

Efectos metabólicos y cardiovasculares del tratamiento combinado de dapagliflozina y suplementación de zinc en el síndrome metabólico

Metabolic and Cardiovascular Effects of Combined Treatment with Dapagliflozin and Zinc Supplementation in Metabolic Syndrome

ANALIA L. TOMAT¹, ROSANA ELES GARAY¹, CAROLINA C. CANIFFI¹, MARIANA ROMERO¹, TAMARA ZAOBORNÝ², CRISTINA ARRANZ¹

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y metabólicas son la principal causa de mortalidad en las sociedades occidentales. El síndrome metabólico (SM) representa la asociación de varios factores de riesgo, incluyendo obesidad, dislipidemia, hiperglucemia, hiperuricemia, intolerancia oral a la glucosa e hipertensión arterial, y contribuye al desarrollo de ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). (1)

La administración de dietas ricas en grasas e hidratos de carbono en ratas, reflejo de la alimentación de la población occidental, induce el desarrollo de distintos componentes del SM. Ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y sobrecarga de fructosa (10%) en el agua de bebida durante 8-9 semanas presentan un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol, así como en la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral y la presión arterial. Además, las ratas alimentadas con estas dietas presentan hipertrofia ventricular, fibrosis miocárdica, alteraciones del volumen sistólico y remodelado de las arterias coronarias. Estos cambios fisiopatológicos involucran un incremento de procesos oxidativos, inflamatorios, fibróticos y disfunción mitocondrial. (2)

Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad se asocian con frecuencia con la carencia de minerales y vitaminas. (3) Varios metaanálisis han reportado bajas concentraciones de zinc en plasma, hiperzincuria y redistribución de este mineral en pacientes diabéticos y obesos. (4) Más aún, se ha demostrado que la ingesta baja y crónica

de zinc se asocia con una reducción de la secreción y/o resistencia tisular a la insulina, un incremento de la glucemia y alteraciones del metabolismo lipídico. (5) Previamente, hemos demostrado que la deficiencia moderada de zinc durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano programa alteraciones renales, cardiovasculares y metabólicas en ratas adultas. En nuestros estudios experimentales, ratas macho sometidas a esta deficiencia presentaron menos peso al nacer y de los tejidos renal y cardíaco, aumento de la presión arterial, disfunción cardiorrenovascular, relacionada con una inadecuada actividad de los sistemas del óxido nítrico (ON) y renina angiotensina renal y cardiovascular, y un aumento del estrés oxidativo renal. También presentaron hipertrigliceridemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertrofia y aumento del estado oxidativo del tejido adiposo retroperitoneal. Las hembras serían menos sensibles a esta injuria nutricional. (6) Más aún, la deficiencia de zinc durante la vida fetal y postnatal mostró exacerbar las alteraciones metabólicas y del tejido adiposo retroperitoneal inducidas por la dieta grasa durante el crecimiento. (7)

Es una necesidad imperiosa buscar nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir la morbimortalidad cardiovascular asociada al SM. Los inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como empagliflozina, dapagliflozina (DAPA) y canagliflozina, pertenecen a una nueva clase de fármacos aprobados para su uso como terapia antihiper glucémica. Los cotransportadores SGLT2 transportan glucosa y sodio en una

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:323-328. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21024>

Recibido: 12/12/2025 - Aceptado: 11/03/2026

Dirección para correspondencia: Analia L. Tomat. Correo electrónico: atomat@ffyb.uba.ar; analiatomat@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Cátedra de Fisiología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química y Metabolismos del Fármaco (IQUIMEFA), UBA-CONICET.

² Cátedra de Físicoquímica, Departamento de Química Analítica y Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL), UBA-CONICET

proporción 1:1, y se localizan en la membrana apical de los segmentos S1 y S2 de los túbulos proximales. En individuos sanos, el 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida en el túbulo proximal renal mediante los SGLT2, que presentan alta afinidad y capacidad. El 10% restante de la glucosa filtrada es reabsorbido por los transportadores SGLT1, que tienen mayor afinidad pero menor capacidad que la isoforma SGLT2. Los SGLT1 se localizan en la membrana luminal de los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal, con una relación de acoplamiento glucosa-sodio de 1:2. Ante un bloqueo de los SGLT2, los SGLT1 pueden proporcionar hasta el 50% de la reabsorción de glucosa, ya que se requiere una doble captación de sodio por cada molécula de glucosa absorbida. En el lado basolateral, la glucosa abandona el espacio intercelular por difusión pasiva a través de los transportadores GLUT1 y 2, mientras que el sodio se expulsa hacia el intersticio por la bomba sodio-potasio ATPasa. Por otra parte, los SGLT2 están acoplados física y funcionalmente al intercambiador sodio protón 3 (NHE3). La inhibición de los SGLT2 reduce la actividad del NHE3, disminuyendo aún más la reabsorción proximal de sodio y contribuyendo a la natriuresis. (1, 8-10)

La carga de glucosa filtrada aumenta a medida que se incrementa la concentración plasmática de glucosa, con una capacidad máxima de reabsorción renal de aproximadamente 375 mg/min en un individuo sano. Esto ocurre normalmente con glucemias entre 180 y 215 mg/dL, mientras que niveles glucémicos más elevados provocan glucosuria. En personas con DM2, el umbral en el que aparece glucosa en la orina, así como la capacidad máxima de reabsorción tubular renal, aumentan significativamente debido a una sobreexpresión de los SGLT2. Por lo tanto, los inhibidores de los SGLT2 (iSGLT2) o gliflozinas reducen la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal, y generan diuresis osmótica al inducir glucosuria y natriuresis. De este modo, disminuyen las concentraciones de hemoglobina glicosilada y la glucemia posprandial, gracias a una acción independiente de la insulina. Sus acciones no se ven afectadas por el deterioro de la función de las células β de los islotes pancreáticos ni por una disminución de la sensibilidad a la insulina. Tampoco se asocian con un riesgo de hipoglucemia, incluso en sujetos no diabéticos. (8- 10)

Al reducir la glucemia, los iSGLT2 reducen el daño celular generado por los productos de glicación avanzada, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. También promueven la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos de cadena larga, independientemente de los niveles de insulina, con un modesto aumento en la producción de cuerpos cetónicos (reflejado en niveles plasmáticos más elevados). (1, 8)

Es importante destacar que, debido al aumento de la excreción urinaria de glucosa, la administración de iSGLT2 provoca una pérdida de aproximadamente 200-250 kcal al día. Esto lleva a una disminución del tejido adiposo visceral y subcutáneo, con preservación de la masa magra y una pérdida transitoria de líquido

extracelular. Los ensayos clínicos aleatorizados informan una reducción de aproximadamente 2 kg en comparación con el placebo, un efecto que se estabiliza notablemente después de 6 meses. (8-10)

Los iSGLT2 presentan un amplio espectro de acciones beneficiosas para el riñón. La reducción de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, mediante una acción directa o a través del intercambiador NH3, incrementa el aporte luminal de cloruro de sodio (NaCl) a la mácula densa. Esto lleva al restablecimiento de la retroalimentación túbulo-glomerular mediante la contracción de las arteriolas aferentes mediada por adenosina, y la vasodilatación de la arteriola eferente mediada por una menor actividad del sistema renina angiotensina. Consecuentemente, los iSGLT2 pueden reducir la progresión de la nefropatía diabética al reducir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración, y la albuminuria. Además, al aumentar la glucosuria, reducen la absorción de urato en el túbulo contorneado proximal, lo que conduce a una disminución persistente del ácido úrico circulante. Este es también un efecto beneficioso, ya que el ácido úrico favorece los procesos de inflamación, fibrosis y apoptosis, y reduce los niveles de ON a nivel vascular. Finalmente, los iSGLT2 se asocian con un aumento de los valores de hematocrito, un efecto que se debe en parte a sus propiedades diuréticas, y a que estimulan la síntesis de eritropoyetina. (1, 9-11)

Diferentes ensayos clínicos, entre ellos DECLARE-TIMI 58, (12) DAPA-HF, (13) y DAPA-CKD, (14) han demostrado que la DAPA reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular, incluso en pacientes sin diabetes. Esto se debe a que los iSGLT2 han demostrado mejorar la función diastólica y la contractilidad miocárdica al reducir la sobrecarga de volumen, mediante la disminución de la precarga secundaria a la natriuresis y a la diuresis osmótica. También contribuyen a disminuir la poscarga debido a que la reducción del volumen plasmático y la mejora de la función vascular determinan una disminución de la presión arterial. (9- 11)

A pesar de la expresión insignificante de SGLT2 en el corazón, la inhibición de SGLT2 está fuertemente implicada en la homeostasis del sodio y calcio cardíacos debido a sus profundos efectos sobre los transportadores de estos iones. En la insuficiencia cardíaca, la concentración de sodio citosólico en los cardiomiocitos aumenta significativamente debido a un desequilibrio entre su entrada y salida. La concentración de calcio citosólico también se eleva como consecuencia del aumento de su salida desde las mitocondrias a través del intercambiador del sarcolema sodio/calcio. La disminución de la concentración de calcio intramitocondrial reduce la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico, que lleva a una menor producción de adenosin trifosfato (ATP) y de dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido (NADPH), y a la alteración de las defensas celulares antioxidantes mitocondriales. La sobrecarga citosólica de sodio y calcio contribuye tanto a la disfunción sistólica, diastólica y mitocondrial, así

como a la arritmogénesis y al remodelado patológico. En este sentido, estudios preclínicos han demostrado que los iSGLT2 pueden contribuir a mejorar la función cardíaca y vascular al aumentar la disponibilidad de ON, disminuir el estrés oxidativo, la inflamación, la fibrosis, la disfunción mitocondrial y la autofagia, así como la masa y el perfil de adipoquinas del tejido adiposo epicárdico. (9-11)

Teniendo en cuenta estos antecedentes, los iSGLT2 ejercen una protección cardiorrenal multifactorial, que no puede atribuirse únicamente al control glucémico, la pérdida de peso, la reducción de la presión arterial, el descenso del ácido úrico o las modificaciones del perfil lipídico. Su eficacia parece depender de un conjunto de mecanismos integrados –metabólicos, hemodinámicos y celulares– que en conjunto contribuyen a reducir la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada y la enfermedad renal diabética. Por ello, en los últimos años se ha incorporado su uso a las guías de práctica clínica, no solo a las específicas de DM2, sino también a las guías de cardiología (prevención cardiovascular).

Por otra parte, teniendo en cuenta que la obesidad y la DM2 pueden asociarse a la deficiencia de zinc, (4) es interesante analizar los efectos de la suplementación de zinc en estas patologías. Los resultados de estudios transversales u observacionales sobre las asociaciones entre la homeostasis del zinc y la aparición de SM son inconsistentes. En algunos estudios no se observaron efectos de la suplementación de zinc sobre ninguno de los componentes del SM. Sin embargo, otros estudios en humanos han observado mejoría en los niveles sanguíneos de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, lo que podría reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. (15-17) Además, en ratas adultas con hiperlipidemia y diabetes se demostró que la suplementación de zinc mejoró los síntomas de la diabetes, aumentó el nivel sérico de HDL y redujo los marcadores de estrés oxidativo en el hígado. (18) La suplementación con zinc redujo también el aumento de peso, la grasa abdominal, la insulina plasmática, la leptina y los triglicéridos en ratas Wistar adultas alimentadas con una dieta alta en grasas e hidratos de carbono. (19)

Existen varios mecanismos por los cuales el zinc puede ayudar a prevenir el desarrollo o la progresión del SM y la DM tipo 2. El zinc es un oligoelemento con un papel esencial para el crecimiento y la inmunidad, y tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. Es un componente estructural y funcional de muchas proteínas involucradas en la utilización de la energía y el metabolismo de proteínas, lípidos y glúcidos, y la regulación de la presión arterial. El zinc regula la liberación, el transporte, el almacenamiento y el procesamiento de la insulina, dado que se concentra en las células beta pancreáticas a nivel del núcleo denso de los gránulos secretores de insulina. Posee también propiedades insulinomiméticas al estimular la vía de señalización de la insulina en el

tejido adiposo y los músculos esquelético y cardíaco. De este modo favorece la translocación del transportador GLUT4 a la membrana plasmática que estimula la captación de glucosa, y la disminución de la lipólisis por inhibición de la lipasa hormono sensible. Estos efectos están mediados por el efecto inhibitorio del zinc sobre las proteínas tirosina fosfatasas (PTP1B) y de una proteína homóloga de fosfatasa y tensina (PTEN) que regula negativamente la señalización de PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3-quinasa/proteínquinasa B). El zinc es fundamental para la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que, a su vez, pueden inducir la expresión de los genes GLUT 1 y GLUT 4 y regular el metabolismo de lípidos. A nivel del metabolismo lipídico, el zinc participa tanto en el ensamblaje como en la eliminación de los quilomicrones y lipoproteínas. (6, 15)

Numerosos estudios indican que el zinc ejerce sus acciones en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos a través de la adipoquina zinc- α 2-glicoproteína (ZAG), que posee un sitio de unión al zinc en su estructura. El exceso de grasa corporal reduce las concentraciones sanguíneas de zinc y ZAG, lo que conduce no solo al desarrollo de obesidad, sino también a otros componentes del SM. Se ha demostrado que la ZAG desempeña un papel importante en la reducción de la obesidad y la mejora de la sensibilidad a la insulina, aumenta la liberación de adiponectina de los adipocitos humanos e inhibe la producción de leptina *in vitro*. (20) Estas acciones del zinc sugieren un papel potencial en la prevención y tratamiento del SM.

Estudios epidemiológicos sugieren que bajos niveles de zinc sérico aumentan el riesgo de desarrollo de ECV, mientras que la suplementación con zinc lo puede disminuir, lo que indica la importancia de un manejo adecuado del zinc para la prevención de estas patologías. Adicionalmente, los mecanismos moleculares de la regulación de la función cardíaca mediada por zinc, que incluye transportadores de zinc y señales de calcio, han sido reportados. (21)

El zinc puede modificar la forma en que un medicamento actúa en el organismo mediante interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. (18,19) Sin embargo, es poca la evidencia que demuestra cómo el zinc puede interactuar con la DAPA. Por ello, nos preguntamos si la suplementación de zinc podría aumentar la eficacia del tratamiento farmacológico con DAPA en pacientes con SM.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La evidencia disponible describe los beneficios del tratamiento de DAPA y la suplementación con zinc por separado, pero no hay datos concluyentes sobre los efectos del tratamiento combinado en pacientes o modelos animales con SM.

Por ello, hipotetizamos que la administración de una dieta alta en grasa y fructosa en ratas macho desde el destete hasta la adultez favorece el desarrollo del SM

y la ECV al generar aumento del peso, dislipidemia, hiperglucemia, intolerancia oral a la glucosa, hipertensión, remodelado cardíaco, disfunción mitocondrial y cardíaca. Estas alteraciones están mediadas por un incremento del estado oxidativo, inflamatorio y fibrótico.

La suplementación con zinc contribuye a reducir estas alteraciones, dadas sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e insulinomiméticas. El tratamiento con DAPA mejora estas alteraciones al inducir efectos antihiperglucemiantes, disminuir la PA y los procesos oxidativos e inflamatorios, y mejorar la función mitocondrial. La combinación de DAPA con suplementos de zinc en ratas con SM produciría mayores efectos beneficiosos en el metabolismo intermedio y el sistema cardiovascular, en comparación con ambos tratamientos por separado (Figura 1).

Sobre la base de esta hipótesis, se plantea como objetivo estudiar los mecanismos por los cuales la administración conjunta de zinc y DAPA, en un modelo de SM en ratas, podría generar mayores efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y el metabolismo intermedio en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado. Para cumplir con dicho objetivo se está realizando un protocolo de investigación básica en la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, y en el Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA)-UBA-CONICET, que cuenta con la aprobación del comité de ética CICUAL de la FFyB-UBA (REDEC-2023-26-E-UBA-DCT-FFYB). Para ello, ratas Sprague Dawley macho reciben alimento balanceado o dieta alta en grasa (60% de las Kcal totales) y fructosa (10%) en el agua de bebida *ad libitum*. Luego de 10 semanas, al grupo alimentado con dieta grasa + fructosa

se le administra por vía oral durante 4 semanas: uno de los siguientes suplemento de zinc 10 mg/kg/día; DAPA 1 mg/kg/día; DAPA 1 mg/kg/día + suplemento de zinc; o agua (Figura 2). Al final del período experimental, se estudian los efectos sobre el metabolismo de hidratos de carbono, mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, y el perfil lipídico sérico. Para evaluar los efectos sobre el sistema cardiovascular, se realizan determinaciones de la presión arterial, estudios ecocardiográficos, estudios morfológicos del corazón y sus vasos; evaluación de la morfología y funcionalidad de las mitocondrias cardíacas, determinación de marcadores de fibrosis (factor de crecimiento transformante beta, TGF- β); inflamación (factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α , e interleucina 6, IL-6) y estrés oxidativo (peroxidación lipídica y actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) en el tejido cardíaco. Para la realización del proyecto contamos con la Beca de investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología otorgada en 2024.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados de este trabajo de investigación pueden representar un avance significativo en el abordaje de las enfermedades de origen complejo y multifactorial, como el SM. Hasta el momento son pocos los trabajos de investigación básica que estudian la relación entre la DAPA y el zinc. Anton I mostró que la suplementación con zinc en un modelo de rata diabética, inducida por estreptozotocina y una dieta rica en grasas, potencia los efectos de la DAPA en las afecciones metabólicas al producir mayores reducciones en la glucemia, mejorar la función hepática y el metabolismo lipídico, y reducir

Fig. 1. Esquema de la hipótesis de trabajo

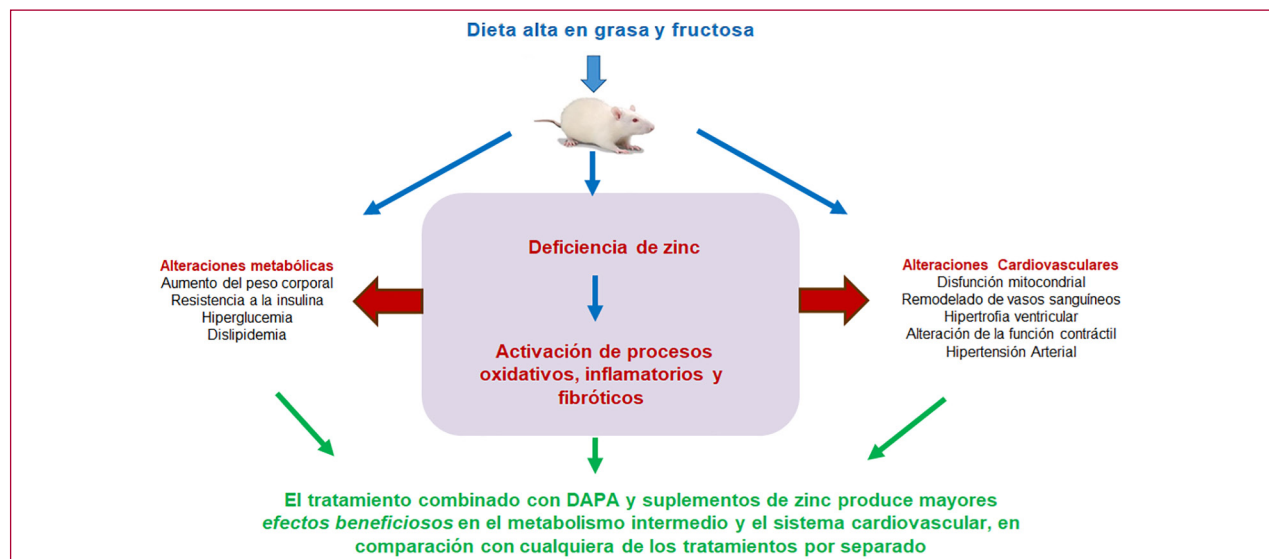
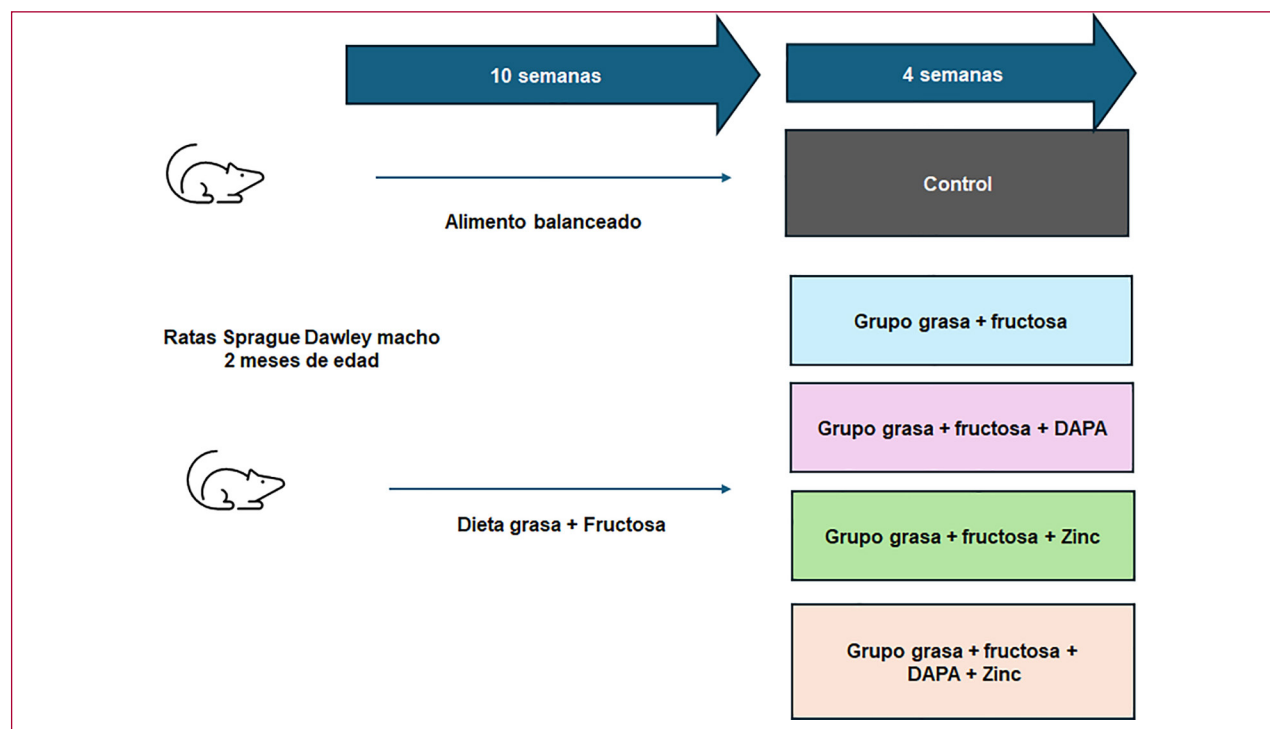


Fig. 2. Esquema del protocolo experimental

el estrés oxidativo en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado. (24) También, en un modelo de rata con diabetes inducida por estreptozotocina la combinación de zinc con canagliflozina, otro iSGLT2, demostró mejorar el control de la pérdida de peso relacionada con la diabetes y la esteatosis hepática. (25) Por otra parte, nuevos complejos de DAPA con zinc mostraron efectos protectores contra el daño hepático y la lesión oxidativa en ratas diabéticas. (22) El zinc desempeña funciones importantes en el metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina, a través de mecanismos que involucran a la ZAG y a las vías de señalización de la insulina, que contribuirían a potenciar las acciones de la DAPA en el SM. (11,20)

Sin embargo, se requieren más investigaciones básicas y clínicas para confirmar y profundizar los efectos de la combinación zinc-DAPA sobre las diferentes alteraciones cardiovasculares asociadas al SM. Por ello, el presente trabajo permitirá generar nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del SM y su progresión hacia complicaciones graves.

FINANCIAMIENTO

Beca de investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología, Argentina, 2024-2025. Subsidio de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2023-2026, Código: 20020220100246B.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflictos de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalotra R, Gupta A, Singh TG, Singh R. Metabolic syndrome: risk factors and molecular drug targets. *EXCLI J* 2025;24:1193-223. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8703>.
2. Alves da Silva F, Freire LS, Lima TD, Santos SF, Lemes SAF, Gai BM et al. Introduction of high-fat and very-high-fat diets associated with fructose drink in critical development periods causes cardiovascular damage in rats at the beginning of adult life. *Nutrition* 2022;101:111689. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111689>.
3. Prentice AM. The Triple Burden of Malnutrition in the Era of Globalization. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2023;97:51-61. <https://doi.org/10.1159/000529005>.
4. Gu K, Xiang W, Zhang Y, Sun K, Jiang X. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019;58:2971-82. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1876-x>.
5. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:1109-22. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17057>.
6. Mendes Garrido Abregú 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;13:833-45. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac012>.
7. Paez DT, Mendes Garrido Abregú F, Ciancio Del Giudice N, Soria D, Farina G, Álvarez JH, et al. Zinc deficiency and a high-fat diet during

growth: Metabolic and adipocyte alterations in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33:1808-16. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.06.002>.

8. Al Rashid S, Prasad M, Madar IH, Dhanabalan K, Balasubramanian R, Pakkiri Maideen NM. Exploring the Therapeutic Potential of SGLT-2 Inhibitors in Managing Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Curr Drug Res Rev* 2025. <https://doi.org/10.2174/0125899775382225250811111859>.

9. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022;23:3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>.

10. Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Lüscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res* 2024;120:443-60. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae047>.

11. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-34.

12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin

and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.

13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

15. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional Effects of Zinc on Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Mechanisms and Main Findings in Human Studies. *Biol Trace Elem Res* 2019;188:177-88. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1611-8>.

16. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci* 2018;19:476. <https://doi.org/10.3390/ijms19020476>.

17. Klein E, Velina D, Mutallibzoda S, Tefikova S, Orlovtsseva O, Kosenkov AN, et al. Zinc and Type 2 Diabetes: A Systematic Review

with a Narrative Synthesis of Their Bidirectional Relationship and Clinical Perspectives for Personalized Nutritional Support. *Diseases* 2025;13:396. <https://doi.org/10.3390/diseases13120396>.

18. Lu Y, Liu Y, Li H, Wang X, Wu W, Gao L. Effect and mechanisms of zinc supplementation in protecting against diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15:14-20. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2015.63>.

19. Thoen RU, Barther NN, Schemitt E, Bona S, Fernandes S, Coral G, et al. Zinc supplementation reduces diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019;44:580-6.

20. Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Zinc and the Innovative Zinc- α 2-Glycoprotein Adipokine Play an Important Role in Lipid Metabolism: A Critical Review. *Nutrients* 2021;13:2023. <https://doi.org/10.3390/nu13062023>.

21. Hara T, Yoshigai E, Ohashi T, Fukada T. Zinc in Cardiovascular Functions and Diseases: Epidemiology and Molecular Mechanisms for Therapeutic Development. *Int J Mol Sci* 2023;24:7152. <https://doi.org/10.3390/ijms24087152>.

22. Prasad AS, Malysa A, Bepler G, Fribley A, Bao B. The Mechanisms of Zinc Action as a Potent Anti-Viral Agent: The Clinical Therapeutic Implication in COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:1862. <https://doi.org/10.3390/antiox11101862>.

23. Mlyniec K. Interaction between Zinc, GPR39, BDNF and Neuropeptides in Depression. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:2012-9. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210225153404>.

24. Anton IC, Mititelu-Tartau L, Iliescu R, Serban IL, Hancianu M, Mircea CG. Zinc potentiates the antioxidant effect of dapagliflozin in rats with experimental-induced diabetes. *Rev Medico-Chirurgicala* 2023;127:63-72. <https://doi.org/10.22551/MSJ.2023.01.08>

25. Zia AE, Yousaf N, Talha MU, Siddiqui W, Irum Z. The Evaluation of the protective roles of canagliflozin and zinc sulphate on body weight and hepatic histology in diabetic dyslipidemia. *J Islamabad Med Dental Coll* 2024;13. <https://doi.org/10.35787/jimdc.v13i2.1195>

26. El-Megharbel SM, Al-Thubaiti EH, Qahl SH, Al-Eisa RA, Hamza RZ. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Dapagliflozin/Zn (II), Cr (III) and Se (IV) Novel Complexes That Ameliorate Hepatic Damage, Hyperglycemia and Oxidative Injury Induced by Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats and Their Antibacterial Activity. *Crystals* 2022;13:304. <https://doi.org/10.3390/cryst12030304>