

Medicent Electrón. 2022 jul.-sept.;26(3)

Artículo Original

Efecto de la suplementación del zinc sobre el peso fetal en ratas diabéticas gestadas

Effect of zinc supplementation on fetal weight in pregnant diabetic rats

Diumarys Castellón Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2761-1122>

Milagros García Rivero¹ <https://orcid.org/0000-0001-9539-0969>

Leticia Bequer Mendoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>

Cindy Freire Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9680-6428>

José L. Molina Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-7805-3482>

Aixza Bermúdez Presa¹ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2672>

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

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: La relación entre la deficiencia de Zn y la elevada incidencia de alteraciones en el crecimiento intrauterino en la diabetes materna aún no se ha dilucidado. En la literatura consultada no existen reportes del efecto de la suplementación con el micronutriente sobre el crecimiento fetal en modelos de diabetes con hiperglucemias moderadas.

Objetivo: Determinar el efecto sobre el peso fetal de la suplementación con zinc a ratas con diabetes moderada durante la gestación.

598

Métodos: Se utilizó un modelo de diabetes moderada inducida en ratas Wistar al segundo día de nacidas por inducción subcutánea con estreptozotocina (100mg/kg-pc). En la adultez las ratas sanas y diabéticas fueron apareadas con machos sanos. Según correspondiera recibieron durante 20 días de gestación un suplemento de sulfato de zinc (50mg/kg). Se estudiaron 395 fetos de cuatro grupos: fetos de ratas sanas sin suplemento, de ratas sanas suplementadas, de ratas diabéticas sin suplemento y de ratas diabéticas suplementadas. Los fetos se clasificaron en pequeños (PEG), adecuados (AEG) y grandes (GEG) para la edad gestacional.

Resultados: La descendencia de las ratas diabéticas suplementadas mostró valores del peso fetal similares a ambos grupos sanos al término de la gestación, presentando menor porcentaje de fetos PEG y GEG, así como mayor porcentaje de AEG respecto al grupo diabético no suplementado.

Conclusiones: La suplementación con Zn durante la gestación a ratas diabéticas con hiperglucemias moderadas causó efectos positivos sobre su descendencia al aumentar el porcentaje de fetos con peso adecuado.

DeCS: peso fetal; diabetes mellitus experimental; deficiencia de zinc.

ABSTRACT

Introduction: the relationship between Zn deficiency and the high incidence of abnormal intrauterine growth in maternal diabetes has not yet been elucidated. There are no reports in the consulted literature of the effect of micronutrient supplementation on fetal growth in models of diabetes with moderate hyperglycemia.

Objective: to determine the effect of zinc supplementation on fetal weight in rats with moderate diabetes during pregnancy.

Methods: a model of mild diabetes was used in Wistar rats on the second day of birth by subcutaneous streptozotocin induction (100mg/kg-bw). As adults, healthy and diabetic rats were mated with healthy males. As appropriate, they received a zinc sulfate supplement (50mg/kg) during 20 days of gestation. A number of 395



fetuses from four groups were studied: fetuses from healthy rats without supplementation, from healthy rats supplemented, from diabetic rats without supplementation and from diabetic rats supplemented. Fetuses were classified as small (SGA), adequate (AGA), and large (LGA) for gestational age.

Results: the offspring of the supplemented diabetic rats showed similar fetal weight values to both healthy groups at the end of pregnancy, having a lower percentage of SGA and LGA fetuses, as well as a higher percentage of AGA compared to the non-supplemented diabetic group.

Conclusions: Zn supplementation during pregnancy in diabetic rats with moderate hyperglycemia had positive effects on their offspring by increasing the percentage of fetuses with adequate weight.

MeSH: fetal weight; diabetes mellitus, experimental; zinc deficiency.

Recibido: 27/04/2021/

Aprobado: 6/01/2022

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de elevada prevalencia en el mundo.⁽¹⁾ Es un proceso complejo del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas. Su principal característica es la hiperglucemia, que se debe a un deterioro absoluto o relativo de la secreción de insulina, de la acción de esta hormona, o de ambas.^(1,2)

La diabetes tipo 2 es la más común de las formas de diabetes, cada vez con mayor número de casos, representa uno de los principales problemas para los sistemas de salud de cada país.^(1,2) La expectativa de crecimiento se basa en el aumento de la obesidad y la intolerancia a la glucosa, asociados a la alimentación inadecuada y el sedentarismo propios de la modernidad.⁽²⁾

Las complicaciones asociadas a esta enfermedad se extienden hasta la gestante y su producto, con repercusiones maternas obstétricas y posteriores al embarazo,



así como alteraciones en el desarrollo intrauterino, neonatal, pediátrico y en la adultez de la descendencia.^(3,4,5) Esta situación de padecer diabetes tiene mayor tendencia en las mujeres que en los hombres, acorde a las estadísticas en el mundo^(1,2) y en nuestro país.⁽⁶⁾ En Cuba, los reportes más actuales revelan una prevalencia creciente de la enfermedad en la mujer en edad reproductiva.⁽⁶⁾

Cuando la diabetes antecede a la gestación, la prolongada exposición embrio-fetal al ambiente intrauterino hiperglucémico incrementa el riesgo de las alteraciones en el crecimiento fetal respecto a la diabetes gestacional, la cual se establece en la segunda mitad del embarazo.^(3,4,5) Los factores que inciden en la regulación del crecimiento fetal en la gestación con diabetes, y su interrelación, no se han definido completamente. Se conoce que es un proceso complejo, dependiente del tipo de diabetes y las complicaciones asociadas a la enfermedad que anteceden a la gestación, la disponibilidad de nutrientes y oxígeno del feto, diversos factores de crecimiento de origen materno, fetal y placentario y la unidad funcional madre-placenta-feto, entre otros.^(5,7,8)

El zinc (Zn) es uno de los micronutrientes esenciales más importantes, que regula numerosos procesos metabólicos y su deficiencia produce alteraciones fisiológicas y estructurales. El déficit materno del micronutriente ha sido asociado al retraso en el crecimiento y otras alteraciones en la descendencia.⁽⁹⁾

La deficiencia de Zn ha sido mostrada, tanto en estudios humanos⁽¹⁰⁾ como en modelos experimentales de diabetes.^(11,12,13) La importancia de la homeostasis del micronutriente en el control glucémico se asocia a su función en la secreción y acción de la insulina, así como en el transporte y metabolismo de la glucosa.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, la relación entre la deficiencia de Zn y la elevada incidencia de alteraciones en el crecimiento intrauterino en la gestación con diabetes aún no se ha dilucidado.⁽⁹⁾ En la literatura consultada no existen reportes del efecto de la suplementación con el micronutriente sobre el crecimiento fetal en modelos de diabetes con hiperglucemias moderadas. El presente estudio persiguió como objetivo determinar el efecto sobre el peso fetal de la suplementación con sulfato de zinc a ratas diabéticas durante la gestación.



MÉTODOS

El estudio se realizó a partir de ratas Wistar adultas vírgenes de ambos sexos procedentes del Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, La Habana, Cuba), que se aparearon para obtener animales recién nacidos. La diabetes se indujo en las crías hembras al segundo día de nacidas por inyección subcutánea de estreptozotocina (STZ) 100 mg/Kg-pc disuelta en buffer citrato de sodio 0,1M pH4,5. Las ratas neonatas que conformaron los grupos sanos recibieron el vehículo tampón citrato en similares condiciones. El modelo experimental fue adaptado por este grupo de investigación,^(14,15,16) a partir de la metodología descrita por Portha y colaboradores.⁽¹⁷⁾

En la adultez, a los 120 días de edad, las ratas sanas y diabéticas se aparearon con machos sanos. 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, manteniéndose bajo estricta vigilancia y seguimiento metabólico.

El día inicial de la gestación todas las ratas gestantes fueron pesadas y, según los 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 se extendió durante 20 días de gestación, cuando se les realizó la cesárea bajo anestesia con 50-60 mg/kg de Tiopental sódico (Farma health, India). Se extrajeron ambos cuernos uterinos y se colocaron en una placa de Petri con solución salina fisiológica. Todos los fetos se examinaron externamente y se les determinó el peso.

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 (n = 105)
- Sano con suplemento (S-Zn): fetos de ratas sanas gestadas suplementadas con sulfato de zinc (n = 107)



- Diabético control (D-C): fetos de ratas diabéticas gestadas sin suplemento (n = 88)Diabético con suplemento (D-Zn): fetos de ratas diabéticas gestantes suplementadas con sulfato de Zinc (n = 95)

El peso fetal se determinó al término de la gestación, sin anexos, y se expresó en gramos (g). Para ello, los fetos fueron despojados de sus membranas y seccionado el cordón umbilical a la menor distancia posible de su inserción en la pared abdominal. Se utilizó una balanza digital (YAMATO, China) con sensibilidad 0,01 g.

Los fetos se clasificaron de acuerdo a su peso en las categorías:^(18.19)

- 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.

Análisis estadístico

El procesamiento estadístico de los datos obtenidos se realizó con el paquete computacional SPSS. Acorde a la distribución de las variables se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney) para las comparaciones cuantitativas y los resultados se presentaron como la media \pm error estándar de la media. La prueba exacta de Fisher se utilizó para la comparación de proporciones y los datos se presentaron en valores absolutos y porcentos. Las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Los animales se mantuvieron en condiciones controladas: temperatura de $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, humedad relativa de $60 \pm 5 \%$, ciclos de luz-oscuridad de 12 h y ventilación



adecuada. Se suministró agua y alimento (pienso para ratas y ratones producido por el CENPALAB) ad libitum.

Los animales se manipularon según recomienda la guía del Instituto Nacional de Salud (National Institutes of Health),⁽²⁰⁾ para el trabajo con animales de experimentación. 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.

RESULTADOS

El peso promedio de los fetos del grupo D-C mostró valores significativamente inferiores respecto a los descendientes de ambos grupos sanos a los 20 días de gestación. El peso de la descendencia del grupo D-Zn no presentó diferencias en relación a los grupos sanos (Figura 1).

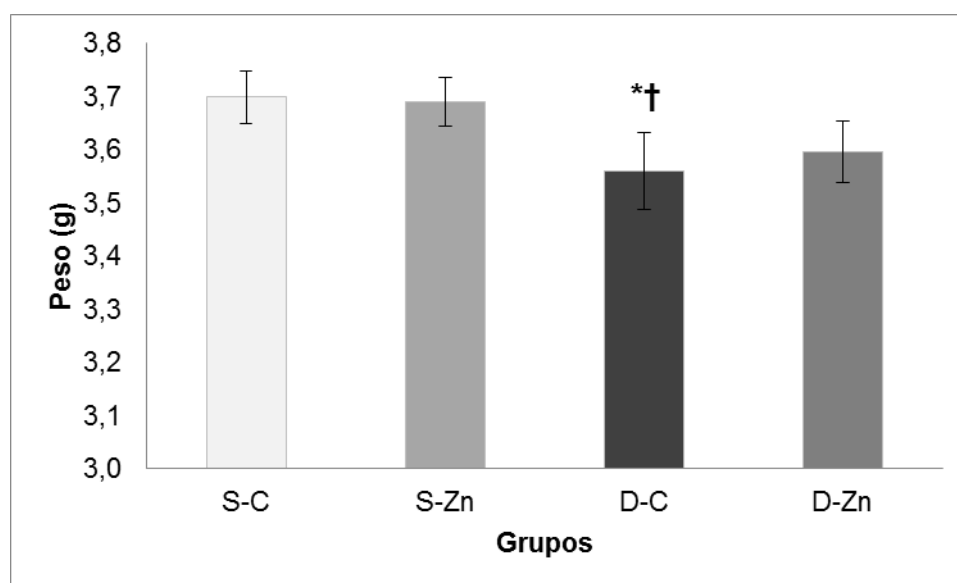


Figura 1. Peso de los fetos en los grupos de estudio. Se presenta media \pm error estándar de la media Prueba U Mann Whitney. * $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo sano control (S-C). † $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo sano suplementado (S-Zn).

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 (Figura 2).

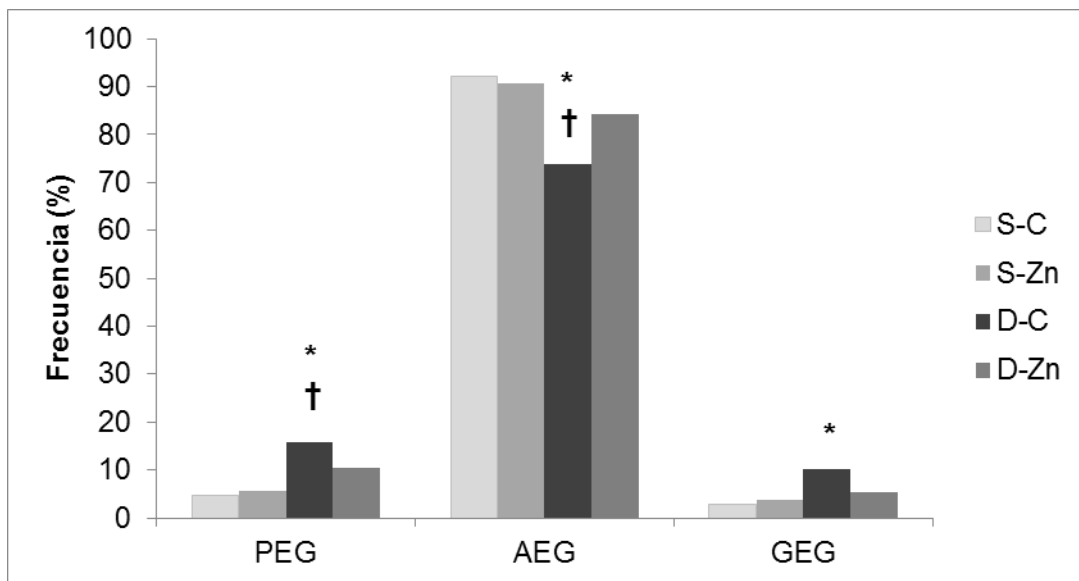


Figura 2. Clasificación de los fetos acorde a su peso en los grupos de estudio. Se presenta N y porcentaje (%). Prueba exacta de Fisher. * $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo sano control (S-C). † $p < 0,05$ diferencias significativas respecto al grupo sano suplementado (S-Zn). Clasificación de los fetos acorde a su peso: pequeños (PEG), adecuados (AEG) y grandes (GEG) para la edad gestacional.

DISCUSIÓN

El estado metabólico materno alterado es uno de los principales factores que inciden en la regulación del crecimiento fetal en la gestación con diabetes. En este

modelo experimental, las ratas diabéticas presentaron, antes y durante la gestación, hiperglucemias moderadas, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, además de otras alteraciones metabólicas y deficiencia moderada de Zn, que fueron aminoradas como resultado de la suplementación con sulfato de zinc (datos no mostrados).

En el presente estudio la exposición intrauterina a un entorno afectado por la diabetes condujo a modificaciones en el crecimiento fetal, entre otras alteraciones de la descendencia. Se comprobó en el grupo de ratas diabéticas mayor frecuencia de fetos sin el peso adecuado para la edad gestacional, indicando la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, así como de macrosomía. Estos resultados concuerdan con reportes previos en otros modelos de diabetes moderada y gestación.^(19,21,22)

El bajo peso al nacer, similar a la macrosomía, es un factor de riesgo para una variedad de enfermedades incluyendo hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes en la vida adulta.^(8,23) A pesar de los tratamientos eficaces en el cuidado de la gestante con diabetes y la consecuente mejoría en el desarrollo del embarazo, se mantiene superior la incidencia de neonatos con alteraciones en el crecimiento en madres con complicaciones diabéticas, exponiendo a la descendencia a complicaciones futuras.^(8,24)

Los daños generados en la placenta por el entorno intrauterino hiperglucémico afectan su estructura morfológica y su función, y pueden conducir a la inducción de desviaciones en el peso que afectan de manera diferente a los fetos de una misma camada.⁽²⁵⁾ Las alteraciones en la placenta pueden provocar restricción del crecimiento fetal en condiciones hipóxicas y de afectaciones en el transporte de nutrientes, mientras que pueden generar macrosomía cuando existe mayor transferencia de nutrientes asociada a elevados niveles de metabolitos circulantes en la madre y al límite que posee la placenta para acumular los excesos de sustratos de origen materno.^(7,18)

En estudios previos de este equipo de trabajo se ha constatado, en placentas de ratas gestadas con 90 días de evolución de la diabetes, modificaciones

morfológicas, así como menor actividad antioxidante y eficiencia placentaria.⁽¹⁹⁾ En las ratas gestadas de este estudio se encontraron similares alteraciones placentarias (datos no mostrados) que pudieron tener influencia en las modificaciones del crecimiento fetal.

Otro factor considerado en la regulación del crecimiento fetal es la limitada capacidad de las células β del páncreas fetal para soportar la alterada llegada de glucosa de la madre, modificando los niveles circulantes de insulina. Dado el papel de esta hormona sobre el crecimiento, la hiperinsulinemia fetal se asocia a macrosomía y la hipoinsulinemia fetal al retraso en el crecimiento intrauterino.^(7,8) Algunos estudios también presumen que pequeñas y transitorias variaciones de la glucemia en el embrión o feto, asociadas a fluctuaciones entre hiper e hipoglucemias maternas, pueden inducir modificaciones en el crecimiento y desarrollo.^(26,27)

El control glucémico es uno de los principales cambios terapéuticos necesarios en los cuidados de la gestante con diabetes para minimizar las complicaciones en la madre y el feto.^(2,28) En el presente estudio la administración del suplemento con Zn condujo a la 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 niveles similares a los grupos sanos. Acción similar del micronutriente ha sido mostrada en estudios en humanos^(29,30) y en modelos de diabetes severa,^(31,32) sin que existan reportes en modelos de diabetes moderada. Este resultado estaría en relación con la mencionada regulación metabólica que presentaron las ratas diabéticas que recibieron el suplemento, lo que apunta hacia las múltiples funciones del Zn en la homeostasis de la insulina y la glucosa.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADA. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [internet]. 2021 [citado 3 ene. 2021];44(Suppl 1):[aprox. 18 p.]. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
2. ALAD. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia Edición 2019. Rev ALAD [internet]. 2019 [citado 3 ene. 2020]:[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Guías+ALAD+sobre+el+diagnóstico%2C+control+y+tratamiento+de+la+diabetes+mellitus+tipo+2+con+medicina+basada+en+evidencia+>
3. Cabero L, González NL. Diabetes y Embarazo. España: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2016. p. 38.
4. Kelstrup L, Bytoft B, Hjort L, Houshmand-Oeregaard A, Mathiesen E, Damm P. Diabetes in pregnancy. In: Lapolla A, Metzger BE. Gestational diabetes. 28 th ed. New York: Basel, Karger; 2020. p. 201-22.
5. Jean-Baptiste A, Simeoni U. Offspring of mothers with hyperglycemia in pregnancy: Short-term consequences for newborns and infants. In: Lapolla A, Metzger BE. Gestational diabetes. New York: Basel, Karger; 2020. p. 194-200.
6. MINSAP. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2019. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020. Available from: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
7. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Spong CY, Dashe J, Hoffman BL. Williams Obstetrics. 25th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2018. p. 13-44.
8. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and



epigenetic changes and developmental outcomes. Birth Defects Research [internet]. 2015 [citado 5 abr. 2020];105:[aprox. 40 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25783684/>

9. Çelikel OO, Doğan O, Aksoy N. A multilateral investigation of the effects of zinc level on pregnancy. J Clin Lab Anal [internet]. 2018 [citado 4 abr. 2020];32(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392763/>

10. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. International Journal Molecular Science [internet]. 2018 [citado 4 abr. 2020];19(476):[aprox. 15 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855698/>

11. Poudel RR, Bhusal Y, Tharu B, Kafle NK. Role of zinc in insulin regulation and diabetes. J Soc Health Diabetes [internet]. 2017 [citado 4 abr. 2020];5:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1676241.pdf>

12. 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 [internet]. 2017 [citado 5 abr. 2020];(179):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258359/>

13. Gómez T, Bequer L, Mollineda A, Molina JL, Álvarez A, 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 [citado 5 abr. 2020];7(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://jppres.com/jppres/pdf/vol7/jppres18.515_7.2.144.pdf

14. 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 [internet]. 2016 [citado 5 abr. 2020];26(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2686>



15. Bequer L, Gómez T, Molina J, López F, Gómez C, Clapés S. Inducción de hiperglicemias moderadas en ratas wistar por inoculación neonatal de estreptozotocina. ¿Inyección subcutánea o intraperitoneal? Rev Argent Endocrinol Metab [internet]. 2014 [citado 5 abr. 2020];51(4):[aprox. 6 p.]. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342014000400002
16. Gómez T, Bequer L, Sánchez C, de la Barca M, Muro I, Reyes MA, et al. Inducción neonatal de hiperglucemias moderadas: indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas. Rev ALAD [internet]. 2014 [citado 5 abr. 2020];4(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/275274525>
17. Portha B, Levacher C, Picon L, Rosselin G. Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. Diabetes [internet]. 1974 [citado 5 abr. 2020];23(11):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://pubget.com/paper/4279194>
18. Soulimane-Moktari N, 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 Sci [internet]. 2005 [citado 5 abr. 2020];109(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15898958/>
19. 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 [internet]. 2018 [citado 5 abr. 2020];64(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156994/>
20. National Institute of Health. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2011. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/?report=reader>
21. Saito FH, Damasceno DC, Dallaqua B, Moreno I, Rudge MVC, De Mattos I. Heat shock protein production and immunity and altered fetal development in



diabetic pregnant rats. Cell Stress Chaperones [internet]. 2013 [citado 5 abr. 2020];18(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508127/>

22. Iessi IL, Bueno A, Sinzato YK, Taylor KN, Rudge MV, Damasceno DC. Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rats: Maternal and fetal repercussions. Diabetol Metab Syndr [internet]. 2010 [citado 5 abr. 2020];2(37):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529353/>

23. Elizabeth KE, Ashwin DA, Sobhakumar S, Sujatha TL. Outcome of large- and small-for-gestational-age babies born to mothers with pre-pregnancy and gestational diabetes mellitus versus without diabetes mellitus. Indian J Child Health [internet]. 2018 [citado 5 abr. 2020];5(9):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://mansapublishers.com/IJCH/article/view/1140>

24. Wentzel P, Eriksson U. Embryopathy and diabetes. In: Lapolla A, Metzger BE. Gestational diabetes. New York: Basel, Karger; 2020. p. 132-44.

25. Jawerbaum A, White V. Review on intrauterine programming: Consequences in rodent models of mild diabetes and mild fat overfeeding are not mild. Placenta [internet]. 2017 [citado 5 abr. 2020];52:[aprox. 11 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28454694/>

26. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: Where are we now and where are we going?. Birth Defects Res Clin Mol Teratol [internet]. 2018 [citado 5 abr. 2020];88:[aprox. 11 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706996/>

27. Loeken MR. Mechanisms of congenital malformations in pregnancies with pre-existing diabetes. Curr Diab Rep [internet]. 2020 [citado 5 abr. 2020];20(54):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7803009/>

28. ADA. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [internet]. 2021 [citado 5 abr. 2021];44(Suppl 1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:



https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S232/138916/15-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards

29. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr [internet]. 2019 [citado 5 abr. 2020];110:[aprox. 14 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161192/>

30. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, Samimi M, Tabassi Z, Talaei N. Zinc supplementation and the effects on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Exp Clin Endocrinol Diabetes [internet]. 2016 [citado 5 abr. 2020];124:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564146>

31. Eriksson UJ. Diabetes in Pregnancy: Retarded Fetal Growth, Congenital Malformations and Feto-Maternal Concentrations of Zinc, Copper and Manganese in the Rat. J Nutr [internet]. 1984 [citado 5 abr. 2020];114:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699731/>

32. Uriu-Hare JY, Stern JS, Keen CL. Influence of maternal dietary Zn intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats. Diabetes [internet]. 1989 [citado 5 abr. 2020];38:[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2792578/>

Conflicto de intereses

Los autores plantean que no tienen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Dirección de la investigación: Leticia Bequer Mendoza y Tahiry Gómez Hernández.



Confección del protocolo de trabajo: Leticia Bequer Mendoza y Tahiry Gómez Hernández.

Realización de estudios de Embriología: Diumarys Castellón Gómez.

Realización de los experimentos: Leticia Bequer Mendoza y Tahiry Gómez Hernández.

Interpretación de los resultados: Milagros García Rivero.

Análisis estadístico: Leticia Bequer Mendoza y Tahiry Gómez Hernández.

Informe final de la investigación: Cindy Freire Gómez, Diumarys castellón Gómez, Leticia Bequer Mendoza y Tahiry Gómez Hernández.

Tutela en los estudios de Embriología: Milagros García Rivero.

Tutela del trabajo de experimentación animal (desde el punto de vista bioético y práctico): José L Molina Martínez.

Redacción final del artículo: Aixa Bermúdez Presa.

