el crecimiento de sus fetos. El incremento del número de sitios y grado de osificación en los huesos afectados, así como del peso fetal y los niveles de variables morfométricas externas, contribuyen al aumento del porcentaje de fetos con peso adecuado para la edad gestacional, indicando una favorable maduración somática. Acción

similar del micronutriente ha sido mostrada en estudios en humanos y en modelos de diabetes severa, sin que existan reportes en diabetes moderada. ^(23,37)

La suplementación también provocó significativa disminución de las anomalías congénitas en la descendencia de las ratas diabéticas. La descripción de las características morfológicas fetales externas e internas en este modelo experimental y el efecto beneficioso del suplemento con Zn constituyen aportes del presente estudio. El grupo que recibió suplemento del micronutriente disminuyó la frecuencia de reabsorciones y de pérdidas postimplantación. Estos hallazgos confirman el efecto teratogénico de la diabetes materna concomitante con la deficiencia de Zn, así como la protección aportada por el suplemento.

Los menores niveles de Zn en tejidos de placenta e hígado fetal en el grupo diabético no suplementado sugieren una reducción en la transferencia placentaria del ion metálico, así como alteraciones en el consumo fetal del micronutriente ya deficiente en el organismo materno. Los mecanismos moleculares para la absorción del Zn en la placenta son poco conocidos, pero se ha comprobado el transporte activo de los iones a través de este órgano hacia la circulación fetal. ^(38,39) En el presente estudio, el aumento de la concentración de Zn en tejidos maternos, fetales y placentarios del grupo diabético que recibió el suplemento pudo haber estimulado la expresión y función de diferentes transportadores del ion metálico. El hallazgo de una citoarquitectura de la membrana placentaria cercana a la normal en las ratas con diabetes a las que se les aportó el Zn, indica un intercambio de sustancias más favorable y explica el adecuado desarrollo intrauterino mostrado en este grupo experimental. ^(9,40)

Esta investigación demostró el impacto de la interacción entre la exposición embriofetal al ambiente hiperglucémico intrauterino prooxidante y deficiente de Zn, subrayando el papel de la nutrición con el micronutriente como posible modulador de los procesos patógenos durante el desarrollo prenatal. Los resultados presentados apuntan hacia la necesidad de futuras investigaciones para definir los efectos del Zn en el embarazo y desarrollar estrategias nutricionales que permitan reducir el impacto de la deficiencia del micronutriente en mujeres con diabetes pregestacional.

Conclusiones

El esquema de inducción de DM con hiperglucemias moderadas en ratas Wistar mediante la inyección subcutánea de STZ (100 mg/Kg-pc) a los 2 d de nacidas representó, sin mortalidad y con mayor eficiencia, las particularidades metabólicas de la DM2 en humanos. La diabetes moderada pregestacional repercutió negativamente en el rendimiento reproductivo ma-

terno y el desarrollo fetoplacentario desde el punto de vista morfológico, metabólico, oxidativo e histológico.

El suplemento nutricional de Zn resulta beneficioso como alternativa para minimizar los efectos negativos de la diabetes en la madre y su descendencia. La suplementación favoreció el control metabólico y el rendimiento reproductivo de las ratas con hiperglucemia moderada. En la placenta promovió una adecuada organización de las diferentes zonas permitiendo un intercambio de nutrientes adecuado. El efecto positivo del micronutriente en la prevención de malformaciones en la descendencia, así como en otras variables reproductivas exploradas, mostró una asociación positiva con el favorable control glucémico, el equilibrio redox y los niveles de Zn en las ratas gestantes con diabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADA. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S27-S49.
2. ALAD. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista ALAD [Internet]. 2019 [citado 5 mar 2020];9. Disponible en: https://www.revista-alad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
3. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID 2021. 10ma ed. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes; 2021. 144 p.
4. MINSAP. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2023. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2024. 194 p.
5. Wentzel P, Eriksson U. Embryopathy and diabetes. En: Lapolla A, Metzger BE, editores. Gestational diabetes. New York: Basel, Karger; 2020. 132-44 p.
6. Kelstrup L, Bytoft B, Hjort L, Houshmand-Oeregaard A, Mathiesen E, Damm P. Diabetes in pregnancy: Long-term complications of offsprings. En: Lapolla A, Metzger BE, editores. Gestational diabetes. 28 ed. New York: Basel, Karger; 2020. 201-22 p.
7. Piazza FV, Segabinazi E, Ferreira AL, Mega F, Spindler C, Augustin OA, et al. Severe uncontrolled maternal hyperglycemia induces microsomnia and neurodevelopment delay accompanied by apoptosis, cellular survival, and neuroinflammatory deregulation in rat offspring hippocampus. Cell Mol Neurobiol. 2019;39(3):401-14.
8. Clapés S, Fernández T, Prado K. El desafío para el desarrollo del sistema nervioso central en la reproducción humana asociada con la diabetes. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2022 [citado 25 ago 2022];33(1):e310. Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/310>
9. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis [Internet]. 2020 [citado 27 ene 2021];1866:165535. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165535>

10. Gómez T, Bequer L, Sánchez C, de la Barca M, Muro I, Reyes MA. Inducción neonatal de hiperglucemias moderadas: indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2014;4(4):148-57.
11. Bequer L, Gómez T, Molina JL, Artiles D, Bermúdez R, Clapés S. Acción diabetogénica de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal. *Biomédica*. 2016;26(2):230-8.
12. Bequer L, Quintero M, Gómez T, Guerra I, Molina JL, Freire C, *et al*. Efectos de la inyección neonatal de estreptozotocina sobre indicadores bioquímicos y de estrés oxidativo en ratas. *Rev Cubana Inv Bioméd* [Internet]. 2021 [citado 19 abr 2022];40(3):e804. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/804/1038>
13. Gómez T, García M, Bequer L, Freire C, Vila MA, Clapés S. Malformaciones esqueléticas y alteraciones del crecimiento en fetos de ratas con diabetes moderada. *Biomédica*. 2021;41(3):1-7.
14. Bequer L, Gómez T, Molina J, Álvarez A, Chaviano C, Clapés S. Experimental diabetes impairs maternal reproductive performance in pregnant Wistar rats and their offspring. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(1):1-7.
15. Bequer L, Fuentes E, Freire C, Molina JL, Alvarez A, Gómez T. Embriopatía diabética y trastornos en el desarrollo reproductivo materno en ratas con diabetes pregestacional. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2023 [citado 17 feb 2023];91(1). Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v91i1.8339>
16. Gómez T, Bequer L, Mollineda A, Molina JL, Álvarez A, Lavastida M, *et al*. Concentration of zinc, copper, iron, calcium and magnesium in the serum, tissues and urine of streptozotocin-induced mild-diabetic rat model. *Biol Trace Elem Res*. 2017(179):237-46.
17. Gómez T, Bequer L, Mollineda A, Molina JL, Álvarez A, Lavastida M, *et al*. Benefits of zinc supplementation on the metabolic, redox and trace elements status in mild diabetic rats. *J Pharm Pharmacogn Res* [Internet]. 2019 [citado 13 may 2020];7(2). Disponible en: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByField/1083613>
18. MacKenzie S, Bergdahl A. Zinc homeostasis in diabetes mellitus and vascular complications. *Biomedicines* [Internet]. 2022 [citado 15 feb 2022];10:139. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010139>
19. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc transporters in type 2 diabetes and obesity. En: Fukada T, Kambe T, editores. *Zinc signaling*. 2 ed. Singapore: Springer Nature; 2019. 229-42. p.
20. Barman S, Srinivasan K. Diabetes and zinc dyshomeostasis: Can zinc supplementation mitigate diabetic complications? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;62(4):1046-61.
21. Prabhakar SM. Linkage of a plasma zinc signature and impaired insulin receptor activation: Implications for the mechanism of type 2 diabetes mellitus. *bioRxiv* [Internet]. 2019 [citado 14 jun 2020];2019:849091. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/849091>
22. Gómez T, Bequer L, Clapés S. Diabetes materna y deficiencia de zinc, riesgos para la descendencia. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2023 [citado 1 ene 2024];91(9). Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v91i9.8385>
23. Luo J, Wu W, Zhang P, Chen X, Feng Y, Ma N, *et al*. Zinc levels and birth weight in pregnant women with gestational diabetes mellitus: A matched cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2337-45.
24. Jamilian M, Mirhosseini N, Eslahi M, Bahmani F, Shokrpour M, Chamani M, *et al*. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019 [citado 3 oct 2020];19:107. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2258-y>
25. Hoseini H, Sarabandi A, Rezaei MR, Etemadi S, Sarani A, Rezaei F. Evaluation of serum zinc levels in pregnant women with gestational diabetes compared with non-diabetic pregnant women. *J Chem Health Risks*. 2021;11(Special Issue: Bioactive Compounds: Their Role in the Prevention and Treatment of Diseases):27-31.
26. Garber JC, Barbee RW, Bielitzki JT, Clayton LA, Donovan JC, Hendriksen CFM, *et al*. National Institute of Health. Guide for the care and use of laboratory animals. 8 ed. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 220 p.
27. Decreto-Ley 31/2021 "De bienestar animal". La Habana: Consejo de Estado; 2021. 37 p.
28. Portha B, Picon L, Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as the spontaneous evolution of neonatal diabetes. *Diabetologia*. 1979;17(6):371-7.
29. Jawerbaum A, White V. Animal Models in Diabetes and Pregnancy. *Endocr Rev*. 2010;31(5):680-701.
30. Soares T, Moraes-Souza R, Carneiro T, Araujo-Silva V, Schavinski AZ, Gratao T, *et al*. Maternal-fetal outcomes of exercise applied in rats with mild hyperglycemia after embryonic implantation. *Birth Defects Res*. 2020;113(3):287-98.
31. Negrato CA, Marques PR, Leite HB, Torigoe CN, Silva BF, Costa K, *et al*. Glycemic and nonglycemic mechanisms of congenital malformations in hyperglycemic pregnancies: a narrative review. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2022;66(6):908-18.
32. Bakhsh H, Alenizy H, Alenazi S, Alnasser S, Alanazi N, Alsowineia M, *et al*. Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: a retrospective cohort study *Pregnancy Childbirth*. 2021;21(75):1-7.
33. ADA. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S306.
34. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional effects of zinc on metabolic syndrome and type 2 diabetes: Mechanisms and main findings in human studies. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(1):177-88.
35. Mahmoud HM, Ali AF, Al-Timimi DJ. Relationship between zinc status and DNA oxidative damage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(4):1276-9.
36. Portbury SD, Bush AI, Adlard PA. Zinc and oxidative stress. En: Fukada T, Kambe T, editores. *Zinc signaling*. 2 ed. Singapore: Springer Nature; 2019. 207-9 p.
37. Qi S, He J, Zheng H, Chen C, Jiang H, Lan S, *et al*. Zinc supplementation increased bone mineral density, improves bone histomorphology, and prevents bone loss in diabetic rat. *Biol Trace Elem Res*. 2020;194(2):493-501.
38. Çelik OY, Akdas S, Yucel A, Kesikli B, Yazihan N, Uygur D. Maternal and placental zinc and copper status in intra-uterine growth restriction. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;41(1):107-15.
39. Grzeszczak K, Kwiatkowski S, Kosik-Bogacka D. The role of Fe, Zn, and Cu in pregnancy. *Biomolecules* [Internet]. 2020 [ci-

tado 9 mar 2021];10:1176. Disponible en: <https://doi.org/10.3390biom10081176>

40.da Silva MM, Ferreira IM, Ático VA, Coelho AA, Wanderley-Teixeira V. Effect of swimming exercise, insulin-associated or not, on inflammatory cytokines, apoptosis, and collagen in diabetic rat placentas. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2022 [citado 23 feb 2022];2022:s00418. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00418-021-02069-7>

Recibido: 6/02/2025

Aprobado: 28/02/2025

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos ni con la investigación presentada.

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza, Sonia Clapés Hernández
- Curación de datos: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza
- Análisis formal: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza, Sonia Clapés Hernández
- Investigación: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza, José Luis Molina Martínez, Angel Mollineda Trujillo, Sonia Clapés Hernández
- Metodologías: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza, José Luis Molina Martínez, Cindy Freire Gómez, Sonia Clapés Hernández

- Administración de proyecto: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza
- Supervisión: Sonia Clapés Hernández
- Visualización: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza, José Luis Molina Martínez, Cindy Freire Gómez
- Redacción-borrador original: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza
- Redacción-revisión y edición: Tahiry Gómez Hernández, Leticia Bequer Mendoza, Sonia Clapés Hernández

Financiamientos

La investigación contó con el apoyo financiero de los Laboratorios multipropósitos de ciencias básicas y Financista Atlantic Philanthropies.

Cómo citar este artículo

Gómez T, Bequer L, Molina JL, Freire-Gómez C, Mollineda A, Clapés S. Potencialidades de la suplementación con zinc en la prevención de complicaciones de la diabetes pregestacional experimental. *An Acad Cienc Cuba* [internet] 2025 [citado en día, mes y año];15(5):e2916. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/2916>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2025.

