

## TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

Elizabeth Hernández <sup>1</sup>, Celsy Hernández <sup>2</sup>, Carlos Ocanto <sup>3</sup>

---

**RESUMEN:** *La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico multifactorial que se caracteriza por la presencia de hiperglicemia, causada por la resistencia a la insulina junto a la disfunción secretora de las células beta pancreáticas. El tratamiento de la DM2 requiere la implementación de dieta, ejercicio, varios medicamentos orales y a menudo inyecciones diarias de insulina exógena. La adherencia a la terapia suele ser baja, y más del 70% de los pacientes tienen un control metabólico deficiente. La hiperglicemia crónica es un factor determinante para la generación de cambios micro y macrovasculares que conducen a la aparición de graves complicaciones. La elevada tasa de morbilidad y mortalidad asociada a la diabetes y sus complicaciones, ha conllevado a la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Un procedimiento alternativo que está siendo investigado en relación a su potencial terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones, es el trasplante de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo o AT-MSC (siglas del inglés Adipose Tissue - Mesenchymal Stem Cells).*

**Palabras clave:** *células madre mesenquimales, tejido adiposo, diabetes mellitus tipo 2*

**ABSTRACT:** *Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is a multifactorial metabolic disorder that is characterized by the presence of hyperglycemia, caused by insulin resistance together with secretory dysfunction of pancreatic beta cells. The treatment of DM2 requires the implementation of diet, exercise, several oral medications and often daily injections of exogenous insulin. Adherence to therapy is usually low, and more than 70% of patients have poor metabolic control. Chronic hyperglycemia is a determining factor for the generation of micro and macrovascular changes that lead to the appearance of serious complications. The high rate of morbidity and mortality associated with diabetes and its complications has led to the search for new therapeutic strategies. An alternative procedure that is being investigated in relation to its therapeutic potential for the treatment of diabetes mellitus and its complications, is the transplantation of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue or AT-MSC (abbreviations of English Adipose Tissue - Mesenchymal Stem Cells)*

**Key words:** *mesenchymal stem cells, adipose tissue, diabetes mellitus type 2*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica <sup>1</sup>. La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico multifactorial que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, causado básicamente por dos mecanismos patógenos que incluyen la resistencia periférica a la insulina y la disfunción secretora de las células  $\beta$  pancreáticas <sup>9</sup>. Esta disfunción secretora obedece a la destrucción apoptótica de aproximadamente un 50% de la masa normal de las células beta, así como a la pérdida del 75% de la capacidad funcional de las mismas <sup>10,11</sup>. La patología de la diabetes

mellitus tipo 2 combina un microentorno inflamatorio que afecta a las unidades de producción de insulina, incapacitándolas para responder eficientemente a las demandas sistémicas de insulina, conjuntamente con una disfunción de los receptores de insulina, que conducen a la resistencia de los tejidos periféricos a la hormona, lo cual finalmente conlleva a hiperglicemia <sup>12</sup>. La diabetes mellitus tipo 2 representa el 90-95% de todos los casos de DM, generalmente, aunque no siempre, se desarrolla después de los 40 años <sup>13</sup>, y su aparición está relacionada a la confluencia de factores genéticos y epigenéticos, estos últimos asociados principalmente a las elecciones de dieta y estilo de vida <sup>14</sup>.

La DM es un grave problema para la salud pública mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia e incidencia de la DM ha aumentado rápidamente sobre todo en los países en desarrollo <sup>15</sup>. El número de personas con DM se incrementó de 108 millones en 1980, a 422 millones en 2014 <sup>16</sup>, y se proyecta que para el 2030 existirán 636 millones de diabéticos en el mundo <sup>17</sup>. Así mismo, las graves complicaciones asociadas a la DM, tienen una elevada tasa de morbilidad y mortalidad, convirtiendo a la DM en la primera causa de muerte en el mundo, particularmente

1. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Crítica. Especialista en Anestesiología. Especialista en Salud Pública. Adjunto del Servicio de Anestesiología del Hospital "Dr. Domingo Guzmán Lander".

2. Profesor Agregado. Licenciado en Bioanálisis. Magíster en Sistemas de la Calidad. Jefe del Departamento de Bioquímica. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina de la UCV.

3. Médico Cirujano. Especialista en Cirugía. Diplomado en Medicina Regenerativa. Caracas, Venezuela.

Recibido: 29-04-19

Aprobado: 17-06-19

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

responsable de 4 millones de muertes al año <sup>18</sup>.

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes ADA (siglas del inglés *American Diabetes Association*), en 2017 el gasto anual per cápita en atención médica fue 2,3 veces mayor para las personas con diabetes en comparación con las personas sin diabetes <sup>19</sup>. Se espera que este gasto aumente exponencialmente para 2030 <sup>17</sup>. La carga financiera sustancial que la diabetes impone a los pacientes, la salud pública y sociedad, así como sus costos intangibles asociados al dolor y el sufrimiento que esta patología genera en el mundo <sup>19</sup>, ha conllevado a la promoción de su prevención, así como a la búsqueda y desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas <sup>20</sup>, que no sólo permitan un mejor control metabólico de la glicemia con respecto a los regímenes terapéuticos actualmente disponibles sino que puedan revertir la resistencia a la insulina en los tejidos diana así como la destrucción y disfunción progresiva e inexorable de las células beta <sup>21</sup>. Un procedimiento alternativo que ha dado resultados prometedores es la terapia con células madre. Las células madre pueden reemplazar las células dañadas en el organismo; por lo tanto, ofrecen un tratamiento prometedor para reemplazar las

células beta no funcionales productoras de insulina del páncreas <sup>7, 22</sup>. El reemplazo de células beta dañadas sería extremadamente beneficioso para los pacientes con DM. Sin embargo, adicionalmente los pacientes con DM también se podrían beneficiarse de los efectos inmunomoduladores que puede ofrecer la terapia con células madre <sup>23</sup>.

### DESARROLLO

#### Diabetes Mellitus 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad heterogénea cuya presentación y progreso puede variar considerablemente entre los pacientes, la cual puede diagnosticarse de acuerdo a criterios de glucosa plasmática, ya por un resultado de glicemia  $\geq 126$  mg/dl en dos muestras de plasma recolectadas (en dos ocasiones distintas), luego de un periodo de ayuno de 8 horas; un resultado de glicemia  $\geq 200$  mg/dl en un muestra de plasma recolectada a las 2 horas luego de recibir una carga oral equivalente a 75 gramos de glucosa durante una prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG), o por un valor de Hemoglobina 1Ac (Hgb 1Ac)  $\geq 6.5\%$  <sup>24</sup>.

En relación al tratamiento, la DM2 requiere la intervención de un equipo multidisciplinario

de profesionales de la salud, e incluye la implementación de dieta, ejercicio y varios antidiabéticos orales <sup>25, 26</sup>. Sin embargo, la insulina exógena es finalmente necesaria para un óptimo control glicémico a medida que avanza la enfermedad <sup>27</sup>. Es por ello, que la adherencia a la terapia suele ser baja y más del 70% de los pacientes tienen un control metabólico deficiente <sup>9</sup>. A pesar que la terapia actual para la hiperglicemia en pacientes diabéticos permite un cierto grado de control sobre los niveles de glucosa en la sangre, muchos diabéticos experimentan hiperglicemia crónicamente <sup>28</sup>. En la diabetes, la hiperglicemia a largo plazo genera complicaciones graves relacionadas al fenómeno de glicosilación (glicación) avanzada de proteínas, la cual produce cambios micro y macrovasculares que conducen a la disfunción de diferentes órganos y sistemas, desencadenando la aparición de complicaciones en el paciente diabético <sup>29,30</sup>. Existe una elevada frecuencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes, entre las que se incluyen nefropatía, retinopatía, neuropatía y pie diabético, además de las enfermedades cardiovasculares <sup>31</sup>. La nefropatía diabética es una enfermedad caracterizada la presencia de procesos inflamatorios, degenerativos y escleróticos en las nefronas del riñón, debido

a la presencia de una hiperglicemia persistente en el paciente diabético, asociado a otros factores de riesgo como la hipertensión y dislipidemia, entre otros <sup>32</sup>. La nefropatía diabética tiene una alta tasa de progresión a Insuficiencia Renal Crónica (IRC) <sup>33</sup>, la cual se caracteriza por una excreción urinaria elevada de albúmina (albuminuria), una baja tasa de índice de filtración glomerular estimado (IFGe) y otras manifestaciones de lesión renal <sup>34, 35</sup>. La IRC se presenta en el 20 al 40% de los pacientes diabéticos <sup>36-38</sup>, por lo que hoy en día la diabetes es la causa subyacente más común de la IRC <sup>39, 40</sup>. La IRC puede progresar a Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), la cual requiere diálisis o trasplante de riñón, y es la principal causa de IRCT <sup>33</sup>. En los pacientes diabéticos la IRC incrementa notablemente el riesgo cardiovascular y los costos de atención médica <sup>41</sup>. Por su parte, la retinopatía diabética es una enfermedad causada por lesión de los vasos sanguíneos que irrigan la retina <sup>42</sup>, cuya prevalencia está altamente relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes y la hiperglicemia crónica <sup>43, 44</sup>, así como con otros factores de riesgo como la nefropatía <sup>45</sup>, hipertensión <sup>46</sup> y dislipidemia <sup>47</sup>. Entre las manifestaciones de la retinopatía diabética se incluyen las hemorragias intraoculares y el desprendimiento de retina,

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

así como el glaucoma neovascular, los cuales pueden causar pérdida importante de la capacidad visual y terminar en ceguera <sup>42</sup>. La Retinopatía es la causa más frecuente de casos nuevos de ceguera diagnosticados en adultos de 20 a 74 años en países desarrollados <sup>24</sup>. De igual manera, las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de trastornos del sistema nervioso, que se generan debido a las lesiones en las fibras nerviosas ocasionadas por hiperglicemia crónica y otros factores, entre las que se encuentran la Mononeuropatía, la Neuropatía Autónoma y la Neuropatía Periférica <sup>48</sup>. Cerca de un 60 a 70% de los pacientes diabéticos sufren algún tipo de neuropatía <sup>49</sup>. La neuropatía autónoma puede presentarse como neuropatía cardíaca autónoma, neuropatía gastrointestinal y/o trastornos del sistema genitourinario, entre los que se incluyen la disfunción vesical y sexual principalmente. Por su parte, la neuropatía periférica, es el resultado de una lesión de los nervios periféricos, y se presenta con debilidad, entumecimiento o insensibilidad y dolor, por lo general en las manos y en los pies, aunque puede presentarse en otras partes del organismo <sup>48</sup>. El pie diabético es la ulceración de los tejidos profundos de las extremidades inferiores que surgen como

consecuencias de la neuropatía diabética y/o enfermedad arterial periférica, responsable de la amputación no traumática de las extremidades inferiores en el mundo <sup>49</sup>. Adicionalmente, la diabetes mellitus se asocia a enfermedades cardiovasculares <sup>24</sup>. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, cuyo origen presumiblemente es la aterosclerosis, es la principal causa de morbilidad y mortalidad para las personas con diabetes <sup>50, 51</sup>. Condiciones comunes que coexisten con la diabetes tipo 2, por ejemplo, la hipertensión y dislipidemia, son factores de riesgo para la ECVA, así como la diabetes en sí misma confiere riesgo independiente <sup>24</sup>. La insuficiencia cardíaca es otro tipo de enfermedad cardiovascular asociada a la diabetes. Estudios recientes demuestran que los pacientes diabéticos tienen 2 veces mayor probabilidad de parecer IC en relación a los que no la padecen <sup>52,53</sup>. En los diabéticos la ECVA puede coexistir con la IC <sup>54</sup>.

### **Células madre**

El concepto más actual que existe sobre las células madre las define como células capaces de autoregenerarse, así como de

diferenciarse en distintos tipos celulares. Estas dos características son las que les confieren un amplio potencial de aplicación clínica <sup>55</sup>. Las células madre (CM) o *Stem Cells* (SC), han sido objeto de gran interés en las últimas décadas debido a sus características y a su potencial terapéutico. Las investigaciones en este campo proporcionan conocimientos sobre cómo un organismo se desarrolla a partir de una sola célula fertilizada, así como también sobre los mecanismos mediante los cuales los individuos adultos sanos reparan las células dañadas y mantienen la homeostasis de sus órganos y tejidos. Por ello, en el área de la investigación en biomédica, dichas células son cada vez más utilizadas como fuente de terapia celular en quienes padecen enfermedades como diabetes mellitus y afecciones cardíacas, entre otras <sup>56,57</sup>. Las células madre presentan una serie de propiedades que las distinguen del resto de las células y les confieren las características óptimas para su uso en medicina regenerativa, entre las cuales figuran la alta tasa de proliferación y regeneración clonal mediante divisiones simétricas (autorenovación), así como su alto grado de potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares a través de divisiones asimétricas (diferenciación). De acuerdo a su

potencial de diferenciación, las células madre se clasifican como totipotentes, pluripotentes o multipotentes. Según su localización en los animales superiores, las células madre se clasifican en células madre embrionarias, células madre germinales, células y las células madre adultas <sup>58,59</sup>.

#### Células madre embrionarias y germinales

Las Células Madre Embrionarias y germinales son células pluripotenciales, es decir tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células de las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo) <sup>60</sup>. Las Células Madre Embrionarias o *Embryonic Stem* (ES), derivan de la masa celular interna del embrión en el estadio de blastocisto (7-14 días), mientras que las Células Madre Germinales o *Germinal Stem* (GS) se localizan en la cresta germinal de los fetos, lugar donde se produce la diferenciación de la línea germinal <sup>59</sup>. Las ES humanas fueron cultivadas *in vitro* por primera vez en 1998 por Thomson *et al.* <sup>61</sup>, mientras que las GS humanas fueron cultivadas *in vitro* por primera vez por Shambloott *et al.* ese mismo año <sup>62</sup>. Adicionalmente a las ES y GS, hoy en día se cuenta con tecnología para derivar células madre pluripotenciales a partir de células somáticas adultas reprogramadas a estado embrionario por transferencia

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

retroviral de genes exógenos correspondientes a factores de transcripción asociados a las células ES, dando lugar a células madre pluripotentes inducidas o iPS (siglas del inglés *induced Pluripotential Stem*)<sup>63</sup>. Así mismo, también es posible reprogramar células somáticas humanas en células madre pluripotentes mediante la transferencia nuclear de factores de transcripción presentes en el citoplasma del ovocito<sup>64</sup>. En el año 2012, el médico investigador japonés Shinya Yamanaka compartió el Premio Nobel de Medicina por la invención de la tecnología iPS en el año 2006, la cual se considera uno de los avances más importantes de la investigación con células madre, ya que permite obtener células madre pluripotenciales a partir de células adultas humanas<sup>65</sup>. Mientras tanto, en el año 2013 Shoukhrat Mitalipov fue el primer investigador en derivar células ES humanas a partir de células somáticas adultas mediante tecnología de transferencia nuclear de células somáticas o SCNT (siglas del inglés *Somatic Cell Nuclear Transfer*)<sup>64</sup>. Nueve años después del primer aislamiento y cultivo de células ES humanas en 1998, Jiang *et al*<sup>66</sup>; observaron que el 30% de los ratones diabéticos trasplantados con células productoras de insulina obtenidas al cultivar y

diferenciar células ES humanas, mostraron una reducción en la hiperglucemia durante un período de seis meses, lo que inició el concepto del uso de células ES humanas cultivadas y trasplantadas para el tratamiento de la diabetes<sup>66</sup>. Siete años más tarde, Kirk *et al*<sup>67</sup>; demostraron en ratones la secreción de insulina humana a partir de la séptima semana luego del trasplante de progenitores de los islotes pancreáticos derivados de células ES humanas contenidas dentro de un dispositivo de encapsulamiento, y que en la semana 20 posterior al trasplante los niveles de insulina humana secretada fueron suficientes para mejorar los síntomas diabéticos inducidos por aloxan en los ratones trasplantados<sup>67</sup>. Actualmente, es conocido que las células ES humanas pueden diferenciarse *in vitro* e *in vivo*, para formar una amplia gama de tipos de células especializadas, incluyendo células beta pancreáticas. Las células ES humanas son pluripotentes por lo que su versatilidad es una ventaja sobre las células madre adultas, pero también es un desafío. Mientras que las células ES humanas pueden convertirse en células secretoras de insulina en cultivo, *in vivo* no son tan estables como las células madre adultas<sup>5</sup>. Diversos estudios experimentales han revelado que las células ES humanas pueden diferenciarse en células

tumorales *in vitro* e *in vivo*. Aparentemente, la elevada tasa de proliferación que poseen las células ES humanas en relación a las células madre adultas, es lo que conlleva a la formación de tumores *in vivo*<sup>68,69,70</sup>. En 1998, el descubrimiento de métodos para aislar y cultivar células ES humanas avivó las esperanzas de encontrar una posible cura para la diabetes mellitus tipo 1 y probablemente para la tipo 2<sup>5</sup>, mediante el trasplante de células productoras de insulina o IPC (siglas del inglés *Insulin Producing Cells*), derivadas de células ES humanas, considerado como el enfoque de tratamiento más prometedor para la DM. Sin embargo, fuentes adecuadas de IPC libres de conflictos éticos<sup>21</sup>, debido a que el uso de células ES implica la destrucción de blastocisto formados a partir de óvulos humanos fertilizados en laboratorio<sup>5</sup>; así como carentes de tumorigenicidad, no han sido conseguidas, lo que ha enlentecido el ritmo con el que este enfoque podría haber pasado del terreno del laboratorio de investigación al ámbito clínico<sup>21</sup>.

### Células madre adultas

Las células madre adulta son derivadas de las células embrionarias a lo largo de la vida del tejido, y poseen capacidad multipotente. Estas células madre son ideales para la

medicina regenerativa, la ingeniería de tejidos y la terapia de sustitución celular, debido principalmente a su capacidad de diferenciarse en múltiples líneas celulares<sup>71,72</sup>. La terapia basada en células madre adultas constituye la forma de tratamiento autólogo más innovadora para la regeneración de los tejidos patológicos, ausentes o deficitarios, así como de relleno estético apropiado para variedad de indicaciones cosméticas y reconstructivas; así mismo, es una de las líneas prioritarias de investigación en todo el mundo y evita los problemas de rechazo inmune de los homotrasplantes, las complicaciones inherentes a la implantación de otros materiales aloplásticos, las secuelas estéticas o funcionales de las zonas donantes de los autotrasplantes de mayor morbilidad y los problemas éticos del uso de células madre embrionarias, de ahí que la terapia celular se haya convertido en una realidad en la última década y haya surgido como un nuevo instrumento para múltiples especialidades<sup>73,74</sup>. Como bien se plantea, la terapia celular o medicina regenerativa, como disciplina científica, sustenta su aplicabilidad en las células madre, las cuales no solo tienen la capacidad de autorenovarse<sup>75-77</sup>, sino también de dar origen a otras, lo que ha permitido regenerar tejidos dañados y



## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

estimular la angiogénesis <sup>78, 79</sup>, sin implicaciones bioéticas negativas, posibilitando la apertura de nuevos enfoques terapéuticos <sup>80</sup>. Entre los principales tipos de células madre adultas aisladas se encuentran las células madre hematopoyética de médula ósea y sangre periférica, y las células madre mesenquimales de la médula ósea, del cordón umbilical, de la sangre del cordón umbilical, de placenta, páncreas, hígado, músculo esquelético, dermis, membrana sinovial, hueso trabecular, tejido pulmonar, pulpa dental, ligamento periodontal y del tejido adiposo <sup>81</sup>. Las células madre hematopoyética de médula ósea o BM-HSC (siglas del inglés *Bone Marrow- Hematopoietic Stem Cells*), se puede transformar en todos los tipos de células sanguíneas como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Por su parte, las células mesenquimales pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario (tejido mesenquimal que procede del mesodermo, del cual se derivan los vasos sanguíneos y órganos cardiovasculares, músculo liso, mesotelio, sistema linfático y tejido conectivo propiamente dicho), a pesar que cada vez son mayores las evidencias que demuestran su plasticidad, es decir, que puede diferenciarse en numerosos tipos de

células de los tres derivados embrionarios (endodermo, mesodermo y ectodermo) <sup>82</sup>.

### Células madre adultas mesenquimales

Las células madre mesenquimales o MSC (siglas del inglés *Mesenchymal Stem Cells*), fueron descritas por primera vez en 1974 por Friedenstein *et al* <sup>83</sup>; quienes aislaron una población de células de la médula ósea del ratón y mostraron que éstas tenían la capacidad de formar colonias. Diecisiete años después, Caplan <sup>84</sup> definió la terminología correspondiente, y luego de ocho años, se identificaron las células madre mesenquimales de médula ósea o BM-MS (siglas del inglés *Bone Marrow- Mesenchymal Stem Cells*) en adultos humanos <sup>85,86</sup>. Según la Sociedad Internacional de Terapia Celular o ISCT (siglas del inglés *Internacional Society for Cellular Therapy*), las MSC se caracterizan por la adherencia al plástico en el cultivo, la expresión de un conjunto de marcadores de superficie (CD105, CD90 y CD73, entre otros), en ausencia de la expresión del marcador específico del linaje (como CD34 y CD45 hematopoyéticos), y el potencial para diferenciarse en múltiples linajes mesodérmicos (osteoblastos, adipocitos y condroblastos) <sup>87,88</sup>. Al igual que las células madre embrionarias, las células madre

mesenquimales pueden diferenciarse en células beta mediante técnicas *in vitro* similares<sup>89</sup>. Adicionalmente, las MSC son potentes inmunomoduladores, que ejercen funciones supresoras en las células efectoras inmunes y organizan la acción de otras células reguladoras<sup>90-98</sup>. Las MSC pueden migrar a sitios de inflamación y regular el tráfico de diferentes células hematopoyéticas<sup>99</sup>. Además, se ha demostrado que promueven la reparación y regeneración de islotes endógenos trasplantados<sup>100-102</sup>, y protegen las células beta del islote pancreático endógeno de la apoptosis, y mejoran la resistencia a la insulina de los tejidos periféricos, proporcionando un microentorno de nicho de apoyo impulsado por la secreción de factores paracrinos o la deposición de matriz extracelular<sup>103-107</sup>. Así mismo, se ha evidenciado un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos, incluido un riesgo muy limitado de formación de tumores<sup>108,109</sup>. En vista a su capacidad funcional junto con su capacidad de respuesta a microambientes inflamados o dañados, se han convertido en un agente potencial atractivo para muchas aplicaciones regenerativas y antiinflamatorias en la diabetes mellitus<sup>110</sup>.

## **Células madre y diabetes mellitus**

### **Células Madre en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2**

Las primeras células madre utilizadas para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus fueron las células madre de la médula ósea entre las que se incluyen las células madre mononucleares de la médula ósea o BM-MNC (siglas del inglés *Bone Marrow-Mononuclear Cells*) y células madre mesenquimales de médula ósea o BM-MS (siglas del inglés *Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells*)<sup>28</sup>.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento de pacientes con células madre adultas comenzó en el año 2008, con el ensayo clínico realizado por Estrada *et al*<sup>111</sup>, el cual combinó la terapia de infusión intrapancreática de células madres derivadas de la médula ósea autóloga junto a oxigenoterapia hiperbárica antes y después del trasplante. La muestra consistió en 25 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. El seguimiento del tratamiento se realizó durante todo el año posterior al trasplante mediante la evaluación de las variables clínicas (índice de masa corporal, requerimientos de fármacos hipoglicemiantes orales y de insulina), y paraclínicas (glucosa plasmática, insulina, péptido C y Hgb A1c en

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

ayunas). Durante el año de seguimiento se evidenció disminución de los niveles de glucosa en ayuna y Hgb A1c, así como niveles más elevados de péptido C en relación a los valores de los pacientes previo tratamiento. Además, se constató la disminución de la dosis de los fármacos hipoglicemiantes orales y de insulina exógena después del tratamiento. Del mismo modo, se demostró que el Índice de Masa Corporal (IMC), se mantuvo relativamente constante durante todo el estudio, lo que sugiere que el seguimiento médico, la dieta, el ejercicio y el control de la diabetes no fueron los únicos factores que causaron variaciones favorables en las aristas clínicas y del laboratorio evaluadas durante el seguimiento. Este estudio sugirió que la terapia con células madre derivadas de la médula ósea en combinación con la oxigenación hiperbárica podría generar beneficios significativos en los pacientes con diabetes tipo 2 <sup>111</sup>. A partir del estudio realizado por Estrada en 2008, son diversas las investigaciones clínicas realizadas en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2 con células madre derivadas de la médula ósea, entre los que se incluyen. Bhansali *et al* en 2009 <sup>112</sup>, Novoa *et al* en 2009 <sup>113</sup>, Viña *et al* en 2009 <sup>114</sup>, Wang *et al* en 2011 <sup>115</sup>, Hu *et al* en 2012 <sup>116</sup>, Bhansali *et al* en 2014

<sup>117</sup>, Wu *et al* en 2014 <sup>118</sup>, Skyler *et al* en 2015 <sup>119</sup>, Wehbe *et al* en 2016 <sup>120</sup> y Bhansali *et al* en 2017 <sup>121</sup>. Todos estos estudios evidenciaron claramente que el trasplante de células madre derivadas de médula ósea es seguro, y eficaz para aliviar parte de la carga metabólica que impone la DM2 en el organismo, demostrando que este tratamiento es capaz de reducir significativamente los requisitos diarios de medicación oral e insulina en los pacientes, así como de disminuir los niveles de HbA1c e incrementar los de péptido C circulante <sup>122</sup>. Sin embargo, hoy en día se considera que la aplicabilidad del trasplante de células madre derivadas de la médula ósea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, se encuentra limitado debido a lo invasivo del procedimiento para la recolección de muestras, así como a la baja cantidad de células recuperadas en el proceso <sup>123</sup>, ya que la frecuencia de las células madre mesenquimales es de aproximadamente 1 por cada 106 células nucleadas en la médula ósea, y aunque estas pueden ser expandidas bajo ciertos criterios de cultivo, su número sigue siendo limitado, ya que en cultivo las células madre mesenquimales de médula ósea soportan sólo de 6-10 pases <sup>124</sup>. Es por ello, que varios tejidos diferentes han sido estudiados como fuentes alternativas de MSC. Ahora se acepta

que las MSC pueden recolectarse desde múltiples ubicaciones anatómicas, y se ha asumido ampliamente que las MSC derivadas de diferentes fuentes son en gran medida equivalentes, al menos en relación a la adherencia al plástico en cultivo, expresión de marcadores de superficie y potencial de diferenciación. Por otro lado, la evidencia sugiere diferencias en términos de los marcadores o perfiles de expresión génica, los cuales pueden tener un profundo impacto en la función de MSC <sup>125-127</sup> y en su eficacia clínica <sup>128</sup>. En los últimos años, múltiples fuentes alternativas de MSC han mostrado un gran potencial *in vitro* e *in vivo*. Entre estas células mesenquimales se encuentran las del cordón umbilical o UC-MS (siglas de inglés *Umbilical Cord- Mesenchymal Stem Cells*), las de sangre del cordón umbilical o UCB-MS (siglas de inglés *Umbilical Cord Blood- Mesenchymal Stem Cells*), las de placenta o P-MS (siglas de inglés *Placenta- Mesenchymal stem cells*) y las del tejido adiposo o AT-MS (siglas de inglés *Adipose Tissue- Mesenchymal Stem Cells*) <sup>23</sup>.

En el año 2011, Hass *et al* <sup>129</sup>; destacaron las ventajas de usar MSC derivadas de los tejidos asociados al nacimiento, como partes de la placenta neonatal, partes del cordón umbilical (Gelatina de Wharton), y sangre del cordón umbilical, entre las que se encuentran

el hecho que pueden ser recolectadas mediante un procedimiento nada invasivo que adicionalmente no plantea ningún tipo de preocupaciones éticas en comparación con las células embrionarias <sup>129</sup>. Adicionalmente, estudios *in vitro* demuestran que las UC-MS expresan marcadores embrionarios y de linaje endodérmico, así como una mayor capacidad proliferativa, y potencial de diferenciación en células productoras de insulina en comparación con las BM-MS obtenidas de tejidos adultos <sup>130</sup>. Su facilidad para el mercado, así como la inocuidad del procedimiento de recolección, su baja inmunogenicidad alogénica y su elevada capacidad de diferenciación, las convierten en una fuente atractiva para tratar la diabetes <sup>131, 132</sup>, razón por la cual algunos autores han desarrollado algunos estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>133-136</sup>.

Otro tejido fuente que actualmente recibe gran atención y ha ganado mayor popularidad para el aislamiento de células madre mesenquimales, y su uso autólogo, es el tejido adiposo <sup>23</sup>. En comparación con la médula ósea el tejido adiposo es más accesible y abundante, lo que permite su fácil recolección <sup>23</sup> en grandes cantidades con una baja posibilidad de morbilidad en el sitio donante <sup>137</sup>, mediante un procedimiento de liposucción mucho más seguro y menos invasivo, el cual

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

se realiza con anestesia local tumescente, con un mínimo de molestias postoperatorias <sup>138</sup>. A partir del tejido adiposo recolectado es posible aislar las AT-MSC a través de diversas técnicas de aislamientos que convergen en el método estándar basado en la digestión enzimática y centrifugación para separar las distintas fracciones celulares <sup>139</sup>.

### **Células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2**

El tejido adiposo es uno de los más abundantes del ser humano. Constituye entre el 15 y el 20% del peso corporal de los varones y un 20–25% del de las mujeres, y se encuentra ampliamente distribuido por distintas zonas del organismo. Es un tejido de origen mesenquimal especializado, constituido por el conjunto de tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo o marrón, ambos con función, morfología y distribución diferentes. En ambos tejidos la célula principal es el adipocito, el cual representa dos tercios del total de las células en el tejido, mientras el resto está compuesto por diferentes tipos celulares que constituyen la Fracción Vascular Estromal o SVF (siglas del inglés *Vascular Estromal Fractions*) <sup>140</sup>. El tejido adiposo blanco (TAB), está distribuido por todo el

organismo. Sus mayores depósitos se encuentran en la zona visceral o intraabdominal, como mecanismo de protección de posibles traumatismos, y a nivel subcutáneo, como sistema de almacenamiento de energía. La función principal del TAB es regular la homeostasis energética/calórica del organismo controlada por los sistemas nervioso y endocrino. Sin embargo, actualmente el TAB es reconocido como un órgano multifuncional ya que, además de su función energética, actúa como órgano endocrino y como reservorio de células madre mesenquimales <sup>141</sup>.

En 1964, Rodbell <sup>142</sup> describió por primera vez el aislamiento de adipocitos maduros y células progenitoras del tejido adiposo de ratas. El método de procesamiento se basó en la desintegración del tejido adiposo en pequeños fragmentos seguidos de digestión enzimática con colagenasa tipo I a 37 °C, y la siguiente centrifugación para separar las distintas fracciones celulares. El sobrenadante obtenido estaba compuesto de adipocitos maduros y la fracción de sedimento consistía en los componentes de la fracción vascular estromal, en los cuales las células progenitoras de los adipocitos estaban presentes probablemente <sup>113</sup>. Posteriormente, en 1999 Katz *et al* <sup>143</sup>; y luego en 2001 Zuck *et*

a/ <sup>144</sup>; aislaron y demostraron por primera vez la presencia de células madre multipotentes en los lipoaspirados humanos. Para aislar estas células, usaron la digestión enzimática seguida de su adhesión al fondo de los matraces de cultivo <sup>143,144</sup>. La digestión enzimática y las propiedades de adhesión de las AT-MSC aún constituyen la base para su aislamiento <sup>145</sup>. Sin embargo, hoy en día el método de aislamiento de las AT-MSC es más fácil en comparación al realizado por Katz en 1999 y Zuck en 2001, y al empleado actualmente para el aislamiento de las BM- MSC <sup>146</sup>. En la actualidad, es posible aislar AT- MSC a gran escala de manera rápida y segura mediante el uso de sistemas comercialmente disponibles como Celution™ (Cytori Therapeutics, San Diego, EE. UU.), el cual permite la obtención de un gran número de células madre autólogas, listas para su aplicación inmediata <sup>147</sup>. Gracias a esta tecnología y diversas investigaciones, hoy se sabe que las células madre del tejido adiposo determinan aproximadamente entre el 1- 10 % de todas las poblaciones celulares encontradas en la SVF <sup>148</sup>, con concentraciones que giran alrededor de  $2-6 \times 10^6$  células/ml de tejido adiposo <sup>149</sup>, dependiendo de la edad, sexo, origen étnico, IMC, tipo de tejido graso (blanco/marrón), ubicación (grasa subcutánea/visceral) e

historial de la enfermedad entre otros <sup>150, 151</sup>. Mientras que las BM- MSC, representan el 0.001-0.01% del total de células encontradas en la médula ósea <sup>152</sup>, y el 0.005-0.04% del total de células mononucleares presentes en médula ósea, siendo la concentración promedio de BM-CMN de  $17,3 \times 10^6$  CMNs/ml <sup>153</sup>. Esta característica de abundancia de células madre mesenquimales en el tejido adiposo en comparación a baja la concentración encontrada en la medula ósea, es la que permite que pequeñas cantidades de tejido adiposo recolectado (100 a 200 ml), en relativo más corto tiempo mediante un liposucción con anestesia local, pueden rendir el aislamiento de un número adecuado de células madres para tratamiento terapéutico, haciendo este proceso mucho más rentable, convirtiendo al tejido adiposo en una gran fuente alternativa para la obtención de células madre <sup>154</sup>. Adicionalmente, diversos estudios han demostrado que en comparación con las BM- MSC, las AT- MSC tienen mayor capacidad de proliferación <sup>155</sup> y estabilidad genética *in vitro* <sup>156, 157</sup>. Así como, comparable potencial de diferenciación mesodérmico hacia adipocito, condrocito, osteoblasto y miocitos al igual que las BM- MSC <sup>158-160</sup>. Sin embargo, *in vitro* se les atribuye potencia de diferenciación multilínea (ectodérmico, mesodérmico y endodérmico) <sup>144</sup>, incluso

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

existen algunos informes que tratan sobre la posibilidad de diferenciación de las AT-MSc en células beta productoras de insulina, glucagón y somatostatina en la literatura científica <sup>161</sup>. Aunque algunos estudios han demostrado que las MSC del tejido adiposo y de la médula ósea son morfológica e inmunofenotípicamente similares, estas no son idénticas <sup>162</sup>, ya que presentan diferencias moleculares significativas que probablemente impactan su potencial biológico <sup>163</sup>.

Un metaanálisis realizado en 2016 sobre informes clínicos, destacó que el tejido fuente de las MSC afecta el resultado de la terapia celular en el tratamiento de la diabetes <sup>128</sup>. Es por ello, que hoy en día algunos autores sostienen que, en el contexto de la diabetes, la fuente de las MSC se considera sumamente importante <sup>23</sup>. Históricamente, la médula ósea ha sido investigada durante mucho tiempo como una fuente de células madre y, por lo tanto, también se realizaron estudios sobre MSC en el ámbito clínico de la diabetes <sup>23</sup>. Sin embargo, hoy en día se considera que la aplicabilidad del trasplante de BM-MSc en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra limitado debido a lo invasivo e inseguro del procedimiento para la recolección de muestras, así como a la baja cantidad de células recuperadas en el proceso

<sup>123</sup>. Recientemente en 2016, el grupo de investigación de Phuc Van Pham informó sobre algunos casos de tratamiento de la DM 2 utilizando células madre autólogas derivadas de tejido adiposo <sup>164</sup>. En esta investigación, el tejido adiposo de los pacientes incluidos en el estudio se recolectó de acuerdo con el trabajo publicado previamente por Nguyen *et al*; en 2016 <sup>165</sup>. El tejido adiposo recolectado fue procesado para la obtención de las SVF empleando un kit comercial de extracción de células de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Finalmente, el sedimento obtenido fue lavado y suspendido en PBS para luego determinar la cantidad de células y su viabilidad utilizando un contador automático de células. Las SVF obtenidas se cultivaron 21 días para su expansión según los procedimientos publicados Van Pham *et al*; en 2014 <sup>166</sup>. Además del tejido adiposo, se preparó para cada paciente un Plasma Rico en Plaqueta (PRP) activado (aPRP), a partir de sangre periférica utilizando un kit comercial de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Los pacientes fueron transfundidos con sus respectivas células madre derivadas de tejido adiposo expandidas y diluidas en PRPa, a una dosis de  $1 \times 10^6$  células / kg durante 30-45 min por vía endovenosa. El monitoreo de la terapia

se realizó mediante la medición de la glucosa sanguínea en ayunas cada 2 semanas durante los 2 meses siguientes a la realización del trasplante. Los resultados evidenciaron que el trasplante autólogo de células madre derivada del tejido adiposo disminuyó gradualmente los niveles de glucosa y la resistencia a la insulina, hasta 2 meses siguientes de su realización sin mostrar efectos adversos ni complicaciones. En este estudio, los autores sostienen que existe una creciente evidencia que muestra que la DM2 está relacionada con una inflamación crónica debida al estrés metabólico que causa la hiperglicemia, la cual genera resistencia a la insulina en los tejidos periféricos <sup>167, 168</sup>. Esta inflamación probablemente está mediada por macrófagos secretores de citosina inflamatorias con patrón de respuesta inmunitaria Th1/Th2 <sup>169</sup>, las cuales pueden inducir resistencia a la insulina en los tejidos periféricos <sup>169-174</sup>, así como por otras células del sistema inmunológico entre las que se incluyen mastocitos <sup>175</sup>, eosinófilos <sup>176</sup>, neutrófilos <sup>177</sup>, linfocitos <sup>178-180</sup>, y células dendríticas <sup>181</sup>. Estos autores opinan que el mayor desafío para el tratamiento de la DM2 se encuentra en contrarrestar la resistencia a la insulina, y consideran que el trasplante autólogo de AT-MSC puede mejorar dicha condición a través de las competencias

inmunomoduladoras atribuidas a las AT-MSC <sup>164</sup>, según la evidencia científica disponible <sup>182-184</sup>. Por lo tanto, concluyen sosteniendo que el trasplante autólogo de AT-MSC, es una terapia segura, preliminarmente eficaz y altamente prometedora para el tratamiento de la DM2 <sup>164</sup>. Actualmente, se conoce que las AT-MSC son células que se identifican in vitro por su adherencia al plástico, por su capacidad de formar colonias, por su competencia para proliferar rápidamente, por su alta expresión de CD105, CD90, CD44 y CD73 en ausencia de CD34, CD14 y CD45, así como por el inmunoprivilegio por la falta de expresión de moléculas de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad o MHC (de sus siglas en inglés *Major Histocompatibility Complex*) <sup>154,185,186</sup>. Adicionalmente, se sabe que estas células tienen gran competencia para la regeneración de tejidos y órganos, no solo debida a su alta tasa de proliferación y potencial de diferenciación <sup>144,146, 158, 187</sup>, sino más bien a su capacidad para la secreción de factores de crecimiento y citosinas <sup>188</sup>, las cuales le confieren propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias <sup>189,190</sup>, pero adicionalmente antiapoptóticas <sup>190,191</sup> y angiogénicas <sup>192-195</sup>. De acuerdo con la base de datos de ensayos clínicos *ClinicalTrial.gov*, actualmente se encuentran registradas 220 investigaciones



## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

clínicas que están utilizando las células madres derivadas del tejido adiposo. De las cuales 2 están destinadas a evaluar la seguridad y eficacia del trasplante autólogo de células madre derivadas del tejido adiposo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Así mismo, se encuentran 4 estudios que investigan el uso de estas células en el síndrome de pie diabético, otro que evalúa esta terapia en los pacientes diabéticos tipo 2 insulino dependientes con isquemia miocárdica silente, y uno que investiga el uso de las células madre derivadas del tejido adiposo en la nefropatía diabética, el cual se desarrolla en la Clínica Mayo de Minnesota, en los Estados Unidos de América <sup>196</sup>. Es obvio, que las competencias para la inmunomodulación antiinflamatoria y antiapoptótica, así como para la regeneración angiogénica descubiertas en las AT-MSc, les confieren un elevado potencial terapéutico, no sólo para la diabetes mellitus y sus complicaciones <sup>197</sup>, sino también para otras patologías entre las que se incluyen la osteoartritis, lesiones osteocondrales del cartílago, Lesión de médula espinal, epicondilitis lateral, desgarramiento del manguito rotador, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, lipodistrofia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

insuficiencia hepática, infarto al miocardio, disfunción eréctil, alopecia, enfermedad de Alzheimer, Autismo y VIH, entre otras <sup>154, 198</sup>.

### CONCLUSIONES

Históricamente, la médula ósea ha sido estudiada como una fuente de células madre en el ámbito clínico de la diabetes mellitus <sup>23</sup>. Todos los estudios evidenciaron claramente que el trasplante de células madre derivadas de la médula ósea es efectivo para aliviar parte de la carga metabólica que impone la DM2 en el organismo, demostrando que este tratamiento es capaz de reducir significativamente los requisitos diarios de medicación oral e insulina en los pacientes, así como de disminuir los niveles de HbA1c e incrementar los de péptido C circulante <sup>122</sup>. Sin embargo, hoy en día se considera que la aplicabilidad del trasplante de células madre derivadas de la médula ósea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra limitado debido a lo invasivo e inseguro del procedimiento para la recolección de muestras, así como a la baja cantidad de células recuperadas en el proceso <sup>123</sup>. Por ello, en los últimos años, otras fuentes alternativas de células madre mesenquimales como el tejido adiposo están siendo investigadas <sup>23</sup>. En comparación con la médula ósea el tejido

adiposo es más accesible y abundante, lo que permite su fácil, menos invasiva y más segura recolección <sup>23</sup>. Adicionalmente, el método empleado actualmente para el aislamiento de la AT-MSc a partir del tejido adiposo es más sencillo con respecto al utilizado en el caso de las MB-MSc <sup>146</sup>. Además, la característica de abundancia de células madre mesenquimales en el tejido adiposo en comparación a baja la concentración encontrada en la médula ósea, permite recuperar elevadas cantidades de AT-MSc a partir de pequeñas cantidades de tejido adiposo recolectado, lo que convierte al tejido adiposo en una gran fuente alternativa para la obtención de células madre <sup>154</sup>. Así mismo, diversos estudios han demostrado que en comparación con las BM-MSc, las AT-MSc tienen mayor capacidad de proliferación <sup>155</sup> y estabilidad genética *in vitro* <sup>156, 157</sup>, así como comparable o superior potencial de diferenciación <sup>144,158-160</sup>, y mejores competencias para la inmunomodulación de la respuesta inmunológica <sup>198</sup> y regeneración de los tejidos <sup>154</sup>. Como se comentó anteriormente, en 2016 se informó del tratamiento de tres casos de DM2 mediante un trasplante células madre autólogas expandidas derivadas de tejido adiposo. Los autores reportaron reducción de la resistencia a la insulina durante los dos meses posteriores al trasplante, que duró el ensayo

clínico <sup>164</sup>. Al parecer las competencias para la inmunomodulación antiinflamatoria y antiapoptóticas, así como de regeneración angiogénica identificadas en las AT-MSc a través de estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, les confieren un elevado potencial terapéutico para la diabetes y sus complicaciones <sup>197</sup>. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos más controlados y aleatorizados con grupos más grandes de pacientes para validar aún más los resultados positivos observados hasta ahora, con la finalidad de lograr un mejor control metabólico y reducir la morbilidad y mortalidad asociada a las complicaciones crónicas de la diabetes, así como mejorar significativamente la calidad de vida de millones de pacientes diabéticos en el mundo <sup>28</sup>.

## REFERENCIAS

1. Pokrywczynska M, Lanzoni G, Ricordi C. From adult pancreatic islets to stem cells: Regenerative strategies for the treatment of diabetes and its complications. In: Atala, A; Lanza, R; Mikos, A; Nerem, R, editors. Principles of Regenerative Medicine. 3rd Edition. Londres: Elsevier; 2017. p. 335-349
2. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986; 314: 1360-1368.
3. Eisenbarth GS. Banting Lecture 2009: an unfinished journey: molecular pathogenesis to

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

- prevention of type 1A diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 759-774.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69-82.
  5. Mathias, E; Goveas, R; Rajak, M. Stem Cell Therapy: Recent Success and Continuing Progress in Treating Diabetes. *Int J Stem Cell Res Ther* 2018, 5:53
  6. Lau DC, Teoh H. Current and emerging pharmacotherapies for weight management in prediabetes and diabetes. *Can J Diabetes* 2015; 5: 134-141.
  7. Liu X, Wang Y, Li Y, Pei X. Research status and prospect of stem cells in the treatment of diabetes mellitus. *Sci China* 2013; 56: 306-312.
  8. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2 (11): a007641
  9. Leal, A; Voltarelli, J. Perspectives of stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(4):329-334
  10. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52 (1):102-110.
  11. Cervantes, R; Presno, J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2013; 21 (3): 98-106.
  12. Wehbe, T; Hawat, T. Type 2 diabetes mellitus and stem cell therapy: a review. *EMJ Diabet.* 2017; 5 (1): 111-117.
  13. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2013; 36 (6): 1779–1788.
  14. Ricordi C, Inverardi L, Domínguez-Bendala J. From cellular therapies to tissue reprogramming and regenerative strategies in the treatment of diabetes. *Regen Med* 2012; 7: 41-48.
  15. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, et al. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110.
  3. Scully T. Diabetes in numbers. *Nature* 2012; 485: S2-3.
  16. William L Isley, Mark E Molitch (2005) Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: E2.
  17. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442..
  18. Tabish SA. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century?. *Int J Health Sci (Qassim)* 2007;1(2): V–VIII.
  19. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41: 917–928
  20. Madsen OD. Stem cells and diabetes treatment. Hagedorn Research Institute. *APMIS* 2005; 113: 858-875.
  21. 24. Zang, I; Hao, h; Liu, j; Li, Y; Han, W; Mu, Y. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017; 9: 1-36.

22. Xu YX, Chen L, Wang R, Hou WK, Lin P, Sun L, Sun Y, Dong QY. Mesenchymal stem cell therapy for diabetes through paracrine mechanisms. *Med Hypotheses* 2008; 71: 390-339.
23. Zazzeroni, L; Lanzoni, G; Pasquinelli, G; Ricordi, C. Considerations on the harvesting site and donor derivation for mesenchymal stem cells-based strategies for diabetes. *CellR4* 2017; 5 (5): e2435.
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl1): S1–S193.
25. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365 (9467):1333-1346.
26. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 76 Suppl 1: S3-12.
27. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002; 287 (3):360–372.
28. Cheng, S; Park, E; Pehar, A; Rooney, A; Gallicano, G. Current progress of human trials using stem cell therapy as a treatment for diabetes mellitus. *Am J Stem Cells* 2016; 5(3):74-86
29. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
30. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 15: 379-384.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837-53.
32. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl.1): S79-S83.
33. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(3) (suppl 1):S1-S688.
34. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37: 2864–2883
35. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150
36. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316: 602–610
37. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305: 2532–2539

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?**

38. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37:24-30
39. Garofalo C, Iazzetta N, Camocardi A, Pacilio M, Iodice C, Minutolo R, et al. Anti-diabetics and chronic kidney disease. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2015;32(5):1112-1114.
40. Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, et al. Diabetic retinopathy risk factors. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2008; 52 (3): 431-441.
41. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a metaanalysis. *Lancet* 2012; 380:1662-1673
42. American Diabetes Association: Retinopathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27 (Suppl.1): S84-S87.
43. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:412-418
44. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268
45. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:947-953
46. Leske MC, WuS-Y, Hennis A, et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005; 112:799-805
47. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121:2443-2451
48. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, IonescuTirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996; 39 (11):1377-1384.
49. 191. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366 (9498): 1719-1724.
50. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard B, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100 (10): 1134-46.

51. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2000; 342:1040-1042
52. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 2015; 132: 923–931
53. McAllister DA, Read S, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalisation for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes. *Circulation*. 2018; 138 (24):2774-2786
54. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018; 39:2780–2792
55. Martín, F; Vaca, P; Berná, G; Soria, B. Células madre y diabetes. Visión desde la diabetología pediátrica. *An Pediatr* 2004; 60 (Supl 2): 67-70.
56. Doss MX, Koehler CI, Gissel C, Hescheler J, Sachinidis A. Embryonic stem cells: a promising tool for cell replacement therapy. *J Cell Mol Med*. 2004; 8 (4): 465-73.
57. Mata Miranda MM, Sánchez Monroy V, Vázquez Zapién GJ. Investigación básica con células madre pluripotentes en la escuela médico militar. *Rev Sanit Mil*. 2014; 68 (4):233-237.
58. Arribas García de León MI. Plasticidad diferencial de distintos clones de células madre mesenquimales aisladas de lipoaspirados humanos. [Tesis Doctoral en internet]. [Alicante]: Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández; 2010. [citado 18 Marzo 2019]. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=13640>
59. Mato Matute M. Eugenia. Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2004 Ago [citado 04 Marzo 2019]; 15(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S1561-29532004000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S1561-29532004000200007&lng=es).
60. Mata Miranda M, Vázquez Zapién GJ, Sánchez Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27(3):194-199.
61. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, et al. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147.
62. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(23): 13726-13731.
63. Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663-676.
64. Tachibana,M; Amato, P; Sparman,M; Marti, N; Tippner-Hedges, R; Ma, H; Kang, E; Fulati, A; Lee, H; Sritanaudomchai,H; Masterson, K; Larson, J; Eaton,D; Sadler-Fredd,K; Battaglia, D; Lee,D; Wu,D; Jensen,J; Patton,P; Gokhale,S; Stouffer,R; Wolf,D; Mital

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

- ipov, S. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell*. 2013 Jun 6;153 (6):1228-1238
65. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131 (5): 861-872
66. Jiang J, Au M, Lu K, Eshpeter A, Korbitt G, et al. Generation of insulin-producing islet-like clusters from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007; 25(8):1940-1953.
67. Kirk K, Hao E, Lahmy R, Itkin-Ansari P Human embryonic stem cell derived islet progenitors mature inside an encapsulation device without evidence of increased biomass or cell escape. *Stem Cell Res* 2014; 12: 807-814.
68. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.
69. Calafiore R, Montanucci P, Basta. Stem cells for pancreatic  $\beta$ -cell replacement in diabetes mellitus: Actual perspectives. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 162-168.
70. Grompe M. Adult versus embryonic stem cells: It's still a tie. *Mol Ther* 2002; 6: 303-305.
71. Brignier AC, Gewirtz AM. Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (2 Suppl 2): 336-44.
72. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present and future. *Cell stem cell*. 2012 ;10 (6): 678-684.
73. Songtao S, Stan Gronthos S. Perivascular niche of postnatal senchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(4): 696-704.
74. Serna Cuéllar E, Santamaría Solís L. Protocolo de extracción y procesamiento de células madre adultas del tejido adiposo abdominal: coordenadas del cirujano plástico en la investigación traslacional. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2013; 39 (1): 44-50.
75. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2006; 29 (Supl. 2): 219-234.
76. Mirotsoy M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gneccchi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 50 (2): 280-289.
77. Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature*. 2008; 451(7181): 937-42.
78. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Rev. Cubana Med*. 2011; 50(4):338-340
79. Arce González MA, Hernández Moreno VJ, Peñate Gaspar AC. El aislamiento de células madre como servicio científico-técnico desde una perspectiva transdisciplinaria. *Medicentro Electrónica*. 2013;17(2):97-99

80. Libreros Piñeros L. El proceso salud enfermedad y la transdisciplinariedad. *Rev Cubana Salud Pública* 2012; 38(4): 622-628
81. Gimeno, M; Ho Hyon, S; Argibay, P. Terapia celular para el tratamiento de la diabetes: más allá de las células madre. *Medicina* 2011; 71: 267-273
82. Quesada, L; León C; Fernández, S; Nicolau, E. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *Medisasn* 2017;21 (5): 581
83. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. *Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation* 1974; 17: 331-340.
84. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9: 641-650.
85. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10711-10716.
86. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
87. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Deans RJ, Krause DS, Keating A; International Society for Cellular Therapy. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005; 7: 393-395.
88. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8: 315-317.
89. Wu H. MSCs could also transdifferentiate into other cell types including insulin-producing cells under certain circumstances. *Discov Med* 2014; 17: 139-143.
90. Anzalone R, Lo Iacono M, Loria T, Di Stefano A, Giannuzzi P, Farina F, La Rocca G. Wharton's jelly mesenchymal stem cells as candidates for beta cells regeneration: extending the differentiative and immunomodulatory benefits of adult mesenchymal stem cells for the treatment of type 1 diabetes. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 342-363.
91. da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2008; 26: 2287-2299.
92. Sheng H, Wang Y, Jin Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang L, Shen B, Yin S, Liu W, Cui L, Li N. A critical role of IFN $\gamma$  in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res* 2008; 18: 846-857.
93. Boissel L, Tuncer HH, Betancur M, Wolfberg A, Klingemann H. Umbilical cord mesenchymal stem cells increase expansion of cord blood natural killer cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1031-1038.



**TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?**

94. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, Hardikar AA. Mesenchymal stem cells. immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cytotherapy* 2009; 11: 377-391.
95. Marigo I, Dazzi F. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 593-602.
96. Bunnell BA, Betancourt AM, Sullivan DE. New concepts on the immune modulation mediated by mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2010; 1 (5): 4.
97. Kronsteiner B, Wolbank S, Peterbauer A, Hackl C, Redl H, van Griensven M, Gabriel C. Human mesenchymal stem cells from adipose tissue and amnion influence T-cells depending on stimulation method and presence of other immune cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2115- 2126.
98. Siegel G, Schäfer R, Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2009; 87: S45-49.
99. Meirelles LaS, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 419-427.
100. Lanzoni G, Oikawa T, Wang Y, Cui CB, Carpino G, Cardinale V, Gerber D, Gabriel M, Dominguez-Bendala J, Furth ME, Gaudio E, Alvaro D, Inverardi L, Reid LM. Concise review: clinical programs of stem cell therapies for liver and pancreas. *Stem Cells* 2013; 31: 2047-2060.
101. Dominguez-Bendala J, Lanzoni G, Inverardi L, Ricordi C. Concise review: mesenchymal stem cells for diabetes. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 59-63.
102. Bosi CA, Lanzoni G, Pugliese A. Clinical trials of mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 1 diabetes and systemic lupus erythematosus: is it time for larger studies? *CellR4* 2016; 4 (5): e2134.
103. Si Y, Zhao Y, Hao H, Liu J, Guo Y, Mu Y, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes*. 2012; 61 (6):1616–1625.
104. Hao H, Liu J, Shen J, Zhao Y, Liu H, Hou Q, et al. Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436 (3): 418–423.
105. Gao X, Song L, Shen K, Wang H, Qian M, Niu W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of islets from diabetic mice through paracrine actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 388 (1–2):41–50.
106. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (46):17438–17443.
107. Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and

- enhance wound healing. PLoS ONE. 2008; 3 (4): e1886.
108. Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved beta-cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes* 2015; 64: 587-592.
109. Cai J, Wu Z, Xu X, Liao L, Chen J, Huang L, Wu W, Luo F, Wu C, Pugliese A, Pileggi A, Ricordi C, Tan J. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. *Diabetes care* 2016; 39: 149-157.
110. Stephen J, Bravo EL, Colligan D, Fraser AR, Petrik J, Campbell JD. Mesenchymal stromal cells as multifunctional cellular therapeutics--a potential role for extracellular vesicles. *Transfus Apher Sci* 2016; 55: 62-69.
111. Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, Brieva S, Esteve C, Echevarria L, Froud T, Bernetti K, Cayetano SM, Velazquez O, Alejandro R, Ricordi C. Combined Treatment of Intrapancreatic Autologous Bone Marrow Stem Cells and Hyperbaric Oxygen in type 2 diabetes Mellitus. *Cell Transplant* 2008; 17(12):1295-304
112. Bhansali A, Upreti V, Khandelwal N, Marwaha N, Gupta V, Sachdeva N, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Dev.* 2009; 18 (10): 1407-1416.
113. Novoa JE, Medina MA, Gordillo F, Perez-Chaves F, Soto-Valdez M, et al. Diabetes mellitus and autologous bone marrow derived progenitor cell transplant (A-BMDPCT): Cooperative international, Uruguay-Mexico. *Ther Apher Dial.* 2009; 13: A4.
114. Viña RF, Camozzi L, Andrin O, Vrsalovic F, Saslavsky M, Saslavsky J, et al. First report from Argentina of first three years follow up of autologous stem cells implant in diabetes type 2. *Cytotherapy* 2009; 11:8-9.
115. Wang L, Zhao S, Mao H, Zhou L, Wang ZJ, Wang HX. Autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J* 2011; 124 (22): 3622-3628.
116. Hu J, Li C, Wang L, Zhang X, Zhang M, Gao H, et al. Long term effects of the implantation of autologous bone marrow mononuclear cells for type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2012; 59 (11): 1031–1039.
117. Bhansali A, Asokumar P, Walia R, Bhansali S, Gupta V, Jain A, et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebocontrolled study. *Cell Transplant.* 2014;23 (9): 1075–1085.
118. Wu Z et al. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion and hyperbaric oxygen therapy in type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized controlled clinical trial. *Cytotherapy.* 2014;16 (2): 258-65.
119. Skyler JS *et al.* Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

- tolerability pilot study. *Diabetes Care*. 2015; 38 (9): 1742-1749.
120. Wehbe T *et al*. Bone marrow derived stem cell therapy for type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Investig*. 2016; 3:87.
121. Bhansali, S., Dutta, P., Kumar, V., Yadav, M.K., Jain, A., Mudaliar, S., Bhansali, S., Sharma, R.R., Jha, V., Marwaha, N., et al. Efficacy of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell and Mononuclear Cell Transplantation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Comparative Study. *Stem Cells Dev*. 2017; 26(7):471-481.
122. Cho, J; D'Antuono, M; Glicksman, M; Wang, J; Jonklaas, J. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells* 2018;7 (4): 82-93.
123. Panepucci RA, Siufi JL, Silva WA, Proto-Siquiera R, Neder L, Orellana M, Rocha V, Covas DT, Zago MA. Comparison of gene expression of umbilical cord vein and bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2004; 22: 1263-1278.
124. Brunt K, Weisel RD, Li RK. Stem cells and regenerative medicine future perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90: 327-335
125. Domínguez-Bendala, J; Lanzoni, G; Inverardi, L; Ricordi, C. Concise review: mesenchymal stem cells for diabetes. *Stem Cells Transl Med*. 2012; 1(1):59-63
126. Noël D, Caton D, Roche S, Bony C, Lehmann S, Casteilla L, Jorgensen C, Cousin B. Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal-stromal cells despite similar differentiation potentials. *Exp Cell Res* 2008; 314: 1575-1584.
127. Burk J, Gittel C, Heller S, Pfeiffer B, Paebst F, Ahrberg AB, Brehm W. Gene expression of tendon markers in mesenchymal stromal cells derived from different sources. *BMC Res Notes* 2014; 7: 826.
128. El-Badawy A, El-Badri N. Clinical Efficacy of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(4): e0151938
129. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal* 2011; 9: 12
130. Pessina A, Eletti B, Croera C, Savalli N, Diodovich C, Gribaldo L. Pancreas developing markers expressed on human mononucleated umbilical cord blood cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323 (1): 315–322
131. Kadam SGV, Bhonde R. Generation of functional islets from human umbilical cord and placenta derived mesenchymal stem cells. *Methods Mol Biol*. 2012; 879: 291-313
132. Kadam SSBM-A. Islet neogenesis from the constitutively nestin expressing human umbilical cord matrix derived mesenchymal stem cells. *Islets*. 2010; 2 (2): 112–120

133. Jiang R *et al.* Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med.* 2011;5 (1): 94-100
- Q. Tong, L. Duan, Z. Xu, H. Wang, X. Wang, Z. Li, W. Zhang, H. Zheng. Improved insulin secretion following intrapancreatic UCB transplantation in patients with T2DM. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: E1501-E1504
134. Liu X, Zheng P, Wang X, Dai G, Cheng H, Zhang Z, et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther.* 2014; 5 (2): 57.
134. Kong D *et al.* Umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion ameliorated hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab.* 2014; 60 (12):1969-1976.
136. Hu JWY *et al.* Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2016;12(3): 1857-1866.
137. Uzbas E, May ID, Parisi AM, et al. Molecular physiognomies and applications of adipose-derived stem cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2015; 2: 298–308
138. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, et al. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2006; 24:150–154.
139. Peinado JR, Pardo M, de la Rosa O, et al. Proteomic characterization of adipose tissue constituents, a necessary step for understanding adipose tissue complexity. *Proteomics.* 2012; 12: 607-620
140. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548–56.
141. Badimon, L; Oñate, B; Vilahur, B. Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68 (7): 599–611.
142. Rodbell M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem.* 1964; 239: 375–380.
143. Katz AJ, Lull R, Hedrick MH, et al. Emerging approaches to the tissue engineering of fat. *Clin Plast Surg.* 1999; 26: 587-603.
144. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228
145. Lindroos B, Suuronen R, Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev.* 2011; 7: 269–291
146. Sheykhasan M, Qomi RT, Ghiasi M. Fibrin Scaffolds Designing in order to Human Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Differentiation to Chondrocytes in the Presence of TGF- $\beta$ 3. *Int J Stem Cells* 2015; 8: 219-227
147. Lin K, Matsubara Y, Masuda Y, et al. Characterization of adipose tissue-derived cells isolated with the Celution system. *Cytotherapy.* 2008; 10: 417–426

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?**

148. Bear PC, Kuci S, Krause M, et al. Comprehensive phenotype characterization of human adipose-derived stromal/stem cells and their subsets by a high throughput technology. *Stem Cells Dev.* 2013; 22: 330–339
149. Kim YJ, Jeong JH. Clinical application of adipose stem cells in plastic surgery. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: 462-467
150. Baer PC, Geiger H. adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int.* 2012; 2012: 812693.
151. Olkowska-Truchanowicz J. Isolation and characterization of adipose tissue-derived stem cells. *Postepy Biol Komorki.* 2008; 35: 517–526.
152. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284: 143–147
153. Narbona, F; Vaquero, J; Fernández, M. Concentración de células mononucleares como predictor de la población de células madre mesenquimales en aspirado de médula ósea. Estudio comparativo entre cresta ilíaca, metáfisis distal de fémur y metáfisis proximal de tibia. *Trauma Fund Mapfre.* 2012; 23 (2): 91-96
154. Bajek , A; Gurtowska , N; Olkowska , J; Kazmierski , L; Maj , M; y Drewa, T. Adipose-Derived Stem Cells as a Tool in Cell-Based Therapies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016; 64 (6): 443-454.
155. Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 567-578.
156. Dahl JA, Duggal S, Coulston N, et al. Genetic and epigenetic instability of human bone marrow mesenchymal stem cells expanded in autologous serum or fetal bovine serum. *Int J Dev Biol.* 2008; 52: 1033–1042.
157. Neri S, Bourin P, Peyrafitte JA, et al. Human Adipose Stromal Cells (ASC) for the Regeneration of Injured Cartilage Display Genetic Stability after in vitro culture expansion. *PLoS One.* 2013; 8: e77895.
158. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 4279-4295
159. Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 567-578.
160. Mizuno H. Adipose-derived stem cells for tissue repair and regeneration: ten years of research and a literature review. *J Nippon Med Sch.* 2009; 76:56–66
161. Colazzo F, Chester AH, Taylor PM, et al. Induction of mesenchymal to endothelial transformation of adipose-derived stem cells. *J Heart Valve Dis.* 2010; 19: 736–744.
162. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or

- adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24: 1294-163
163. Jeon YJ, Kim J, Cho JH, Chung HM, Chae JI. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, placenta, and adipose tissue as sources of cell therapy. *J Cell Biochem* 2016; 117: 1112-1125
164. Le, P., Pham, P., Vu, N., Dang, L., & Phan, N. Expanded autologous adipose derived stem cell transplantation for type 2 diabetes mellitus. A preliminary report of 3 cases and review of literature. *Biomedical Research and Therapy* 2016; 3 (12): 1034-1044
165. P.D. Nguyen, T.D. Tran, H.T. Nguyen, H.T. Vu, P.T. Le, N.L. Phan, N.B. Vu, N.K. Phan, P. Van Pham. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5:1-9
166. P. Van Pham, N.B. Vu, N.L.-C. Phan, D.M. Le, N.C. Truong, N.H. Truong, K.H.-T. Bui, N.K. Phan. Good manufacturing practice-compliant isolation and culture of human adipose derived stem cells. *Biomedical Research and Therapy.* 2014; 1: 133-141
167. Antuna-Puente, B; Feve, B; Fellahi, S; Bastars, J. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34 (1): 2-11
168. H. Sell, C. Habich, J. Eckel. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology.* 2012; 8: 709-716.
169. P. Bhargava, C.-H. Lee. Role and function of macrophages in the metabolic syndrome. *Biochemical Journal.* 2012; 442: 253-262
170. N. Kamei, K. Tobe, R. Suzuki, M. Ohsugi, T. Watanabe, N. Kubota, N. Ohtsuka-Kowatari, K. Kumagai, K. Sakamoto, M. Kobayashi. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry.* 2006; 281: 26602-26614
171. H. Kanda, S. Tateya, Y. Tamori, K. Kotani, K.-i. Hiasa, R. Kitazawa, S. Kitazawa, H. Miyachi, S. Maeda, K. Egashira. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of clinical investigation.* 2006; 116: 1494-1505
172. D. Patsouris, P.-P. Li, D. Thapar, J. Chapman, J.M. Olefsky, J.G. Neels. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell metabolism.* 2008; 8: 301-309.
173. S. Devaraj, M.R. Dasu, I. Jialal. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. *Expert review of endocrinology & metabolism.* 2010; 5: 19-28
174. A. Rajwani, R. Cubbon, S. Wheatcroft. Cell-specific insulin resistance: implications for atherosclerosis. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2012; 28: 627-634
175. J. Liu, A. Divoux, J. Sun, J. Zhang, K. Clément, J.N. Glickman, G.K. Sukhova, P.J. Wolters, J. Du, C.Z. Gorgun. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO: ¿UN PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2?

- reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nature medicine*. 2009; 15: 940-945.
176. D. Wu, A.B. Molofsky, H.-E. Liang, R.R. Ricardo-Gonzalez, H.A. Jouihan, J.K. Bando, A. Chawla, R.M. Locksley. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011; 332: 243-247.
177. S. Talukdar, G. Bandyopadhyay, D. Li, J. Xu, J. McNelis, M. Lu, P. Li, Q. Yan, Y. Zhu, J. Ofrecio. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature medicine*. 2012; 18: 1407-1412
178. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 241–248.
179. D.A. Winer, S. Winer, L. Shen, P.P. Wadia, J. Yantha, G. Paltser, H. Tsui, P. Wu, M.G. Davidson, M.N. Alonso. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nature medicine*. 2011; 17: 610-617
180. J. DeFuria, A.C. Belkina, M. Jagannathan-Bogdan, J. Snyder-Cappione, J.D. Carr, Y.R. Nersesova, D. Markham, K.J. Strissel, A.A. Watkins, M. Zhu. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110: 5133-5138.
181. C. Musilli, S. Paccosi, L. Pala, G. Gerlini, F. Ledda, A. Mugelli, C.M. Rotella, A. Parenti. Characterization of circulating and monocyte-derived dendritic cells in obese and diabetic patients. *Molecular immunology*. 2011; 49: 234-238.
182. A.U. Engela, M.J. Hoogduijn, K. Boer, N.H. Litjens, M.G. Betjes, W. Weimar, C.C. Baan. Human adipose-tissue derived mesenchymal stem cells induce functional de-novo regulatory T cells with methylated FOXP3 gene DNA. *Clin Exp Immunol*. 2013; 173: 343-354.
183. M. Franquesa, F.K. Mensah, R. Huizinga, T. Strini, L. Boon, E. Lombardo, O. DelaRosa, J.D. Laman, J.M. Grinyo, W. Weimar. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells. *Stem Cells*. 2015; 33: 880-891.
184. K.S. Cho, H.J. Roh. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells in airway allergic diseases. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010; 5: 111-115.
185. Álvarez-Viejo M, Menéndez-Menéndez Y, Otero-Hernández J. CD271 as a marker to identify mesenchymal stem cells from diverse sources before culture. *World J Stem Cells* 2015; 7: 470-476
186. Strioga M, Viswanathan S, Darinkas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus

- bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 2724-2752
187. Sheykhhasan M, Qomi RT, Kalhor N, Mehdizadeh M, Ghiasi M. Evaluation of the ability of natural and synthetic scaffolds in providing an appropriate environment for growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Indian J Orthop* 2015; 49: 561-568
188. Gimble JM, Bunnell BA, Guilak F. Human adipose-derived cells: an update on the transition to clinical translation. *Regen Med*. 2012; 7:225–235
189. Patel SA, Sherman X, Munoz J, et al. Immunological properties of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Arch Immunol Ther Exp*. 2008; 56:1–8.
190. Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy* 2016; 2: 3-20
191. Sadat S, Gehmert S, Song YH, et al. The cardioprotective effect of mesenchymal stem cells is mediated by IGF-I and VEGF. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 363: 674–679
192. Gir P, Oni G, Brown SA, et al. Human adipose stem cells: current clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129:1277–1290.
193. Sterodimas A, de Faria J, Nicaretta B, et al. Tissue engineering with adipose-derived stem cells (ADSCs): current and future applications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63:1886–1892
194. Cao Y, Sun Z, Liao L, et al. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 332:370–379
195. Baptista LS, Silva KR, Borojevic R. Obesity and weight loss could alter the properties of adipose stem cells? *World J Stem Cells*. 2015; 7:165–173
196. ClínicaTials.gov [Internet] [Citado 20 abril 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
197. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69: 170-179
198. Tabatabaei R; Sheykhhasan, M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: A review. *World J Stem Cells* 2017 August 26; 9(8): 107-117

**CORRESPONDENCIA:** Elizabeth Hernández.  
Dirección: Servicio de Anestesiología. Hospital “Dr. Domingo Guzmán Lander”. Las Garzas, Edo. Anzoátegui, Venezuela. Teléfono: (0414) 8240646.  
Dirección de correo electrónico: lytisantana@gmail.com.