



REPERCUSIÓN DE SUPLEMENTACIÓN CON SULFATO DE ZINC SOBRE EL PESO EN FETOS DE RATAS DIABÉTICAS

Autores: Dra. Diumarys Castellón Gómez¹, Dra. Milagros García Rivero², MSc. Tahiry Gómez Hernández³, MSc. Leticia Bequer Mendoza⁴, MSc. Cindy Freire Gómez⁵.

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Embriología Médica. Profesor instructor. Correo electrónico: diumaryscastellongomez@gmail.com
Teléfono: 58388365, 42272911. Dirección particular: Calle 5ta entre E y F número 228, Reparto Vigía. Santa Clara, Villa Clara. Centro de trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.
2. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Embriología Médica. Profesor asistente. Centro de trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.
3. Profesor auxiliar e investigadora auxiliar. Centro de trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.
4. Profesor instructor e investigadora auxiliar. Centro de trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.
5. Profesor instructor. Centro de trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

Introducción: La relación entre diabetes mellitus y zinc ha sido ampliamente estudiada, comprobándose deficiencia del micronutriente en diabéticos, tanto en humanos como en modelos experimentales. El déficit materno de zinc puede ser un factor predisponente para el aumento en la incidencia de alteraciones en el crecimiento intrauterino. Por lo que, la suplementación con zinc puede ser considerada en favor de mejorar la salud de la descendencia de madres diabéticas. **Objetivo:** Determinar el efecto de la suplementación con zinc sobre el peso de los fetos de ratas con diabetes moderada. **Métodos:** La población del estudio experimental estuvo conformada por 395 fetos de ratas de la línea Wistar, distribuidos en cuatro grupos de estudio: fetos de ratas sanas suplementadas con zinc, de ratas sanas sin suplementar, de ratas diabéticas sin suplemento y de ratas diabéticas suplementadas. La muestra para el estudio del peso estuvo constituida por la totalidad de fetos vivos y muertos. Se realizaron pruebas estadísticas no paramétricas y los datos se presentaron en valores absolutos y porcentos. **Resultados:** El peso promedio de la descendencia de las ratas diabéticas suplementadas presentó valores similares al de los fetos de ambos grupos sanos a los 20 días de gestación. **Conclusiones:** La suplementación con zinc a ratas diabéticas gestadas causó efectos positivos sobre su descendencia al aumentar el porcentaje de fetos con peso adecuado.

Palabras claves: diabetes mellitus, zinc, peso fetal

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un síndrome caracterizado por una hiperglucemia que se debe a un deterioro absoluto o relativo de la secreción de insulina, de la acción de esta, o de ambas¹. Es un proceso complejo del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, que en un principio es el resultado de esa falta relativa o completa de la secreción de insulina por las células beta del páncreas o por defecto de los receptores de insulina².

En las estadísticas mundiales se observa que las mujeres tienen mayor tendencia a padecer diabetes. En Cuba en el año 2019 la prevalencia de mujeres con Diabetes Mellitus es de 75,1 por cada 1000 habitantes del sexo, superior a la de los hombres. En las mujeres en edad reproductiva existe una prevalencia de 19,1 entre 19-24 años y de 58,8 entre 25-59 años por cada 1000 habitantes de la edad y el sexo respectivamente, todas estas cifras superiores a los años anteriores^{3, 4}.

Esta enfermedad se extiende hasta la mujer embarazada y su descendencia con repercusiones obstétricas, fetales, neonatales, pediátricas y en la vida adulta, y además en la vida de la mujer que sigue al embarazo⁵.

La Diabetes Mellitus gestacional es una de las complicaciones médicas comunes del embarazo y es la complicación metabólica más frecuente. En el 90% de los casos la diabetes se manifiesta por primera vez durante el embarazo, y el restante 10% lo produce Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 previo al embarazo⁶.

Aproximadamente un 1 % de las mujeres embarazadas presenta diabetes mellitus pregestacional y hasta un 12 % diabetes gestacional⁷. En un 3 a 7 % de los casos se origina una alteración de la perfusión feto-placentaria, dando lugar a una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Por otro lado, el riesgo de amenaza de parto prematuro es tres veces más frecuente y su causa es desconocida. Los daños generados por la hiperglucemia materna también están presentes en la placenta y afectan tanto su estructura morfológica como su función⁸. Se observan en la placenta cambios patológicos que incluyen engrosamiento significativo de la membrana basal del trofoblasto, separación de

la membrana basal en capilares basales, distensión y proliferación de células endoteliales, desorganización del espacio perivascular y disminución de la superficie vascular de las vellosidades. Estos cambios se consideran factores importantes en la hipoxia fetal y causan RCIU^{9, 10}.

Existen bioelementos que, aunque presentes en cantidades muy pequeñas en el organismo son nutrientes esenciales (conocidos como oligoelementos o micronutrientes) que realizan funciones indispensables para el mantenimiento de la vida, el crecimiento y la reproducción. El zinc y el cobre (Cu) son dos de los nueve micronutrientes minerales considerados esenciales: regulan numerosos procesos metabólicos y su deficiencia produce alteraciones fisiológicas y estructurales^{11, 12}. La principal fuente alimentaria de zinc la constituyen las proteínas de origen animal y los cereales. Se estima que el 82% de las gestantes en todo el mundo no ingieren zinc en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades básicas. Cuando el déficit es importante se ponen en marcha varios mecanismos que afectan a la embriogénesis y al desarrollo fetal¹³.

Las deficiencias de zinc también se han correlacionado en personas con diabetes. Este mineral juega múltiples papeles en la homeostasis de la insulina, y su deficiencia se ha asociado con resistencia a la insulina en pacientes con DM tipo 2^{14,15}. La relación entre la DM y la homeostasis del Zn es compleja; mientras que esta última se ve alterada en presencia de DM, la instauración y progresión de la diabetes también se ve modificada en relación con distintos parámetros de la homeostasis del Zn¹⁶.

El Zn y la DM son vinculados desde que en 1934 se descubre al Zn como componente de los cristales de insulina. En la actualidad este elemento traza es seriamente considerado con un valor terapéutico potencial en la diabetes a partir del descubrimiento del transportador 8 de Zn (ZnT8); casi exclusivamente localizado en las células beta del páncreas donde juega un rol crucial en el transporte de Zn dentro de las vesículas secretoras de insulina, y, por tanto, en la función del Zn en la síntesis, almacenamiento y secreción de la hormona. El Zn es un micronutriente esencial para el organismo humano que tiene un

importante papel en la reproducción, crecimiento, desarrollo y metabolismo celular¹⁷.

Un estudio realizado en modelo animal con DM tipo 2 indica un efecto positivo del Zn en el control de la glicemia, lo cual sugiere un efecto a mediano y largo plazo del Zn en sujetos con DM tipo 2. Incluso la suplementación con Zn en modelos animales donde se induce DM tipo 2, permite retrasar la aparición de la enfermedad^{18, 19}.

Es así como algunos autores plantean que dentro de los factores genético ambientales una alteración en el metabolismo del Zn puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 1 y 2. Todos estos antecedentes se sostienen en una serie de evidencias que demuestran un importante papel del Zn en el metabolismo de la insulina, desde su biosíntesis, liberación y acción en receptores de células blanco²⁰.

Los fetos de madres deficientes muestran retraso de crecimiento y una alta frecuencia de anomalías esqueléticas. Concentraciones bajas de zinc plasmático durante el primero y tercer trimestres del embarazo se relacionan con riesgo aumentado de malformaciones y de bajo peso, respectivamente. Los ensayos prospectivos de suplementación con zinc muestran aumento del peso al nacer y reducciones en las complicaciones del embarazo²¹.

La relación entre la Diabetes Mellitus y el zinc (Zn) ha sido ampliamente estudiada, comprobándose deficiencia del micronutriente en individuos diabéticos, tanto en humanos como en modelos experimentales^{22, 23}. El déficit materno de Zinc puede ser un factor predisponente para el aumento en la incidencia de alteraciones en el crecimiento intrauterino y de malformaciones congénitas^{24, 25}.

La deficiencia moderada puede provocar bajo peso al nacer, retraso de crecimiento intrauterino, parto pretérmino, alargamiento del periodo del parto y parto instrumental o cesárea²⁶. En consecuencia, la suplementación con Zinc puede ser considerada en favor de mejorar la salud de la descendencia de madres diabéticas. Es entonces el objetivo de este estudio determinar el efecto

de la suplementación con Zinc sobre el peso de los fetos de ratas con diabetes moderada.

Objetivo: Determinar el efecto de la suplementación con zinc sobre el peso de los fetos de ratas con diabetes moderada

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental llevado a cabo en la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB) de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, en el periodo comprendido entre septiembre de 2017 y julio de 2020. El estudio se realizó en un modelo biológico de Diabetes Mellitus moderada producido por inducción química con STZ en la etapa neonatal, en ratas hembras de la línea Wistar. El mismo constó de las siguientes fases:

1. Inducción de la diabetes moderada. A las crías hembras al segundo día de nacidas se le realizó la inducción de la diabetes moderada mediante la administración de 100 mg/kg de peso corporal (pc) de STZ disuelta en buffer citrato 0,1 M, pH 4,5 por vía subcutánea. Las ratas neonatas que conformaron los grupos controles solo recibieron buffer citrato sódico. A las crías se les dio seguimiento para comprobar la instauración de la enfermedad en la etapa adulta.

2. Periodo de gestación. A los 120 días de edad las ratas sanas y diabéticas se aparearon con machos sanos y se realizaron controles diarios del contenido vaginal mediante visualización al microscopio. Se diagnosticó la preñez por la presencia de espermatozoides en el contenido vaginal y se designó este como día cero de gestación²⁷. Las ratas que no se preñaron se utilizaron en otras investigaciones. Las ratas preñadas sanas y diabéticas se distribuyeron en los diferentes grupos experimentales (10 en cada grupo) según serían suplementadas o no. Se colocaron en cajas independientes en el área de gestación durante los 20 días de preñez, manteniéndose bajo estricta vigilancia y seguimiento metabólico.

3. Suplementación con sulfato de zinc: Todas las ratas gestantes fueron pesadas; según grupos de estudio se administró la dosis diaria de sulfato de zinc

(50 mg/kg pc) en el agua de beber o no se les suministró tratamiento alguno (vehículo = agua). El tiempo de suplementación con Zn se extendió durante 20 días de gestación.

4. Recogida de muestra. El día 20 de la gestación se les realizó la cesárea bajo anestesia con 50-60 mg/kg de Tiopental sódico (Farma health, India). Para el procedimiento, la rata madre se colocó en una tabla operatoria en posición de cúbito supino y se practicó una laparotomía xifopubiana en la línea media abdominal. Posteriormente fueron extraídos ambos cuernos uterinos y colocados en una placa de Petri con solución salina fisiológica. Todos los fetos se examinaron externamente y se les determinó el peso. Los fetos se seleccionaron acorde a los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Fetos vivos: Total de fetos con movimientos espontáneos o ante estímulos.
- Fetos fallecidos: Ausencia de movimientos, edema subcutáneo y punteado blanquecino.

Criterios de exclusión:

- Reabsorciones: Trozos pequeños de coágulos de sangre que indican muerte post-implantación.

La población estuvo conformada por 395 fetos extraídos el día 20 de la gestación distribuidos en los siguientes grupos de estudio:

- Sano control (S-C): fetos de ratas sanas gestadas sin suplemento.
- Sano con Zinc (S-Zn): fetos de ratas sanas gestadas suplementadas con sulfato de zinc.
- Diabético control (D-C): fetos de ratas diabéticas gestadas sin suplemento.
- Diabético con Zinc (D-Zn): fetos de ratas diabéticas gestantes suplementadas con sulfato de Zinc.

La muestra para el estudio del peso fetal estuvo constituida por la totalidad de los fetos vivos y muertos, por lo que se pesaron los 395 fetos.

- 105 fetos del grupo S-C
- 107 fetos del grupo S-Zn
- 88 fetos del grupo D-C

- 95 fetos del grupo D-Zn

El peso del feto se determinó al momento del nacimiento, luego de 20 días de gestación, sin anexos y se expresó en gramos (g). Para ello los 395 fetos fueron despojados de sus membranas y seccionado el cordón umbilical a la menor distancia posible de su inserción en la pared abdominal y se utilizó una Balanza digital (YAMATO, China) con sensibilidad 0,01 g.

Los fetos se clasificaron de acuerdo a su peso en las categorías de²⁸:

- Pequeño para la edad gestacional (PEG): Feto con peso menor al valor del percentil 5 del grupo sano control.
- Adecuado para la edad gestacional (AEG): Feto con peso entre los valores de los percentiles 5 y 95 del grupo sano control.
- Grande para la edad gestacional (GEG): Feto con peso mayor que el valor del percentil 95 del grupo sano control.

Los animales se manipularon según recomienda la guía del Instituto Nacional de Salud (National Institutes of Health) para el trabajo con animales de experimentación. Se utilizó la menor cantidad de animales posible y se minimizó su sufrimiento. La investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

El procesamiento estadístico de los datos obtenidos se realizó con el paquete computacional SPSS Inc. (del inglés: Statistic package for the social science) versión 20 para Windows. En todos los casos se verificaron los supuestos de normalidad (Sapiro Wilk) y homogeneidad de varianza (Levene). Acorde a los resultados se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney). Los resultados se presentaron como la media \pm error estándar de la media y los datos se presentaron en valores absolutos y porcentos. En las pruebas las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El peso promedio de los fetos del grupo D-C presentó valores inferiores respecto a los descendientes de ambos grupos sanos a los 20 días de gestación. El peso de la descendencia del grupo D-Zn presentó un promedio similar a los grupos

sanos. Referente a la clasificación de los fetos acorde a su peso, en los grupos S-C y S-Zn se comprobó predominio de fetos con peso adecuado para la edad gestacional. En el grupo D-C se evidenció mayor frecuencia de fetos pequeños y de fetos grandes para la edad gestacional, así como menor frecuencia de fetos adecuados para la edad gestacional respecto a las ratas sanas. En la descendencia del grupo D-Zn se evidenció recuperación en el crecimiento intrauterino dado por el aumento en el número 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 sanos (Tabla 1).

Tabla 1. Peso fetal y clasificación de los fetos acorde a su peso en los grupos de estudio.

Variables		Grupos			
		S-C(N=105)	S-Zn(N=107)	D-C(N=84)	D-Zn(N=89)
Peso(M± EEM)		3,7± 0,05	3,69± 0,05	3,56± 0,07*	3,57± 0,05
Clasificación N (%)	PEG	5(4,8)	6(5,6)	14(15,9)*†	10(10,5)
	AEG	97(92,4)	97(90,7)	65(73,9)*†	83(84,4)
	GEG	3(2,9)	4(3,7)	9(10,2)*	2(2,1)#

Peso fetal, se presenta media ± error estándar de la media Prueba U Mann Whitney. Clasificación de los fetos acorde a su peso en pequeños (PEG), adecuados (AEG) y grandes (GEG) para la edad gestacional, se presenta N y porcentaje (%). Prueba exacta de Fisher. *p<0,05 diferencias significativas respecto al grupo sano control (S-C). p<0,05 diferencias significativas respecto al grupo sano con zinc (S-Zn). #p<0,05 diferencias significativas respecto al grupo diabético control (D-C).

DISCUSIÓN

La ganancia de peso durante el desarrollo fetal es un indicador fundamental del crecimiento que depende de varios factores. Un fallo producido en alguno de estos provocaría alteraciones en el crecimiento y desarrollo fetal. Cuando un feto

crece en un medio hiperglucémico debe producir mucha insulina para contrarrestarlo. Las posibles consecuencias son macrosomía, crecimiento intrauterino retardado o riesgo de pérdida de bienestar fetal. Diferentes estudios demuestran que la deficiencia moderada de Zinc durante la vida fetal y posnatal en ratas provoca en la vida adulta alteraciones en el peso corporal, así como el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, además de estrés oxidativo^{29,30}. En el presente estudio se analizó el peso de la descendencia de los cuatro grupos estudiados el cual mostró una disminución del promedio del peso en los fetos del grupo D-C comparado con los fetos del grupo D-Zn y los grupos sanos que presentaron un peso superior.

Al clasificar los fetos, la descendencia del grupo D-C presentó un aumento significativo en los grupos GEG y PEG respecto a los grupos sanos, con mayor número en los PEG demostrándose que la condición diabética de la rata puede provocar una restricción del crecimiento o una macrosomía fetal. En la investigación realizada por Isabela³¹ y colaboradores sus resultados coinciden con los de este estudio, con un mayor porcentaje de fetos clasificados como pequeños para la edad gestacional, estos resultados comprueban que la diabetes moderada inducida ocasionó la disminución en el peso fetal.

Estudios realizados por Pérez³² y Osendarp S.³³ señalan que en humanos la suplementación con zinc se asocia a un incremento del peso al nacer y disminución de complicaciones perinatales. Estos resultados coinciden con la presente investigación donde los efectos favorables de la suplementación con Zinc sobre el peso fetal se demostraron en la disminución de fetos pequeños y grandes para la edad gestacional en el grupo D-Zn. Es bien conocido que la deficiencia de zinc en la mujer embarazada causa retraso del crecimiento fetal, Kirksey y colaboradores³⁴ demuestran una correlación significativa entre el nivel de zinc plasmático de la madre determinado a la mitad del embarazo y el peso del recién nacido.

Neggers y colaboradores³⁵ reportan que la prevalencia del bajo peso del recién nacido es significativamente más alta (8 veces) entre aquellas mujeres que presentaban concentraciones de zinc en el cuartil inferior en los primeros meses

de embarazo, independientemente de otros factores de riesgo. La autora considera que la disminución en el peso de los fetos del grupo diabético control está dada por las consecuencias del efecto de la diabetes mellitus sobre el crecimiento y desarrollo de los fetos. La mejoría presentada en los fetos diabéticos suplementados con Zinc en relación con los fetos del grupo diabético control se debe a las múltiples funciones que tiene el zinc sobre la homeostasis en la diabetes mellitus.

CONCLUSIÓN

La suplementación con sulfato de zinc a ratas diabéticas gestadas causó efecto positivo sobre su descendencia como el aumento del porcentaje de fetos con peso adecuado.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naranjo Y. Diabetes mellitus: un reto para la salud pública. Revista Cubana de Enfermería [Internet]. 2016; 32:[aprox.3 p.]. Available from: <http://scielo.sld.cu>.
2. Vigil P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2017 [cited 2020 12 de mayo]; 85(6):[aprox.19 p.]. Available from: www.ginecologiyobstetricia.org.mx.
3. Anuario estadístico de salud. Gaceta Oficial de la República de Cuba [Internet]. 2019 [cited 2020 11 de julio]; 59:[aprox.193 p.]. Available from: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
4. Martínez RM, Jiménez AI, Navia B. Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. Nutr. Hosp Madrid [Internet] 2016 [cited 2020 2 Abril], 33 (4): 65 [aprox.5 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.336>.
5. Estrán B, Iniesta P, Ruíz P, Cornide A. Las malformaciones congénitas. Influencia de los factores socioambientales en las diferentes comunidades

autónomas. Colegio Orvalle [Internet]. 2018 [cited 2020 8 de julio]:[aprox.39 p.].

6. Aviña JA, Hernández DA. Embriopatía congénita en los niños de madres diabéticas. Revista Mexicana de Pediatría [Internet]. 2014 [cited 2020 30 de junio]; 81(2):[aprox.5 p.]. Available from: <http://www.medigraphic.com/rmp>.

7. Calderón JV, Muñoz EG, Quintanar MA. Estrés oxidativo y Diabetes Mellitus. REB [Internet]. 2013 [cited 2020 1 de julio]; 32(2):[aprox.14 p.].

8. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MT, Haiba MM, Tawfik SH, Kamel MA. Maternal diabetes impairs oxidative and inflammatory response in murine placenta. SpringerPlus [Internet]. 2016 [cited 2020 3 de julio]; 5:[aprox.9 p.].

9. Peixoto AB, Bravo NJ, Martins WP, Slodki M, Mattar R, Moron AF, et al. Impact of type I and type II maternal diabetes mellitus on fetal cardiac function assessment parameters using spectral and tissue Doppler. Diabetes/metabolism research and reviews. 2020.

10. Rodríguez JM, Diaz H, Amador CI, Valdés S. Tratamiento de la diabetes mellitus en el embarazo. AMC [Internet]. 2014 [cited 2020 1 de julio]; 18(4):[aprox.10 p.].

11. Terrin G, Bernani R, Di Chiara M, Pietravalle AA, leandri V, Conte F. Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. Nutrients [Internet]. 2015 [cited 2020 21 de julio]; 7(12):[aprox.19 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690476>

12. González HF, Visentin S. Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2016 [cited 2020 21 de julio]; 114(6):[aprox.10 p.]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752016000600016.

13. López MJ, Sánchez JI, Sánchez MC, Calderay M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. Inf Ter Sist Nac Salud [Internet]. 2010 [cited 2020 1 de julio]; 34(4):[aprox.12 p.].

14. Granados M, Ortiz M, Montúfar I, Menjívar M. Micronutrientes y diabetes, el caso de los minerales. Cirugía y Cirujanos (Cir Cir) México DF [Internet]. 2014 [cited 2020 2 Abril]; 82(1):[Aprox.7 p.]. Available from: www.amc.org.mx.
15. Orozco L, Martínez G, Martín F. Genómica de las enfermedades metabólicas. Revista digital universitaria Barajas Olmos [Internet]. 2014 [cited 2020 2 Abril]; 15(6):[aprox.15 p.]. Available from: <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num6/art44/>.
16. Pérez ÁF. Efecto de la suplementación con zinc sobre la secreción de glucagón en Diabetes tipo 2. [Tesis presentada y aprobada como parte de los requisitos para optar al Grado Académico de Doctor en Nutrición y Alimentos]: Universidad de Chile; 2017.
17. Kaki M. El zinc en Endocrinología. International Pediatrics [Internet]. 2001 [cited 2020 30 de junio]; 16(3).
18. López D, Castillo C, Diazgranados D. El zinc en la salud humana. Rev Chil Nutr [Internet]. 2010 [cited 2020 1 de julio]; 37(2):[aprox.8 p.].
19. Ramírez OE, Cáceres CA, Benítez G, Núñez AI, Reyes R, Morales CE. Repercusiones hepática, pancreática y alveolar y homeostasis alteradas del zinc, vitaminas en tabaquismo y alcoholismo asociados. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2015; 34(2):[aprox.17 p.]. Available from: <http://scielo.sld.cu>.
20. Seguro H, Cárdenas G, Burgos R. Nutrientes e inmunidad. Nutrición Clínica en Medicina [Internet]. 2016; X(1):[Aprox.19 p.]. Available from: www.nutricionclinicaenmedicina.com.
21. Moreano Z, Alvino N, Galli C. Complejos de zinc como potenciales metalofármacos antidiabéticos: Avances en su desarrollo y mecanismo molecular de acción. Rev Soc Quím Perú [Internet]. 2012 [cited 2020 1 de julio]; 78(4):[aprox.19 p.].

22. Valenzuela R, Pérez FR. Zinc y diabetes: un nutriente importante en su prevención y tratamiento. *Rev chil endocrinol diabetes* [Internet]. 2012 [cited 2020 30 de junio]; 5(2):[aprox.6 p.].
23. Gómez T, Bequer L, Molineda Á, Molina JL, Alvarez AO, Lavastida M, et al. Beneficios de la suplementación con zinc sobre el estado metabólico, redox y de elementos traza en un modelo de diabetes moderada en ratas. *J Pharm Pharmacogn Res* [Internet]. 2019; 7 (2):[12 p.]. Available from: <http://jppres.com/jppres>
24. Kumar SD, Vijaya M, Samy R, Dheen S, Ren M, Watt F. Zinc supplementation prevents cardiomyocyte apoptosis and congenital heart defects in embryos of diabetic mice. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2012; 53:[aprox.12 p.].
25. Wilson R, Leemaqz SY, Goh Z, McAninch D, Jankovic T, Leghi GE, et al. Zinc is a critical regulator of placental morphogenesis and maternal hemodynamics during pregnancy in mice. . *Scientific Reports* [Internet] [Internet]. 2017 [cited 2020 2 de octubre]:[aprox.11 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15085-2>.
26. Bafaro E, Liu Y, Xu Y, Dempsey RE. The emerging role of zinc transporters in cellular homeostasis and cancer. . *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2017 [cited 2020 2 de octubre]; 2:[aprox.7 p.].
27. Sharp P, Regina MC. *The Laboratory Rat*1998. aprox.115 p.
28. Soulimane NA, Guermouche B, Yessoufou A, Saker M, Moutairou K, Hichami A. Modulation of lipid metabolism by n-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring. *Clin Scien* [Internet]. 2005 [cited 2020 7 de julio]; 109:[aprox.8 p.].
29. Pérez A, Rojas P, Carrasco F, Basfi-fer K, Perez F, Codoceo J, et al. Association between zinc nutritional status and glycemic control in individuals with wellcontrolled type-2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and*

Biology [Internet]. 2018 [cited 2020 3 Abril]; 50:[aprox.6 p.]. Available from: www.elsevier.com/locate/jtemb

30. Mendes F, Gobetto MN, Castañón A, Lucero D, Caniffi C, Elesgaray R, et al. Fetal and postnatal zinc restriction: Sex differences in metabolic alterations in adult rats. Nutrition [Internet]. 2019 [cited 2020 agosto 2]; 65:[aprox.10 p.]. Available from: www.nutritionjrn.com.

31. Isabela I, Bueno L, Y. S. Evaluation of neonatally induced mild diabetes in ratas: Maternal and fetal repercussions.2010 [cited 2020 Agosto 2]; 2(1):[aprox.37 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-37>.

32. Pérez A. Efecto de la suplementación con zinc sobre la secreción de glucagón en Diabetes tipo 2 [Tesis presentada y aprobada como parte de los requisitos para optar al Grado Académico de Doctor en Nutrición y Alimentos]: Universidad de Chile; 2017.

33. Osendarp SJ, van Raaij JM, Darmstadt GL. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomized placebo controlled trial2001 [cited 2020 agosto 2]; 357:[aprox.5 p.].

34. Kirksey A, Wachs TD, Yunis F. Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. Am J Clin Nutr [Internet]. 1994 [cited 2020 agosto 2]; 60:[aprox.10 p.].

35. Neggers YH, Cutter GR, Acton RT. A positive association between maternal serum zinc concentration and birth weight. Am J Clin Nutr [Internet]. 1990; 51:[aprox.7 p.].