



Diabetes materna y deficiencia de zinc: riesgos para la descendencia

Maternal diabetes and zinc deficiency, risks for the offspring.

Tahiry Gómez Hernández,¹ Leticia Bequer Mendoza,² Sonia Clapés Hernández³

Resumen

ANTECEDENTES: Cuando la mujer embarazada tiene déficit de zinc, esta carencia puede ser un factor que contribuya a la aparición de alteraciones en el feto, como las malformaciones congénitas y otros trastornos del desarrollo.

OBJETIVO: Identificar los aspectos relevantes del estado actual del conocimiento de las complicaciones de la diabetes en la mujer embarazada y el déficit de zinc en el feto. Además, explicar cuál es la posible consecuencia de la deficiencia del micronutriente, entre otras causas moleculares subyacentes.

METODOLOGÍA: Revisión bibliográfica efectuada en las bases de datos de Google, PubMed-Medline y SciELO de artículos publicados en inglés o español del año 2012 al 2022, con los MeSH: Maternal diabetes; Hyperglycemia; Zinc deficiency; Congenital malformations; Epigenetics; con su correspondiente traducción al español. *Criterios de selección:* artículos originales, estudios prospectivos, de revisión bibliográfica, metaanálisis, capítulos de libro y reportes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).

RESULTADOS: Se localizaron 187 artículos de los que se excluyeron 126 no adecuados para el tema de la revisión, duplicados o en idioma diferente al inglés y español.

CONCLUSIONES: El análisis bibliográfico evidenció que los trastornos metabólicos provocados por la hiperglucemia de la madre, el déficit de zinc, la alteración de su homeostasis y su interacción con el desequilibrio redox, la inflamación de bajo grado, la activación apoptótica y las modificaciones epigenéticas producen un ambiente intrauterino adverso que condiciona la aparición de malformaciones y otros trastornos del desarrollo en la descendencia.

PALABRAS CLAVE: Zinc; diabetes en el embarazo; factores de riesgo; malformaciones congénitas; estrés oxidativo; epigenética.

Abstract

BACKGROUND: When pregnant women are deficient in zinc, this deficiency may be a contributing factor to foetal disorders, such as congenital malformations and other developmental disorders.

OBJECTIVE: To identify the relevant aspects of the current state of knowledge of the complications of diabetes in pregnant women and zinc deficiency in the foetus. In addition, to explain the possible consequences of micronutrient deficiency, among other underlying molecular causes.

METHODOLOGY: Bibliographic review carried out in Google, PubMed-Medline and Scielo databases of articles published in English or Spanish from 2012 to 2022, with the MeSH: Maternal diabetes; Hyperglycemia; Zinc deficiency; Congenital malformations; Epigenetics; with their corresponding translation into Spanish. *Selection criteria:* original articles, prospective studies, literature reviews, meta-analyses, book chapters and reports of the American Diabetes Association (ADA) and the Latin American Diabetes Association (ALAD).

¹ Doctora en Ciencias Médicas, profesora e investigadora auxiliar.

² Doctora en Ciencias Médicas, profesora instructora e investigadora auxiliar. Unidad de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, La Habana, Cuba.

³ Doctora en Ciencias Médicas, profesora e investigadora titular, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3465-5959>
<https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>
<https://orcid.org/0000-0002-3707-3591>

Recibido: marzo 2023

Aceptado: abril 2023

Correspondencia

Tahiry Gómez
tahirygh@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como:

Gómez-Hernández T, Bequer-Mendoza L, Clapés-Hernández S. Diabetes materna y deficiencia de zinc: riesgos para la descendencia. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (9): 669-678.

RESULTS: 187 articles were located of which 126 unsuitable for the review topic, duplicates or in language other than English and Spanish were excluded.

CONCLUSIONS: The literature review evidenced that metabolic disorders caused by maternal hyperglycemia, zinc deficiency, alteration of its homeostasis and its interaction with redox imbalance, low-grade inflammation, apoptotic activation and epigenetic modifications produce an adverse intrauterine environment that conditions the appearance of malformations and other developmental disorders in the offspring.

KEYWORDS: Zinc; Pregnancy in Diabetics; Risk Factors; Abnormalities; Oxidative Stress; Epigenetic.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una de las principales enfermedades no trasmisibles que representa la mayor carga económica para los sistemas de salud en el mundo; afecta a los países, independientemente del sistema social y el tipo de economía imperante.¹ La carga que representa la diabetes mellitus no solo se refleja en la creciente cantidad de personas afectadas, con la consiguiente discapacidad que genera, sino también en el progresivo incremento de muertes prematuras.^{1, 2}

Todas las formas de diabetes mellitus se caracterizan por elevadas concentraciones de glucosa en la sangre, resultantes de defectos en la secreción o en la acción de la insulina.³ La hiperglucemia crónica provoca alteraciones patológicas en múltiples órganos y sistemas, lo que acarrea la alta morbilidad y mortalidad de la enfermedad.^{2, 3} En la mujer con diabetes mellitus las complicaciones van más allá de las comunes porque queda expuesta a alteraciones en la función reproductiva y en el desarrollo embrionario-fetal de la descendencia,^{4, 5} con repercusiones obstétricas, fetales, neonatales, pediátricas y en la vida adulta de la progenie, así como en la salud posterior al embarazo.^{4, 6, 7}

El incremento en la incidencia de diabetes mellitus en mujeres en edad reproductiva es una realidad en todo el mundo,² con mayor prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2.^{2, 3} Los estilos de vida modernos, que favorecen la alimentación inapropiada, el sedentarismo y el consumo de sustancias nocivas han provocado que cada vez más mujeres en edad fértil padecan diabetes tipo 2.^{2, 3, 5} Esta problemática se agrava cuando la diabetes no se diagnostica oportunamente, sino hasta que se inicia el embarazo.²

Una de las complicaciones más devastadoras de la diabetes mellitus en el embarazo es la aparición de malformaciones congénitas en la descendencia, que resultan en mortalidad pre o posnatal o en discapacidad. Si bien la teratogénesis diabética se manifiesta sin un patrón sindrómico particular, y puede afectar cualquier sistema de órganos, las anomalías más comunes afectan el sistema nervioso central y el cardiovascular.^{8, 9}

A pesar de los tratamientos actuales, la diabetes mellitus preexistente al embarazo representa un riesgo de malformaciones superior a la diabetes gestacional, pues esta última aparece posterior al estadio embrionario donde se originan casi



todas las malformaciones con mayor afectación para la vida. Por su parte, las anomalías que se inducen después de la embriogénesis, así como el desarrollo feto-placentario y la programación intrauterina de enfermedades en la descendencia son similares en cualquier tipo de diabetes mellitus durante el embarazo.^{8,9,10}

La causa del incremento de malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas no está totalmente dilucidada, aunque se reconoce a la hiperglucemia como el principal teratógeno, particularmente si esta ocurre en la etapa periconcepcional.^{9,10}

El estudio de las bases moleculares que sostienen la aparición de malformaciones ha revelado un proceso complejo en el que se inducen, simultáneamente, alteraciones en varias vías con capacidad teratogénica.^{11,12} Se han explorado varios eventos iniciados por la hiperglucemia, como la desregulación de la homeostasis de zinc, que parecen dar lugar a modificaciones en señales moleculares decisivas, que se encuentran en estudio, que conducen a malformaciones y otros trastornos del desarrollo, por la inhibición de genes específicos de diferentes estadios de la vida prenatal.^{11,13,14,15}

La importancia del zinc durante el desarrollo del embarazo y en la salud prenatal ha sido evidenciada en investigaciones básicas^{11, 16} y clínicas^{17, 18} efectuadas hasta la actualidad. Se ha demostrado la relación de la deficiencia del micronutriente en la madre con el incremento de pérdidas fetales y malformaciones congénitas,^{18,19,20} la reducción del crecimiento del feto,²¹ los bajos índices de implantación y las alteraciones en el desarrollo de la placenta.^{17, 22}

Los roles principales del zinc respecto de la diabetes mellitus se centran en su participación en la síntesis, almacenamiento y secreción de la insulina en la célula β pancreática,^{23,24,25} así como en su función en las vías de señalización activadas

después de la secreción de la insulina^{23, 26} y en el transporte y metabolismo de la glucosa.^{27, 28} Otro elemento fundamental en estas funciones es la identificación del gen Slc30a8 que codifica para el transportador ZNT8 del ion metálico, específico casi exclusivamente para el páncreas. Las afectaciones en la función del ZNT8 se han relacionado con un mayor riesgo de diabetes mellitus.^{29, 30} Si bien una cantidad considerable de investigaciones indican la relación de las complicaciones de la diabetes mellitus con el déficit de zinc y el deterioro de su homeostasis,^{31,32,33} aún son poco conocidos los mecanismos moleculares subyacentes y la relación que tienen con el insuficiente control glucémico de la madre. En consecuencia, el objetivo de esta revisión fue: identificar los aspectos relevantes del estado actual del conocimiento de las complicaciones que desencadena la diabetes de la madre y el déficit de zinc en el feto y explicar la posible participación de la deficiencia del micronutriente, entre otras causas moleculares subyacentes.

METODOLOGÍA

Para la obtención de la información se llevó a cabo una revisión bibliográfica en las bases de datos electrónicas de Google, PubMed-Medline y SciELO. Se revisaron artículos en idioma inglés y español entre los años 2012 y 2022, con la combinación de términos MeSH: Zinc; Pregnancy in Diabetics; Risk Factors; Abnormalities; Oxidative Stress; Epigenetic.

RESULTADOS

Se localizaron 187 artículos, de los que se excluyeron 126 por considerarse no adecuados para el tema específico de la revisión, por estar duplicados o escritos en idioma diferente al inglés y español. Se seleccionaron 61 artículos que cumplieron los criterios de elección, entre los que se incluyeron originales, estudios prospectivos, de revisión bibliográfica, metanálisis, capítulos de

libro y reportes de la ADA y la ALAD. De manera general se escogieron los artículos teniendo en cuenta la calidad científica y, en particular, los artículos de revisión se seleccionaron considerando la trayectoria de sus autores en la temática.

Consecuencias de la diabetes de la madre en el producto de la concepción

La diabetes de la madre puede deberse a la enfermedad preexistente que continúa durante el embarazo, se denomina diabetes pregestacional, y la diabetes que inicia durante el embarazo se conoce como diabetes gestacional. La diabetes pregestacional, tipo 1 o tipo 2, incrementa considerablemente el riesgo de malformaciones si coexiste desde el inicio del embarazo.^{5,8,34} Por su parte, la diabetes gestacional se establece a partir de la segunda mitad del embarazo, por lo que no induce las malformaciones derivadas de la etapa embrionaria pero sí puede conducir a las que se producen en estadios posteriores del desarrollo intrauterino.^{8,35,36,37}

La diabetes que coexiste desde antes del embarazo, con hiperglucemia previa a la concepción y durante el primer trimestre, se asocia con las alteraciones que constituyen el síndrome de "embriopatía diabética". Entre ellas se encuentran los defectos congénitos, las pérdidas embrionarias en etapas tempranas y los abortos espontáneos. Si bien el periodo de organogénesis temprana es el de mayor susceptibilidad para inducir malformaciones congénitas, las anomalías inducidas por la diabetes, luego de la placentación, son también relevantes.^{8,35}

Los daños generados por el entorno intrauterino hiperglucémico a la placenta afectan su estructura morfológica y su función, lo que repercute negativamente en el desarrollo y crecimiento previo al nacimiento.^{38,39,40} Las complicaciones que pueden surgir en esta etapa se denominan "fetopatía diabética" e incluyen a las malformaciones inducidas postembriogénesis,

alteraciones en el crecimiento, en el desarrollo y en el metabolismo; enfermedades perinatales como la insuficiencia respiratoria, hipoglucemias neonatal y mortalidad perinatal, entre otras.^{8,35}

Las consecuencias de la diabetes para la descendencia no se limitan a las alteraciones que se evidencian al nacer, sino que pueden alcanzar otra magnitud: los hijos de madres con diabetes tienen mayor tendencia a la obesidad y a las alteraciones en el metabolismo de los glúcidos, que se harán evidentes en la adolescencia o en la vida adulta.^{8,35,38}

Los avances en la atención médica a la paciente embarazada con diabetes han disminuido los índices de mortalidad y morbilidad. Sin embargo, a pesar de los cuidados, la incidencia de malformaciones congénitas aún es hasta cinco veces mayor a los valores de la población general, por las dificultades en el estricto control metabólico de la madre con diabetes.^{9,41,42}

La aparición de malformaciones congénitas es una de las complicaciones más devastadoras de la diabetes. Pueden afectar múltiples sistemas de órganos e, incluso, repercutir en la supervivencia. Los sistemas dañados con mayor frecuencia y severidad son el nervioso central y el cardiovascular y, también, el gastrointestinal, genitorrenal y musculoesquelético.^{8,41,43} La mayor prevalencia de defectos en el tubo neural y el corazón se asocia porque el desarrollo de estos órganos ocurre, en gran parte, durante la organogénesis temprana. Ambas anomalías pueden tener una causa común relacionada con el defecto en la migración de las células de la cresta neural, que afecta el cierre del tubo neural y la formación del corazón y los grandes vasos.^{9,35,41}

Las malformaciones de origen cardiovascular, en hijos de madres con diabetes, se registran con una frecuencia de 2 a 5 veces mayor que en descendientes de madres sanas. Entre los defectos cardíacos más comunes se encuentran



la trasposición de grandes vasos, atresia de las válvulas tricúspide y mitral, tronco arterial persistente y defectos de salida de vasos.^{8, 35, 44}

Las principales anomalías en el sistema nervioso central derivan del cierre incorrecto del tubo neural: anencefalia, microcefalia, hidrocefalia, exencefalia, acrania y espina bífida.^{9, 35, 36, 44} La diabetes representa un riesgo mayor de afecciones neurológicas en la descendencia, pero los mecanismos vinculados no han sido esclarecidos del todo. El sistema nervioso del feto comienza su maduración alrededor de la vigésima semana, por lo que se ve afectado por la diabetes mellitus de la madre, independientemente del tipo de diabetes que padezca.^{35, 45} Se ha identificado un amplio espectro de afecciones en el desarrollo neurológico de la descendencia de madres con diabetes que incluye: alteraciones en la capacidad cognitiva, el lenguaje expresivo, las relaciones sociales y el desarrollo psicomotor, entre otras.^{45, 46}

Los defectos al nacimiento relacionados con la exposición en el útero a la hiperglucemia de la madre implican, también, otros sistemas de órganos: anomalías en estructuras craneofaciales, como la microsomía hemifacial, paladar hendido, micrognatia y displasia nasal frontal; síndrome de regresión caudal, caracterizado por una variedad de malformaciones musculo-esqueléticas que afectan la columna lumbosacra, la pelvis y los miembros inferiores; anomalías renales como la aplasia unilateral y bilateral, hipoplasia y enfermedad multiquística y los defectos en el sistema digestivo, como la estenosis o la atresia anorrectal.^{8, 36, 44}

Vías moleculares subyacentes al efecto teratogénico de la diabetes materna

Aún resta mucho por aclarar en relación con los mecanismos que explican el efecto teratogénico de la diabetes de la madre, en virtud de la diversidad de tejidos que pueden afectarse

y la dinámica en la diferenciación de órganos vulnerables durante el desarrollo prenatal. Sin embargo, se reconoce la participación de factores genéticos y ambientales; tanto la predisposición genética del embrión expuesto, como el estado diabético de la madre previo a la concepción o durante el periodo embrionario o fetal intervienen en la aparición de malformaciones.^{9, 47}

La evidencia de la participación de factores del ambiente intrauterino de la madre, como desencadenantes de eventos teratogénicos en la gestación con diabetes, se basa en diferentes observaciones: los padres con diabetes no corren riesgo de inducir malformaciones congénitas en sus hijos, pues no existe un patrón específico en las malformaciones⁹ y las anomalías que ocurren en la descendencia de mujeres con diabetes que pueden reproducirse en modelos animales de diabetes por inducción química, con similar ausencia de un único patrón malformativo.^{9, 43, 48} Estas evidencias apuntan hacia la hiperglucemia de la madre como el principal teratógeno en la diabetes.

La correlación positiva de las concentraciones periconcepcionales de glucosa y la hemoglobina glucosilada con el riesgo de malformaciones congénitas en la descendencia se ha evidenciado en varios estudios clínicos y experimentales.^{9, 42} También se defiende la hipótesis relacionada con el efecto de variaciones leves y temporales de las concentraciones de glucosa en la inducción de malformaciones. Así como la hiperglucemia de la madre aumenta el suministro de glucosa al embrión, la hipoglucemia materna, que puede ocurrir durante la diabetes no tratada o después de una administración excesiva de insulina, podría limitar la disponibilidad de glucosa para el embrión. La disponibilidad reducida de combustible para generar ATP para el embrión o feto altamente activo metabólicamente podría interferir con la organogénesis.^{9, 37, 42}

El estrés oxidativo es un factor que, asociado con la hiperglucemia, participa en la etiopatogenia de las malformaciones congénitas. Durante el desarrollo embrionario normal existe un equilibrio frágil entre las concentraciones de oxígeno óptimas y la generación de especies reactivas del oxígeno, con vulnerabilidad al estrés oxidativo.^{8, 9, 41} El entorno embrionario en esta etapa es relativamente hipóxico, con sistemas de defensa antioxidante incipientes. Si bien el embrión no sintetiza glucosa, tiene una elevada expresión de sus transportadores, lo que explica el equilibrio entre las concentraciones de glucosa intracelular en el embrión y en el suero de la madre.⁹

En el embarazo con diabetes el flujo de glucosa hacia los tejidos embrionarios es mayor que en la gestación normal. Este aporte añadido de glucosa hace que aumente su metabolismo oxidativo, con incremento del consumo de oxígeno y la generación de un estado hipóxico que excede los límites fisiológicos.⁹ La situación que se genera incrementa la producción del radical •O₂⁻, disminución de la biodisponibilidad de antioxidantes y, por consiguiente, estrés oxidativo. Se ha comprobado que el estrés oxidativo disminuye la expresión de Pax 3, gen que inhibe la muerte celular dependiente de la proteína p53, que estimula la apoptosis por activación de p53. La participación de estas modificaciones moleculares en los defectos del sistema nervioso central y el cardiovascular está comprobada.^{9,12,41}

Además, el entorno prooxidante y proinflamatorio intrauterino es capaz de causar cambios en la vía de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*, por sus siglas en inglés) durante el desarrollo. Se han encontrado alteraciones en la expresión y actividad de los PPAR en el embrión, el feto y la placenta en la mujer embarazada con diabetes.^{38, 49} Las modificaciones en los PPAR se han vinculado con alta incidencia de reabsorciones, defectos de cierre del tubo neural, alteraciones en la placentación,

sobreproducción de óxido nítrico y peroxinitrito, sobreactivación de metaloproteasas de la matriz extracelular y daño tisular.³⁸

La deficiencia de micronutrientes asociada con la diabetes de la madre puede transferirse a través de la placenta y contribuir a la teratogénesis.⁴⁴

Diabetes materna y deficiencia de zinc: riesgos para la descendencia

En modelos experimentales de diabetes y gestación se ha mostrado relación entre las bajas concentraciones materno-fetales de elementos traza, como el zinc, y la aparición de malformaciones.^{11, 16} Durante la gestación, la deficiencia de zinc *per se* puede afectar desde la fertilización y el correcto desarrollo embrionario hasta el establecimiento y mantenimiento del embarazo.^{18, 20} La deficiencia severa de zinc en la madre se ha asociado con la mayor incidencia de aborto y malformaciones congénitas, mientras que la deficiencia moderada se ha relacionado con el bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro o embarazo prolongado, entre otras complicaciones perinatales.^{21, 50}

Varias evidencias respaldan la hipótesis de que la deficiencia de zinc puede tener participación en la teratogenicidad de la diabetes. 1) Una dieta baja en zinc en ratas gestantes resulta altamente teratogénica.⁵¹ 2) Los embriones y fetos de ratas con diabetes tienen bajas concentraciones de zinc y elevada frecuencia de malformaciones, respecto de descendientes de ratas controles.¹¹ 3) Las principales malformaciones asociadas con la deficiencia materna de este micronutriente son los defectos en el cierre del tubo neural y determinadas anomalías cardíacas.^{11, 13, 18, 52} 4) Los posibles mecanismos subyacentes al efecto teratogénico de la deficiencia de zinc incluyen vías prooxidantes, proinflamatorias y apoptóticas^{11, 13, 16, 51, 52} que pueden influir en eventos críticos de señalización molecular durante determinados períodos del desarrollo intrauterino,



que afectan la correcta expresión de genes que regulan la morfogénesis.^{11, 13} 5) La exposición a un entorno intrauterino deficiente de zinc podría tener una repercusión negativa a largo plazo e irreversible en el cerebro de la descendencia, lo que provocaría trastornos neurológicos y del comportamiento en el transcurso de la vida,⁵³ similar a lo observado en hijos de madres con diabetes.

No obstante, a partir de los diferentes mecanismos propuestos con posible participación en la teratogenicidad diabética ha emergido el consenso de que ninguno ofrece una explicación completa. Los procesos implicados pueden ser multifactoriales, con posible relación sinérgica entre diferentes metabolitos asociados a la diabetes.⁹ Si bien las bases moleculares que sustentan el inicio de las malformaciones congénitas no han sido totalmente dilucidadas, se han descrito una serie de eventos impulsados por la hiperglucemia, como el incremento de la hipoxia, el estrés oxidativo y la apoptosis selectiva en algunos tipos celulares,^{12, 44} así como la deficiencia de zinc^{11, 20, 44} y los cambios epigenéticos.^{47, 55}

El papel de la epigenética en la gestación con diabetes y deficiencia de zinc

El desarrollo intrauterino en condiciones adversas, como la diabetes o el déficit de micronutrientes, constituye el principal factor de riesgo de defectos congénitos y de enfermedades crónicas a lo largo de la vida. Este fenómeno se conoce como “programación del desarrollo” y su efecto no está limitado a la primera generación expuesta, sino que podría ser trasmítido a las siguientes generaciones.

Los cambios en el epigenoma resaltan como fuertes mediadores en la programación adversa intrauterina.^{38, 47, 56} Las modificaciones epigenéticas representan una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente para modular la expresión génica, sin producir cambios en

la secuencia normal de nucleótidos. Se han descrito varias formas de modificaciones epigenéticas que pueden estar interrelacionadas, como la metilación en bases nitrogenadas del ADN, la formación de ARN no codificantes, las modificaciones en las histonas y en los factores de transcripción.³⁵ Los eventos de regulación epigenética se han descrito en genes estrechamente relacionados con la diabetes. Entre ellos los genes Pax 3, PPARs, del factor 4 del hepatocito (*Hnf4α*) y el *Pdx1* (*Pancreas Duodenum Homeobox 1*).^{35, 56}

La desregulación de la homeostasis del zinc se ha relacionado con alteraciones epigenéticas.^{57, 58} Varias enzimas y proteínas con átomos de zinc en sus centros reactivos y sitios de unión juegan importantes funciones en la metilación del ADN y la modificación de histonas.^{49, 59} Los transportadores ZNT y ZIP también pueden estar implicados, indirectamente, en cambios epigenéticos en condiciones de deficiencia del micronutriente.⁵⁷ Recientemente se mostró que los grados de metilación del ADN del gen *Slc30a8* se encuentran elevados en todos los pacientes estudiados con diabetes mellitus tipo 2 respecto de sujetos sanos, aunque la relación entre los cambios en la metilación del ADN en este gen y la deficiencia de zinc es aún poco conocida.⁵⁸

Un aspecto significativo de estos eventos moleculares es que no solo afectan negativamente la salud, sino que también pueden ser benéficos y reversibles.⁶⁰ La nutrigenómica es una de las herramientas que puede desencadenar modificaciones epigenéticas protectoras a lo largo de la vida, con particular importancia en etapas críticas del desarrollo.^{60, 61}

El estudio de los mecanismos implicados en la teratogénesis diabética, en conjunto con la validación de intervenciones, es un paso hacia el desarrollo de nuevos tratamientos que permitan prevenir los efectos perjudiciales de la diabetes

de la madre en su descendencia, e interrumpir ciclos viciosos de riesgo de trasmisión de enfermedades a sus hijos.

CONCLUSIONES

En esta revisión se analizaron los trastornos que, con elevada frecuencia, afectan a la descendencia de madres con diabetes y deficiencia de zinc. Los cambios metabólicos provocados por la hiperglucemia de la madre, como el déficit de zinc y el deterioro de su homeostasis, y su interacción con la pérdida del equilibrio redox, la inflamación de bajo grado, la activación apoptósica y las modificaciones epigenéticas producen un ambiente intrauterino adverso que condiciona la aparición de malformaciones y otras alteraciones del desarrollo en la descendencia.

REFERENCIAS

1. Brajkovich IE, Aschner P, Taboada L, Camperos P, et al. Consenso ALAD. Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Revista ALAD 2019; 9. <https://doi.org/10.24875/ALAD.19000369>
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 2019; https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
3. ADA. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2022; 45 (Suppl 1): S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc21-S>
4. Silva CM, Arnegard ME, Maric-Bilkan C. Dysglycemia in pregnancy and maternal/fetal outcomes. J Womens Health 2021; 30 (2): 187-93. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8853>
5. Rodas W, Mawhin AE, Gómez JL, Rodríguez CV, et al. Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas. Arch Venez de Farmacol y Ter 2018; 37 (3). <https://www.redalyc.org/journal/559/55963208008/55963208008.pdf>
6. Rashid CS, Bansal A, Simmons RA. Oxidative stress, intrauterine growth restriction, and developmental programming of type 2 diabetes. Physiology 2018; 33(5):248-59. <https://doi.org/10.1152/physiol.00023.2018>
7. Vigil P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex 2017; 85 (6): <https://ginecologiyobstetricia.org.mx/download/1120>
8. Moore LE. Fetal and neonatal consequences of maternal diabetes. 2018. In: Diabetes in Pregnancy Texas: Springer. <https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/ed769533711e833a0436440659637ad7.pdf>.
9. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: Where are we now and where are we going? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2018; 88 (10): 779-90. <https://doi.org/10.1002/bdra.20704>
10. Eletre L, Mitánchez D. How do the different types of maternal diabetes during pregnancy influence offspring outcomes? Nutrients 2022; 14 (3870). <https://doi.org/10.3390/nu14183870>
11. Kumar SD, Vijaya M, Samy RP, Dheen ST, et al. Zinc supplementation prevents cardiomyocyte apoptosis and congenital heart defects in embryos of diabetic mice. Free Radic Biol Med 2012; 53 (8): 1595-606. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.008>
12. Negrato CA, Marques PR, Leite HB, Torigoe CN, 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. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000521>
13. Li H, Zhang J, Niswander L. Zinc deficiency causes neural tube defects through attenuation of p53 ubiquitylation. Development 2018; 45. <https://doi.org/10.1242/dev.169797>
14. Castellón D, García M, Bequer L, Freire C, et al. Efecto sobre el peso fetal de la suplementación con zinc a ratas diabéticas gestadas. Medicent Elecrón 2022; 26 (3). <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3504/2956>
15. Iqbal S, Ali I. Effect of maternal zinc supplementation or zinc status on pregnancy complications and perinatal outcomes: An umbrella review of meta-analyses. Helijon 2021; 7 (7). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07540>
16. Shams AS, Mohammed MH, Loka MM, Abdel Rahman GM. Assessment of the protective role of prenatal zinc versus insulin supplementation on fetal cardiac damage induced by maternal diabetes in rat using caspase-3 and Ki67 immunohistochemical stains. Cardiol Res Pract 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7469549>
17. Çelikel OO, Doğan O, Aksoy N. A multilateral investigation of the effects of zinc level on pregnancy. J Clin Lab Anal 2018; 32. <https://doi.org/10.1002/jcla.22398>
18. Taboada N, Mollineda A, Herrera M. Serum copper, zinc, calcium and magnesium levels in mothers with offspring affected by neural tube defects: a case-control study. Rev Cuba de Investig Biomed 2019; 38 (1). <https://www.medicgraphic.com/pdfs/revcubinvbio/cib-2019/cib191g.pdf>
19. Demirtas MS. The pathogenesis of congenital anomalies: Roles of teratogens and infections. In: Verma RP, editor. Congenital anomalies in newborn infants. Lon-



- don: IntechOpen 2020; 57-83. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92580>
20. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod* 2021; 104 (5): 976-94. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab023>
 21. Mendes F, Gobetto MN, Casta A, Lucero D, et al. Fetal and postnatal zinc restriction: Sex differences in metabolic alterations in adult rats. *Nutrition* 2019; 65 (1): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.01.022>
 22. Wilson RL, Leemaqz SY, Goh Z, McAninch D, et al. Zinc is a critical regulator of placental morphogenesis and aternal hemodynamics during pregnancy in mice. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15085-2>
 23. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci* 2018; 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19020476>
 24. Lawson R, Maret W, Hogstrand C. ZnT8 haploinsufficiency impacts MIN6 cell zinc content and -cell phenotype via ZIP-ZnT8 coregulation. *Int J Mol Sci* 2019; 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20215485>
 25. MacKenzie S, Bergdahl A. Zinc homeostasis in diabetes mellitus and vascular complications. *Biomedicines* 2022; 10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010139>
 26. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS One* 2018; 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191727>
 27. Huang L, Tepaamorndech S, Kirschke CP, Newman JW, et al. Aberrant fatty acid metabolism in skeletal muscle contributes to insulin resistance in zinc transporter 7 (Znt7)-knockout mice. *Biol Chem* 2018; 293 (20): 7549-63. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.817692>
 28. Norouzi S, Adulcikas J, Henstridge D, Sonda S, et al. The zinc transporter Zip7 is downregulated in skeletal muscle of insulin-resistant cells and in mice fed a high-fat diet. *Cells* 2019; 8. <https://doi.org/10.3390/cells8070663>
 29. Huang Q, Du J, Merriman C, Gong Z. Genetic, functional, and immunological study of ZnT8 in diabetes. *Int J Endocrinol* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1524905>
 30. Ullah R, Shehzad A, Shah MA, March M, et al. C-Terminal domain of the human zinc transporter hZnT8 is structurally indistinguishable from its disease risk variant (R325W). *Int J Mol Sci* 2020; 21. <http://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/926>
 31. Prabhakar SM. Linkage of a plasma zinc signature and impaired insulin receptor activation: Implications for the mechanism of type 2 diabetes mellitus. *bioRxiv* 2019. <https://doi.org/10.1101/849091>
 32. Poudel RR, Bhusal Y, Tharu B, Kafle NK. Role of zinc in insulin regulation and diabetes. *J Soc Health Diabetes* 2017; 5 (1): 83-7. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676241>
 33. Gómez T, Bequer L, Mollineda A, Molina JL, 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. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-0962-x>
 34. Villota D, Casillas M, Morales MP, Farías M, Maya-goitia C. Desenlace materno-fetal en pacientes con diagnóstico temprano o tardío de diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2019; 87 (12): 785-91. <https://doi.org/10.24245/gom.v87i12.3255>
 35. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, et al. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res* 2015; 105 (1): 53-72. <https://doi.org/10.1002/bdr.21090>
 36. Bhandari J, Thada PK, Khattar D. Diabetic embryopathy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk558974#free-full-text>.
 37. Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational diabetes mellitus. Recent literature review. *Clin Med* 2022; 11 (19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195736>
 38. Jawerbaum A, White V. Review on intrauterine programming: Consequences in rodent models of mild diabetes and mild fat overfeeding are not mild. *Placenta* 2017; 52 (1): 21-32. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.009>
 39. Ogunsola O, Arikawe A, Iranloye B, Adegoke O. Maternal serum progesterone levels and placental expression of progesterone receptors in insulin-resistant pregnant rats. *J Afr Ass Physiol Sci* 2019; 7 (2). <https://www.ajol.info/index.php/jaaps/article/view/192648>
 40. Dela-Justina V, San-Martin S, López-Espíndola D, Bresan A, Alves de Freitas R, Lopes de Passos AM, et al. Increased expression of STAT3 and SOCS3 in placenta from hyperglycemic rats. *Eur J Histochem* 2019; 63 (4): 222-28. <https://doi.org/10.4081/ejh.2019.3054>
 41. Clapés S, Fernández T, Suárez G. Oxidative stress and birth defects in infants of women with pregestational diabetes. *Medicc Review* 2013; 15 (1): 37-40. <https://doi.org/10.37757/MR2013V15.N1.9>
 42. Moore LE. Preconception counseling. 2018. In: *Diabetes in Pregnancy Texas*: Springer International Publishing AG. <https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/ed769533711e833a0436440659637ad7.pdf>.
 43. Gómez T, García M, Bequer L, Freire C, Aimee Vila M, Clapés C. Malformaciones esqueléticas y alteraciones del crecimiento en fetos de ratas con diabetes moderada. *Biomédica* 2021; 41 (3): 1-7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5736>

44. Castori M. Diabetic embryopathy: A developmental perspective from fertilization to adulthood. *Mol Syndromol* 2013; 4 (2): 74-86. <https://doi.org/10.1159/000345205>
45. Clapés S, Fernández T, Prado K. El desafío para el desarrollo del sistema nervioso central en la reproducción humana asociada con la diabetes. *Revista Cubana de Endocrinología* 2022; 33 (1). <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/310>
46. Wang X, Lu J, Xie W, Lu X, Liang Y, Li M, et al. Maternal diabetes induces autism-like behavior by hyperglycemia-mediated persistent oxidative stress and suppression of superoxide dismutase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116 (47): 23743-52. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912625116>
47. Khamis A, Canouil M, Keikkala E, Hummel S, Bonnefond, A, Delahaye F, et al. Both gestational diabetes exposure and maternal methylome interaction impact offspring epigenetic signature. *Diabet* 2021; 9 (1): 34-36. <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2021/11/Both-Gestational-Diabetes-Exposure-and-Maternal-Methylome-Interaction-Impact-Offspring-Epigenetic-Signature.pdf>
48. Bequer L, Gómez T, Molina J, Álvarez A, et al. Experimental diabetes impairs maternal reproductive performance in pregnant Wistar rats and their offspring. *Syst Biol Reprod Med* 2018; 64 (1): 7. <https://doi.org/10.1010/19396368.2017.1395928>
49. Gatti CR, Roberti SL, Capobianco E, Gómez D, et al. Decidual abnormalities in the prepubertal period and at day 9 of pregnancy in diabetic rat offspring. *Univ Med* 2020; 2020. <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/31046>
50. Gómez T, Bequer L, Mollineda A, González O, et al. Serum zinc levels of cord blood: Relation to birth weight and gestational period. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 30: 180-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.12.009>
51. Mendes F, Caniffi C, Arranz CT, Tomat AL. Impact of zinc deficiency during prenatal and/or postnatal life on cardiovascular and metabolic diseases: Experimental and clinical evidence. *Adv Nutr* 2022; 13 (3): 833-45. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac012>
52. Juriol LV, Gobetto MN, Mendes F, Dasso ME, et al. Cardiac changes in apoptosis, inflammation, oxidative stress, and nitric oxide system induced by prenatal and postnatal zinc deficiency in male and female rats. *Eur J Nutr* 2016; 57 (2): 569-83. <http://doi.org/10.1007/s00394-016-1343-5>
53. Adamo AM, Liu X, Mathieu P, Nuttall JR, et al. Early developmental marginal zinc deficiency affects neurogenesis decreasing neuronal number and altering neuronal specification in the adult rat brain. *Front Cell Neurosci* 2019; 13 (62): 52-63. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00062>
54. Choi S, Hong DK, Choi BY, Suh WS. Zinc in the brain: Friend or foe? *Int J Mol Sci* 2020; 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21238941>
55. Zuccarello D, Sorrentino U, Brusson V, Marin L, et al. Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code. *J Assist Reprod Genet* 2022; 39: 801-16. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02451-x>
56. Higa R, Leonardi ML, Jawerbaum A. Intrauterine programming of cardiovascular diseases in maternal diabetes. *Diabetes Front Physiol* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.760251>
57. Brito S, Lee M, Bin B, Lee J. Zinc and its transporters in epigenetics. *Mol Cells* 2020; 43 (4): 323-30. <https://doi.org/10.14348/molcells.2020.0026>
58. Seman NA, Mohamud WN, Östenson C, Brismar K, et al. Increased DNA methylation of the SLC30A8 gene promoter is associated with type 2 diabetes in a Malay population. *Clin Epigenetics* 2015; 7 (1): 15-30. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0049-5>
59. Yusuf AP, Abubakar MB, Malami I, Ibrahim KG, et al. Zinc metalloproteins in epigenetics and their crosstalk. *Life Sci* 2021; 11 (3): 186. <https://doi.org/10.3390/life11030186>
60. Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19113425>
61. Zhang Y, Kutateladze TG. Diet and the epigenome. *Nat Commun* 2018; 9: 3375. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05778-1>