

Medicent Electrón. 2023 oct.-dic.;27(4)

Comunicación

## **La suplementación con zinc favorece el crecimiento intrauterino en fetos de ratas diabéticas**

Zinc supplementation favours intrauterine growth in diabetic rat fetuses

Isa Miñoso Galindo<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-8273-6131>

Leticia Bequer Mendoza<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>

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

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\* Autor para correspondencia: Correo electrónico: [tahirygh@infomed.sld.cu](mailto:tahirygh@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

La deficiencia de zinc puede ser un factor mediador en los trastornos del crecimiento fetal en la descendencia de la gestante diabética. Se persiguió como objetivo determinar la influencia de un suplemento con zinc sobre la morfometría externa corporal y craneofacial en fetos de ratas diabéticas con hiperglucemias moderadas. Durante la gestación, ratas diabéticas y controles fueron suplementadas por vía oral con sulfato de zinc (50 mg/kg-pc) o no recibieron tratamiento. Los fetos descendientes del grupo diabético suplementado presentaron niveles similares a los controles en las variables de crecimiento somático determinadas. La suplementación con zinc a ratas diabéticas favoreció el crecimiento intrauterino en los fetos. Los resultados de esta investigación

constituyen aportes para dilucidar los requerimientos de zinc que permitan prevenir los trastornos del crecimiento fetal en la descendencia de gestantes diabéticas.

**DeCS:** diabetes mellitus experimental; retardo del crecimiento fetal; zinc.

## **ABSTRACT**

Zinc deficiency may be a mediating factor in fetal growth disorders in the offspring of diabetic pregnant women. The objective was to determine the influence of a zinc supplement on external body and craniofacial morphometry in diabetic rat fetuses with moderate hyperglycemia. During gestation, diabetic and control rats were orally supplemented with zinc sulphate (50 mg/kg bw) or received no treatment. The fetuses descendants of the supplemented diabetic group had levels similar to the control ones in the determined somatic growth variables. Zinc supplementation to diabetic rats favoured intrauterine growth in fetuses. The results of this research constitute a contribution to elucidate zinc requirements that allow preventing fetal growth disorders in the offspring of diabetic pregnant women.

**MeSH:** diabetes mellitus, experimental; fetal growth retardation; zinc.

Recibido: 11/12/2022

Aprobado: 14/03/2023

La diabetes mellitus (DM) pregestacional constituye un alto riesgo debido a las graves complicaciones que pueden llegar a sufrir la madre y el producto de la concepción.<sup>(1,2)</sup> En la actualidad, se aprecia un incremento en la incidencia y prevalencia de mujeres con DM tipo 2 en edad reproductiva a nivel global.<sup>(1)</sup> Los estilos de vida modernos que favorecen la alimentación inapropiada, el sedentarismo y el consumo de sustancias nocivas, con repercusión en el aumento de la obesidad y la intolerancia a la glucosa, han provocado que cada vez, más mujeres en edad fértil



padezcan DM tipo 2.<sup>(1,3)</sup> Hay que considerar, además, que este tipo de diabetes, en muchos casos, evoluciona de forma silente, lo que repercute negativamente en la mujer que puede llegar al embarazo con una diabetes no diagnosticada.<sup>(3)</sup>

En la diabetes pregestacional, tanto la tipo 1 como la tipo 2, el descontrol metabólico incrementa considerablemente el riesgo de complicaciones como malformaciones, trastornos en el crecimiento y programación intrauterina adversa.<sup>(4,5)</sup> La causa de la aparición de complicaciones durante la vida prenatal en la descendencia, de madres con diabetes, no está esclarecida totalmente. Se reconoce la participación de diversos factores que interactúan entre sí; tanto la predisposición genética del embrión expuesto como un ambiente intrauterino adverso, intervienen en el desarrollo alterado de la descendencia.<sup>(4)</sup>

Varios estudios han mostrado que componentes metabólicos y nutricionales nocivos durante la gestación, pueden provocar diversas complicaciones en la vida prenatal de la descendencia, incluso pueden conducir a la aparición de malformaciones congénitas.<sup>(4)</sup> En investigaciones recientes, se ha reconocido la importancia de los iones zinc (Zn) desde los primeros estadios de la gestación hasta la fase del crecimiento fetal acelerado, característico del final del embarazo.<sup>(6,7)</sup> Este es un elemento esencial en centenares de proteínas necesarias para las funciones biológicas en el desarrollo intrauterino, incluidas la defensa antioxidante, la señalización celular y la expresión génica.<sup>(7)</sup> Los iones Zn son transferidos desde la madre al feto a través de la placenta, mediante la acción de varias proteínas transportadoras del micronutriente que se expresan en este órgano.<sup>(7,8)</sup> Durante la gestación, la carencia del micronutriente, ya sea nutricional o condicionada por enfermedades que afectan su homeostasis, ha sido relacionada con el incremento de pérdidas fetales y malformaciones congénitas, reducción del crecimiento fetal y del crecimiento y desarrollo cerebral, bajos índices de implantación y alteraciones en el desarrollo placentario.<sup>(6,7,8)</sup>

En consecuencia, la deficiencia de Zn puede ser un factor mediador en la elevada incidencia de complicaciones prenatales en la descendencia de la gestante



diabética. Las funciones principales del Zn relacionadas con la DM se basan en su participación en la síntesis y secreción de la insulina y en las vías de señalización de la hormona.<sup>(6,7)</sup> Sin embargo, la efectividad de la suplementación con el micronutriente en la gestante diabética sobre las complicaciones en la descendencia, no es concluyente.

Este equipo de trabajo ha mostrado previamente, el efecto protector de un suplemento de Zn sobre alteraciones en el peso fetal en un modelo de diabetes con hiperglucemias moderadas, en ratas.<sup>(9)</sup> No se tienen referencias de otros estudios similares en modelos experimentales de diabetes con hiperglucemias moderadas.

La presente investigación se realizó con el objetivo determinar la influencia de la suplementación con Zn sobre la morfometría externa corporal y craneofacial en fetos de ratas diabéticas con hiperglucemias moderadas. La diabetes se indujo en la etapa neonatal, por inyección subcutánea de estreptozotocina (STZ) en dosis 100 mg/kg de peso corporal en ratas hembras de la línea Wistar. Las condiciones ambientales y el tratamiento de los animales estuvieron acorde a las regulaciones establecidas para el cuidado y uso de animales de experimentación.<sup>(10)</sup>

En la adultez, las ratas diabéticas y controles se aparearon con machos sanos. Las ratas preñadas se distribuyeron en cuatro grupos experimentales de 10 animales cada uno. Según el grupo de estudio, se administró un suplemento de sulfato de zinc en dosis 50 mg/kg de peso corporal en el agua de beber durante 20 días de gestación o no se administró tratamiento (vehículo = agua). El día 20 de la gestación, se practicó eutanasia bajo anestesia y se extrajeron los fetos. Se estudiaron 395 fetos distribuidos en cuatro grupos de estudio, que fueron: C: fetos de ratas controles sin suplemento (n=105); C-Zn: fetos de ratas controles suplementadas con sulfato de zinc (n= 07); D: fetos de ratas diabéticas sin suplemento (n=88) y D-Zn: fetos de ratas diabéticas suplementadas con sulfato de zinc (n=95).

Todos los fetos se examinaron externamente y se les realizó el análisis morfométrico mediante la determinación de dimensiones corporales (talla y



longitud de la cola), dimensiones craneales (diámetro craneano biparietal y diámetro craneano anteroposterior) y dimensiones faciales (distancia entre los globos oculares y distancia poro nasal – pabellón auricular derecha e izquierda). Se realizó el análisis estadístico de cada variable mediante el empleo de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, dada la ausencia de normalidad de los datos. Al comprobarse diferencias significativas, se aplicó la prueba post hoc de Dunn-Bonferroni que mostró el sentido de tales diferencias en los cruces dos a dos. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

Las hiperglucemias pregestacionales maternas, a pesar de ser moderadas, provocaron en los fetos del grupo de ratas diabéticas no suplementadas, reducción de la talla y de la distancia poro nasal – pabellón auricular, tanto derecha como izquierda. Los fetos descendientes de ratas diabéticas que recibieron el suplemento, presentaron niveles similares en las variables de crecimiento somático determinadas respecto a los grupos controles. Se evidenció que todos los fetos presentaron simetría axial armónica.

La suplementación con Zn a ratas diabéticas gestadas favoreció el crecimiento intrauterino en los fetos. Los hallazgos se corresponden con resultados previos a este equipo de trabajo, que evidenciaron el efecto positivo del suplemento nutricional con Zn sobre la descendencia de ratas diabéticas al aumentar el porcentaje de fetos con peso adecuado para la edad gestacional. <sup>(9)</sup> Los resultados de esta investigación constituyen aportes para dilucidar los requerimientos de Zn que permitan prevenir los trastornos del crecimiento intrauterino en la descendencia de gestantes diabéticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S232–S43.



2. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: Where are we now and where are we going? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88(10):779-90.
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Mexico: Permanyer; 2019. p. 125.
4. Armengaud JB, Simeoni U. Offspring of mothers with hyperglycemia in pregnancy: Short-term consequences for newborns and infants. En: Lapolla. A, Metzger BE, editores. Gestational diabetes. New York: Basel, Karger; 2020. p. 194-200.
5. Wentzel P, Eriksson U. Embryopathy and diabetes. En: Lapolla A, Metzger BE, editores. Gestational diabetes. New York: Basel, Karger; 2020. p. 132-44.
6. 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. 2022;41(1):107-15.
7. Kageyama A, Namiki T, Ito J, Kashiwazaki N. Review: The role of zinc signaling in reproduction. En: Fukada T, Kambe T, editores. Zinc signaling. 2ª ed. Singapore: Springer Nature; 2019. p. 99-122.
8. Brion LP, Heyne R, Lair CS. Role of zinc in neonatal growth and brain growth: review and scoping review. Pediatr Res. 2021;89(7):1627-40.
9. Castellón D, Garcia M, Bequer L, Freire C, Molina JL, Bermudez A, et al. Efecto sobre el peso fetal de la suplementación con zinc a ratas diabéticas gestadas. Medicent Electrón [internet]. 2022 [citado 5 sept 2022]; 26(3)[aprox. 17 p.]. Disponible en:  
<http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3504/2956>



10. Decreto-Ley 31/2021 "De bienestar animal". La Habana: Consejo de Estado; 2021. p. 37.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

