



ARTÍCULO REVISIÓN

Potencial terapéutico del Óxido de Zinc en la regulación de la glicemia y neuroprotección en el cerebro diabético

Therapeutic potential of zinc oxide in the regulation of glycemia and neuroprotection in the diabetic brain

Gabriel Arturo Soto-Ojeda¹  , Juan Pablo Martínez-Castillo¹ 

¹Universidad Veracruzana. Facultad de Química Farmacéutica Biológica. México.

Recibido: 11 de octubre de 2024

Aceptado: 18 de octubre de 2024

Publicado: 05 de diciembre de 2024

Citar como: Soto-Ojeda GA, Martínez-Castillo JP. Potencial terapéutico del Óxido de Zinc en la regulación de la glicemia y neuroprotección en el cerebro diabético. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6576. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6576>

RESUMEN

Introducción: la Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre debido a la resistencia o la deficiencia de insulina, a medida que progresa, se presentan complicaciones.

Objetivo: argumentar la importancia del uso terapéutico del Óxido de Zinc en el tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones cerebrales.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica narrativa utilizando las bases de datos: Pubmed, Scielo, Researchgate. Fueron utilizados descriptores en idioma español e inglés: Diabetes Mellitus, Óxido de Zinc, neuroprotección, control metabólico; así como, los operadores booleanos AND Y OR. Los artículos fueron seleccionados por su validez científica, siempre que fueran artículos originales y revisiones bibliográficas, fueron admitidos en idioma español e inglés.

Desarrollo: la comprensión de los efectos del ZnO en la regulación de la glucemia es de vital importancia para el mantenimiento de la homeostasis metabólica y la prevención de enfermedades como la diabetes mellitus, lo cual ha llevado a una creciente atención hacia el estudio de los efectos del ZnO en este campo, puesto que el zinc desempeña un papel fundamental en la mejora del consumo de glucosa al estimular la glucogénesis hepática a través de su influencia en las vías de la insulina. Además, tiene una función importante en la estructura de la insulina, actuando como su elemento central

Conclusiones: se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos de acción del ZnO, su eficacia y seguridad, así como para identificar las dosis y vías de administración óptimas

Palabras clave: Nanopartículas; Diabetes Mellitus; Neuroprotección; Sistema Nervioso Central.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels due to insulin resistance or deficiency, as it progresses, complications arise.

Objective: to argue the importance of the therapeutic use of Zinc Oxide in the treatment of Diabetes Mellitus and its cerebral complications.

Methods: a narrative literature review was performed using the databases: Pubmed, Scielo, Researchgate. Descriptors in Spanish and English were used: Diabetes Mellitus, Zinc Oxide, neuroprotection, metabolic control; as well as the Boolean operators AND and OR. The articles were selected for their scientific validity, as long as they were original articles and bibliographic reviews, they were admitted in Spanish and English.

Development: the understanding of the effects of ZnO in the regulation of glycemia is of vital importance for the maintenance of metabolic homeostasis and the prevention of diseases such as diabetes mellitus, which has led to an increasing attention towards the study of the effects of ZnO in this field, since zinc plays a fundamental role in the improvement of glucose consumption by stimulating hepatic glycogenesis through its influence on insulin pathways. In addition, it has an important function in the structure of insulin, acting as its central element.

Conclusions: further research is required to fully understand the mechanisms of action of ZnO, its efficacy and safety, as well as to identify the optimal doses and routes of administration.

Keywords: Nanoparticles; Diabetes Mellitus; Neuroprotection; Central Nervous System.

INTRODUCCIÓN

El uso de las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NPs) se ha convertido en un tratamiento prometedor para la Diabetes Mellitus (DM) y sus complicaciones. Los estudios han demostrado que las ZnO-NP pueden regular los perfiles de glucosa, insulina y lípidos, reducir el estrés oxidativo y la inflamación, y mejorar la función de las células β .^(1,2,3) Las ZnO-NP demuestran efectos antidiabéticos superiores en comparación con el sulfato de zinc, mejorando la eliminación de glucosa y los niveles de insulina.⁽⁴⁾

La investigación en modelos de ratas diabéticas ha revelado que los ZnO-NP pueden atenuar el daño pancreático y normalizar los niveles de glucosa en sangre e insulina sérica.⁽⁵⁾ Estas nanopartículas se absorben sistémicamente y se acumulan en el hígado, el tejido adiposo y el páncreas.⁽⁶⁾ Si bien las ZnO-NP son prometedoras como agente antidiabético, pueden inducir estrés oxidativo a dosis más altas, lo que requiere más investigación para establecer la seguridad terapéutica en humanos.^(7,8)

Las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NPs) se han convertido en agentes prometedores para aplicaciones biomédicas, especialmente en el tratamiento de la diabetes. Los estudios han demostrado que las ZnO-NPs exhiben potentes efectos antidiabéticos en modelos de ratas diabéticas tipo 1 y tipo 2, mejorando la tolerancia a la glucosa, aumentando los niveles de insulina y reduciendo la glucosa en sangre.^(4,6)

Estas nanopartículas también demuestran fuertes propiedades antioxidantes, eliminando los radicales libres y mejorando las actividades de las enzimas antioxidantes, lo que contribuye a sus efectos protectores contra el daño celular.^(9,10)

Si bien los resultados actuales son prometedores, se necesitan más ensayos clínicos en humanos para validar la seguridad y la eficacia terapéutica de los ZnO-NP en el tratamiento de la diabetes. Es crucial realizar más investigaciones para establecer pautas concretas para su uso clínico en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.⁽¹⁾

El zinc es esencial para el correcto procesamiento, almacenamiento y secreción de insulina, además, ejerce acciones insulinomiméticas principalmente al inhibir a la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), facilitando así la fosforilación neta del receptor de insulina, y mediante la activación de componentes claves en la vía de señalización de insulina como lo son las quinasas reguladas por señales extracelulares 1/2 (ERK 1/2) y la fosfatidilinositol 3-quinasa /proteína quinasa B (PI3-K / PKB).⁽¹¹⁾

En cuanto al rol específico de este nutriente sobre los AGL, el posible mecanismo a través del cual el zinc estaría ejerciendo el efecto observado sobre la regulación en la concentración sérica de AGL en ayuno podría atribuirse principalmente a la función de este mineral como regulador negativo de la lipólisis mediante su capacidad de inhibir PTPs e inducir la actividad enzimática de la PDE3B a través de la vía PI3-K/PKB, con la consecuente reducción en los niveles intracelulares de AMPc, atenuación en la fosforilación de la LSH dependiente de PKA y finalmente, reducción en la liberación de AGL desde el tejido adiposo.

Así, la suplementación con zinc podría estar favoreciendo tanto la secreción como la disponibilidad de insulina en el tejido adiposo, permitiendo de este modo que la insulina pueda ejercer su rol como principal regulador negativo de la lipólisis.⁽¹²⁾

Tomando en cuenta la importancia del estudio de este tratamiento, el presente artículo tiene como objetivo: argumentar la importancia del uso terapéutico del Óxido de Zinc en el tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones cerebrales.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa utilizando las bases de datos: Pubmed, Scielo, Researchgate. Fueron utilizados descriptores en idioma español e inglés: Diabetes Mellitus, Óxido de Zinc, neuroprotección, control metabólico; así como, los operadores booleanos AND Y OR. Los artículos fueron seleccionados por su validez científica, siempre que fueran artículos originales y revisiones bibliográficas, en idioma español e inglés. No se tomaron en cuenta fechas específicas por el valor en el devenir y evolución de las investigaciones en este campo, de los 40 artículos estimados fueron seleccionados para integrar las referencias.

DESARROLLO

Diabetes Mellitus

La DM es una enfermedad crónica que afecta múltiples órganos y sistemas del cuerpo, incluido el cerebro, los estudios científicos han documentado ampliamente los efectos negativos de la diabetes en el cerebro, y se ha demostrado que está asociada con diversos trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno depresivo mayor, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. La hiperglucemia crónica, característica de la diabetes, puede causar daño a los vasos sanguíneos del cerebro, lo que resulta en un flujo sanguíneo deficiente y una disminución en el suministro de oxígeno y nutrientes a las células cerebrales; además, la diabetes también aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, lo que contribuye a los efectos perjudiciales en el cerebro.⁽¹³⁾

Diabetes Mellitus y sus efectos en el SNC

La diabetes afecta el sistema nervioso central a través de mecanismos como la hiperglucemia crónica, que daña los vasos sanguíneos y conduce a una disfunción neuronal. Los efectos en el cerebro se manifiestan en diversas estructuras, incluyendo el hipocampo, el tálamo y la corteza cerebral, lo que contribuye a deterioro cognitivo y demencia. Se ha observado que los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, posiblemente debido a la resistencia a la insulina en el cerebro y al estrés oxidativo que resulta en daño neuronal.⁽¹⁴⁾

La diabetes mellitus se asocia con alteraciones cognitivas y estructurales en el cerebro, afectando funciones como la memoria, la atención y la velocidad psicomotora. Tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2 se relacionan con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve y demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. Los mecanismos subyacentes incluyen hiperglucemia, microangiopatía, hipoglucemia y resistencia a la insulina. Se ha propuesto el término "diabetes tipo 3" para describir la resistencia a la insulina cerebral, que podría contribuir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La duración de la diabetes y el control glucémico son factores importantes en el desarrollo del deterioro cognitivo.⁽¹⁵⁾ Aunque se han identificado factores de riesgo, se necesita más investigación para comprender los mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias de prevención.⁽¹⁶⁾

Mecanismos de acción del ZnO en el control de la glucemia

La regulación de la glucemia es un proceso crucial para mantener el equilibrio metabólico y prevenir enfermedades como la Diabetes Mellitus. En este contexto, el óxido de zinc (ZnO) ha despertado interés debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas relevantes, y se ha investigado su potencial en el control de la glucemia.⁽¹⁷⁾ Estudios previos han sugerido que el ZnO desempeña un papel importante en la secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa.⁽¹⁸⁾

La comprensión de los efectos del ZnO en la regulación de la glucemia es de vital importancia para el mantenimiento de la homeostasis metabólica y la prevención de enfermedades como la Diabetes Mellitus, lo cual ha llevado a una creciente atención hacia el estudio de los efectos del ZnO en este campo, puesto que el zinc desempeña un papel fundamental en la mejora del consumo de glucosa al estimular la glucogénesis hepática a través de su influencia en las vías de la insulina. Además, tiene una función importante en la estructura de la insulina, actuando como su elemento central. Específicamente, los transportadores de zinc presentes en las células β pancreáticas están estrechamente relacionados con la secreción de insulina.⁽¹⁹⁾

Asimismo, el zinc mejora la señalización de la insulina al aumentar la fosforilación del receptor de insulina, potenciar la actividad de PI3K y prevenir la actividad de la glucógeno sintasa quinasa-3. La deficiencia de zinc y los desequilibrios en la homeostasis tienen consecuencias graves en el organismo y se asocian con enfermedades como la enfermedad hepática crónica, la diabetes, el síndrome de mala absorción y la enfermedad de células falciformes, entre otras.⁽²⁰⁾

Por otra parte, el ZnO aumenta la actividad de la tirosina quinasa del receptor de insulina y promueve la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina, lo que mejora la señalización intracelular de la insulina.⁽¹⁷⁾ Además, se ha sugerido que el ZnO puede regular la expresión y actividad de las proteínas implicadas en el metabolismo de la glucosa, como el transportador de glucosa GLUT4, estos hallazgos respaldan la idea de que el ZnO puede tener un papel beneficioso en el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina y podrían tener implicaciones terapéuticas en enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2.

Modulación del metabolismo de la glucosa por el ZnO

Como se mencionó anteriormente, se ha observado que el óxido de zinc (ZnO) mejora la sensibilidad a la insulina en diferentes tejidos, como el tejido adiposo y muscular. En este sentido, se ha propuesto que el ZnO aumenta la fosforilación del receptor de insulina y activa la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), lo que conduce a una mejora en la respuesta de los tejidos a la insulina.⁽²¹⁾

Además, se ha investigado el papel del ZnO en las vías metabólicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa, también se ha sugerido que el ZnO puede regular la glucólisis, fomentando la captación y utilización de glucosa en las células. El ZnO puede modular la gluconeogénesis, inhibiendo la producción excesiva de glucosa en el hígado. Estos efectos pueden contribuir al mantenimiento de la homeostasis glucémica, regulando los niveles de glucosa en el organismo de manera adecuada.⁽¹⁷⁾

Cerebro diabético y el ZnO

El cerebro diabético está asociado con una serie de complicaciones, entre las cuales se incluyen disfunción cognitiva y trastornos cerebrovasculares. La disfunción cognitiva abarca una amplia gama de déficits en las funciones mentales superiores, como memoria, atención y procesamiento cognitivo, que son observados en personas con diabetes. Además, los trastornos cerebrovasculares se refieren a la alteración del flujo sanguíneo en el cerebro, lo cual puede resultar en un suministro insuficiente de oxígeno y nutrientes a las células cerebrales, contribuyendo así a la disfunción cognitiva y otros problemas neurológicos asociados con la diabetes mellitus. Es fundamental tener en cuenta estas complicaciones cerebrales en el contexto de la diabetes, ya que comprenderlas adecuadamente y abordarlas de manera efectiva

son aspectos esenciales para la prevención y el tratamiento de los problemas de salud relacionados.⁽¹³⁾

Se ha observado una mayor incidencia de disfunción cognitiva y deterioro de las funciones cognitivas superiores en el cerebro de pacientes diabéticos, lo cual se refleja en dificultades en la memoria, el aprendizaje, la atención y la función ejecutiva. Además, se ha observado una mayor prevalencia de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, en pacientes con diabetes.⁽¹³⁾

Las alteraciones vasculares desempeñan un papel crucial en las complicaciones cerebrales asociadas con la diabetes. La disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación crónica son factores clave que contribuyen al daño vascular cerebral en pacientes diabéticos, estos procesos pueden provocar un flujo sanguíneo deficiente, una disminución en el suministro de oxígeno y nutrientes, y la aparición de lesiones cerebrales.^(22,23)

En este contexto, el óxido de zinc (ZnO) ha surgido como una alternativa terapéutica prometedora para abordar los efectos perjudiciales en el cerebro diabético. Se ha investigado el potencial del ZnO para mitigar el estrés oxidativo y la inflamación en el cerebro, ya que se ha demostrado que posee propiedades neuroprotectoras y antioxidantes. Además, estudios experimentales han revelado que el ZnO puede mejorar la función cognitiva y reducir la progresión de trastornos neurodegenerativos.^(22,23)

Aunque la investigación sobre el uso terapéutico del ZnO en el cerebro diabético se encuentra en etapas tempranas, los hallazgos hasta ahora son alentadores. Se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos de acción del ZnO y determinar su eficacia y seguridad como opción de tratamiento en pacientes con complicaciones cerebrales relacionadas con la diabetes. Sin embargo, estos hallazgos respaldan la importancia de continuar investigando el potencial terapéutico del ZnO en el contexto del cerebro diabético y sus complicaciones.⁽²²⁾

Influencia del ZnO en el Sistema Nervioso Central

El óxido de zinc (ZnO) ha surgido como una prometedora alternativa terapéutica para abordar los efectos perjudiciales en el cerebro diabético. Se ha investigado ampliamente el potencial del ZnO para mitigar el estrés oxidativo y la inflamación en el cerebro, debido a sus propiedades neuroprotectoras y antioxidantes demostradas.^(22,23) Estudios experimentales han revelado que el ZnO puede mejorar la función cognitiva y reducir la progresión de trastornos neurodegenerativos. Aunque la investigación sobre el uso terapéutico del ZnO en el cerebro diabético se encuentra en sus primeras etapas, los hallazgos hasta ahora son alentadores.⁽¹³⁾

Es necesario realizar más investigaciones para comprender completamente los mecanismos de acción del ZnO y determinar su eficacia y seguridad como opción de tratamiento para pacientes con complicaciones cerebrales relacionadas con la diabetes. Sin embargo, estos hallazgos respaldan la importancia de continuar explorando el potencial terapéutico del ZnO en el contexto del cerebro diabético y sus complicaciones, estos estudios adicionales permitirán una mejor comprensión de los beneficios y limitaciones del ZnO como una opción terapéutica viable, lo que potencialmente podría mejorar la calidad de vida de los pacientes y proporcionar nuevas alternativas de tratamiento en el futuro.⁽¹³⁾

Los efectos antidiabéticos del zinc están mediados en gran medida por la activación de vías reguladoras metabólicas cruciales, como la señalización Akt.⁽⁹⁾ Sin embargo, es importante tener en cuenta que, si bien los ZnO-NP muestran una mayor actividad antidiabética en comparación con el sulfato de zinc, también pueden inducir estrés oxidativo en dosis más altas. En general, las ZnO-NP presentan una vía prometedora para el tratamiento de la diabetes, lo que justifica una mayor investigación.⁽⁴⁾

Las investigaciones sugieren que la suplementación con zinc y las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NP) son prometedoras en el tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. El zinc induce la síntesis de metalotioneína, una proteína que reduce el estrés oxidativo y las complicaciones diabéticas. La metalotioneína modula varias vías de señalización inducidas por el estrés, aliviando la diabetes y sus complicaciones.⁽²⁴⁾

Las ZnO-NP, un nuevo método de administración de zinc, han demostrado su potencial en el tratamiento de la diabetes a través de múltiples mecanismos. Estas nanopartículas exhiben propiedades únicas a nanoescala, lo que les permite interactuar específicamente con las biomoléculas celulares y mejorar potencialmente el control de la diabetes.⁽¹⁾

Mecanismos subyacentes y perspectivas futuras

Las alteraciones vasculares y la hiperglucemia crónica juegan un papel importante en las complicaciones cerebrales del cerebro diabético. La disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación crónica contribuyen al daño vascular cerebral en pacientes diabéticos, además, la hiperglucemia induce estrés oxidativo y daño neuronal, lo que puede conducir a la disfunción cerebral y la neurodegeneración. Comprender estos mecanismos subyacentes es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas en el manejo del cerebro diabético.⁽²²⁾

CONCLUSIONES

Si bien la investigación sobre el uso terapéutico del ZnO en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones cerebrales está en sus primeras etapas, los hallazgos actuales respaldan la necesidad de seguir investigando esta área. Se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos de acción del ZnO, su eficacia y seguridad, así como para identificar las dosis y vías de administración óptimas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribución del autor

Los autores del presente artículo fueron los encargados de la conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original y redacción, revisión y edición.

Financiación

Los autores declaran que no hubo financiación para realizar la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. San Tang K. The current and future perspectives of zinc oxide nanoparticles in the treatment of diabetes mellitus. *Life sciences* [Internet]. 2019 [citado 12/05/2024]; 239: 117011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669241/>
2. El-Megeed A, El-Sayed W. The potential role of zinc oxide nanoparticles in the treatment of diabetes mellitus: an updated review. *Zagazig Veterinary Journal* [Internet]. 2022 [citado 12/05/2024]; 50(1): 37-51. Disponible en: https://journals.ekb.eg/article_228499.html
3. Martínez-Esquivias F, Guzmán-Flores JM, Pérez-Larios A, Rico JL, Becerra-Ruiz JS. A review of the effects of gold, silver, selenium, and zinc nanoparticles on diabetes mellitus in murine models. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* [Internet]. 2021 [citado 12/05/2024]; 21(14): 1798-1812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33535949/>
4. Nazarizadeh A, Asri-Rezaie S. Comparative study of antidiabetic activity and oxidative stress induced by zinc oxide nanoparticles and zinc sulfate in diabetic rats. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2016 [citado 12/05/2024]; 17(4): 834-843. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349687/>
5. Wahba NS, Shaban SF, Kattaia AA, Kandeel SA. Efficacy of zinc oxide nanoparticles in attenuating pancreatic damage in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Ultrastructural pathology* [Internet]. 2016 [citado 12/05/2024]; 40(6): 358-373. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27880092/>
6. Umrani RD, Paknikar KM. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Type 1 and 2 diabetic rats. *Nanomedicine (Lond)* [Internet]. 2014 [citado 12/05/2024]; 9(1): 89-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23427863/>
7. Ranasinghe P, Pigera S, Galappathy P, Katulanda P, Constantine GR. Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications. *DARU* [Internet]. 2015 [citado 12/05/2024]; 23(1): 44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26381880/>
8. Alkazazz FF, Taher ZA. A Review on nanoparticles as a promising approach to improving diabetes mellitus. In *Journal of Physics: Conference Series* [Internet]. 2021 [citado 12/05/2024]; 1853(1). Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1853/1/012056>
9. Singh TA, Sharma A, Tejwan N, Ghosh N, Das J, Sil PC. A state of the art review on the synthesis, antibacterial, antioxidant, antidiabetic and tissue regeneration activities of zinc oxide nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science* [Internet]. 2021 [citado 12/05/2024]; 295: 102495. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375877/>
10. Jiang J, Pi J, Cai J. The advancing of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. *Bioinorganic chemistry and applications* [Internet]. 2018 [citado 12/05/2024]; (1): 1062562. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30073019/>
11. Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2013 [citado: 12/05/2024]; 120: 8-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266931/>

12. Hiromura M, Sakurai H. Action mechanism of metallo-allixin complexes as antidiabetic agents. *Pure Appl Chem* [Internet]. 2008 [citado 12/05/2024]; 80(12): 2727-2733. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/228508479_Action_mechanism_of_metallo-allixin_complexes_as_antidiabetic_agents
13. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognición y diabetes: una perspectiva de la vida. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 [citado 12/05/2024]; 7(2): 184-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207116/>
14. Habes M, Jacobson AM, Braffett BH, Rashid T, Ryan CM, Shou H. DCCT/EDIC Research Group. Patterns of regional brain atrophy and brain aging in middle-and older-aged adults with type 1 diabetes. *JAMA network open* [Internet]. 2023 [citado 12/05/2024]; 6(6): e2316182. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10236234/>
15. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2015 [citado 12/05/2024]; 1353(1): 60-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132277/>
16. Matar-Khalil SR, Rubio-Sandoval FC. El Deterioro Cognitivo como una complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Nova* [Internet]. 2021 [citado 12/05/2024]; 19(37): 25-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702021000200025
17. Haase H, Ober-Blöbaum JL, Engelhardt G, Hebel S, Heit A, Heine H. Zinc signals are essential for lipopolysaccharide-induced signal transduction in monocytes. *J Immunol* [Internet]. 2008 [citado 12/05/2024]; 181(9): 6491-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941240/>
18. Taylor CG, Friel JK. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2010 [citado 12/05/2024]; 120: 118-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6696358/>
19. Asanah AN, Pessagno F, Kartasasmita RE. The methacrylate of tetrabutylammonium as a new receptor for the selection of Extraction of sulfonylurea drugs from biological fluids using molecular imprinting. *J Mat Chem B* [Internet]. 2015 [citado 12/05/2024]; 3(43): 8577-83. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283196282_Tetrabutylammonium_methacrylate_as_a_novel_receptor_for_selective_extraction_of_sulphonylurea_drugs_from_biological_fluids_using_molecular_imprinting
20. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc y diabetes—enlaces clínicos y mecanismos moleculares. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2009 [citado 12/05/2024]; 20(6): 399-417. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442898/>
21. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* [Internet]. 2004 [citado 12/05/2024]; 53(2): 474-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.2.474>
22. Hajhosseiny R, Ebrahimi SA, Rahmani J, Haghjooy Javanmard S. Protective effects of zinc oxide nanoparticles on cultured rat brain astrocytes. *Biological trace element research* [Internet]. 2017 [citado 12/05/2024]; 176(2): 365-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028760/>

23. Sima AAF, Li Z-G. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes* [Internet]. 2005 [citado 12/05/2024]; 54(5): 1497–505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1497>
24. Park Y, Zhang J, Cai L. Reappraisal of metallothionein: Clinical implications for patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes* [Internet]. 2018 [citado 12/05/2024]; 10(3): 213-231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072367/>