



(1) Ana Megía Colet, (2) Sonia Fernández Veledo, (3) Francisco Algaba Chueca

(1) Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona (Tarragona)

(1,2,3) Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili (Tarragona)

(1,2,3) CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas- Instituto de Salud Carlos III (Madrid)

(1,2,3) Universitat Rovira i Virgili (Tarragona)



**La diabetes gestacional altera la función de las células precursoras fetales y aumenta la predisposición a desarrollar enfermedades metabólicas durante la vida adulta**

**L**a diabetes mellitus gestacional es una intolerancia a la glucosa que suele resolverse tras el parto y que afecta entre el 6-15% de todos los embarazos, dependiendo de la población [1]. Esta condición se ha relacionado ampliamente con un mayor riesgo de sufrir complicaciones obstétricas y perinatales, entre las que encontramos la preeclampsia, la macrosomía fetal (fetos grandes) y la hipoglucemia neonatal, entre otras. A largo plazo, la diabetes gestacional puede aumentar el riesgo para el bebé de sufrir sobrepeso y obesidad, diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares precoces a lo largo de su vida adulta [2,3]. De hecho, diversos estudios poblacionales sugieren que los hijos de madres con diabetes durante el embarazo pueden presentar hasta el doble de posibilidades de tener sobrepeso y entre 4 y 8 veces más de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a lo largo de su vida [4].

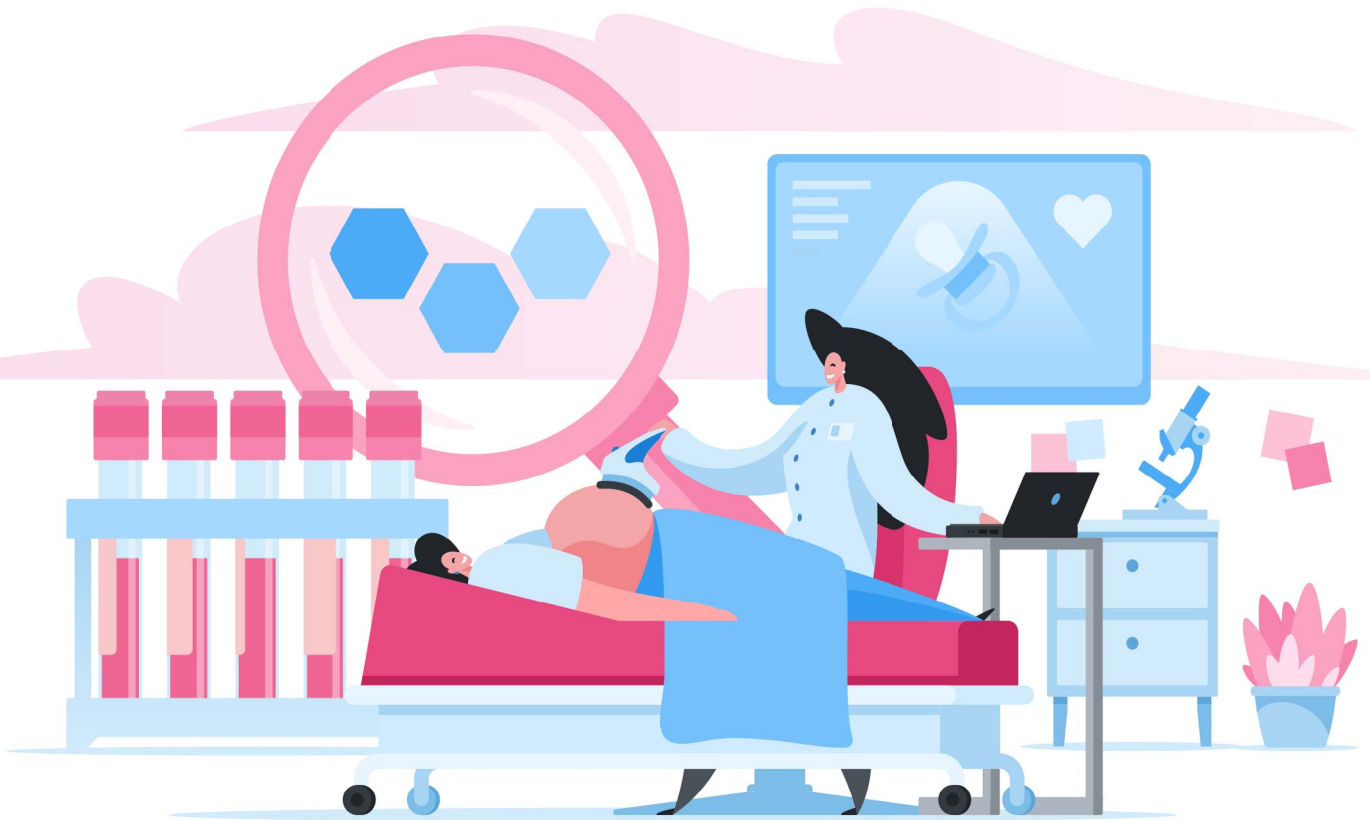
La placenta es el órgano responsable de proporcionar oxígeno y nutrientes al feto a través de la sangre materna pero también posee importantes funciones endocrinas, inmunológicas y vasculares [5,6]. La placenta constituye una frontera entre la madre y el feto, por lo que su correcto funcionamiento es vital para el crecimiento y desarrollo del feto, así como para adaptarse al estado metabólico de la madre [6]. Es bien conocido que en las gestaciones complicadas con diabetes gestacional, y sobre todo en aquellas embarazadas con un mal control metabólico de la enfermedad, la placenta sufre una serie de cambios morfológicos y funcionales que pueden comprometer el desarrollo del feto, entre los que se incluye un aumento de la inflamación tanto a nivel local como sistémico [6]. Identificar cómo la diabetes gestacional afecta a la funcionalidad de la placenta es clave para avanzar en la comprensión de esta enfermedad y en cómo ésta puede afectar al desarrollo del feto y su salud en la vida adulta.

En la placenta residen múltiples tipos celulares de origen fetal encargados de que todos los procesos biológicos funcionen correctamente. Uno de los más impor-

tantes son las células madre mesenquimales amnióticas, (AMSCs, por sus siglas en inglés aminotic-derived mesenchymal stem cells), células precursoras que pueden dar lugar a diferentes tipos celulares y que además tienen un papel importante en la función inmunológica de la placenta [7]. Varios estudios han demostrado que la diabetes gestacional altera las funciones de las células madre presentes en cordón umbilical [8,9]. De manera similar, nuestro grupo de investigación ha trabajado con la hipótesis de que las alteraciones en la placenta causadas por la diabetes gestacional podrían afectar a las AMSCs que residen en ella. En este caso, y dado el papel fundamental de la placenta en el desarrollo del feto, esto podría jugar un papel clave en la etiología de las enfermedades metabólicas que pueden presentar los hijos de madres con diabetes gestacional.

Para determinar si la diabetes gestacional podría dejar huella en las AMSCs y si esto podría estar relacionado con resultados adversos en la descendencia, se reclutaron un total de 18 mujeres entre los servicios de Endocrinología y Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII: 9 con diabetes gestacional y 9 con tolerancia normal a la glucosa como controles. Se registraron »

**ES BIEN CONOCIDO QUE EN LAS GESTACIONES COMPLICADAS CON DIABETES GESTACIONAL, Y SOBRE TODO EN AQUELLAS EMBARAZADAS CON UN MAL CONTROL METABÓLICO DE LA ENFERMEDAD, LA PLACENTA SUFRE UNA SERIE DE CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y FUNCIONALES QUE PUEDEN COMPROMETER EL DESARROLLO DEL FETO, ENTRE LOS QUE SE INCLUYE UN AUMENTO DE LA INFLAMACIÓN TANTO A NIVEL LOCAL COMO SISTÉMICO**



» datos clínicos y antropométricos tanto de la madre como del recién nacido, se obtuvieron muestras de sangre materna periparto y de cordón umbilical, y se recogió la placenta en condiciones de esterilidad. Tras aislar las AMSCs, se analizaron sus características biológicas y funcionales.

Los resultados obtenidos demostraron que las AMSCs de mujeres con diabetes gestacional tienen comprometida su función como células precursoras. Así, observamos que proliferan menos que las células que proceden de mujeres sanas y que no se diferencian correctamente a algunos tipos celulares (por ejemplo, a osteocitos, células del tejido óseo). Además, determinamos que estas células presentan una mayor capacidad para invadir otros tejidos y un perfil más inflamatorio, destacando la sobreexpresión de genes pro-inflamatorios como el TNF-alpha y MCP-1, los cuales se han asociado en diversos estudios con el desarro-

llo de resistencia a la insulina, obesidad, diabetes tipo 2 y aterosclerosis [10]. Acorde con estos resultados, nuestros hallazgos también demuestran que las AMSCs provenientes de mujeres con diabetes gestacional tienen una mayor capacidad de quimiotaxis, es decir, de reclutamiento de células inmunológicas y, por tanto, de favorecer una reacción inflamatoria. Estos hallazgos indican que la diabetes gestacional altera también las propiedades inmunológicas de las AMSCs, lo que podría estar directamente relacionado con las lesiones inflamatorias descritas en la placenta durante el transcurso de la enfermedad.

Finalmente, investigamos si existía alguna relación entre los parámetros clínicos maternos y las características de las células madre. Además, analizamos si el funcionamiento de estas últimas podría estar asociado con el peso, la cantidad de grasa y la sensibilidad a la insulina en los niños.

Confirmando nuestra hipótesis inicial, observamos que parámetros maternos como el índice de masa corporal previo al embarazo, el nivel de resistencia a la insulina (índice HOMA-IR) o los valores del test de tolerancia a la glucosa se correlacionaron con los parámetros inflamatorios de las células madre. Respecto a la descendencia, también detectamos que ciertas moléculas inflamatorias como el MCP-1 se asociaban con los niveles de insulina y triglicéridos así como con el índice HOMA-IR en sangre de cordón umbilical. Al analizar los grupos separadamente, cabe destacar que estas asociaciones fueron especialmente fuertes y significativas en las mujeres y fetos del grupo con diabetes gestacional.

En su conjunto, estos datos nos indican que el estado metabólico de la madre durante el embarazo determina las características biológicas de las células precursoras fetales, las cuales guardan relación directa a su vez con las características metabólicas del niño, pudiendo aumentar la susceptibilidad para desarrollar enfermedades metabólicas durante el desarrollo de su vida adulta.

## EL ESTADO METABÓLICO DE LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO DETERMINA LAS CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS PRECURSORAS FETALES, LAS CUALES GUARDAN RELACIÓN DIRECTA A SU VEZ CON LAS CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS DEL NIÑO, PUDIENDO AUMENTAR LA SUSCEPTIBILIDAD PARA DESARROLLAR ENFERMEDADES METABÓLICAS DURANTE EL DESARROLLO DE SU VIDA ADULTA

Sobre la base de estos hallazgos, proponemos que las AMSCs podrían constituir una herramienta para estudiar las células del feto de manera indirecta, abriendo la posibilidad a investigaciones más predictivas y/o diagnósticas de la diabetes gestacional. Aun así, se requieren estudios adicionales para terminar de comprender las posibles implicaciones de las alteraciones en las células madre sobre el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas para el bebé. **D**

### ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Algaba-Chueca F, Maymó-Masip E, Ejarque M, et al. Gestational diabetes impacts fetal precursor cell responses with potential consequences for offspring. *STEM CELLS Transl Med.* 2019;1–13. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0242>

### BIBLIOGRAFÍA

- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* 2019;(5:47).
- Mitanez D, Zydorczyk C, Siddeek B, et al. The offspring of the diabetic mother – Short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:256–269.
- Hanson MA, Gluckman PD. Early Developmental Conditioning of Later Health and Disease: Physiology or Pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;94:1027–1076.
- Lauenborg J, Mathiesen ER, Pedersen O, et al. High Prevalence of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes in Adult Offspring of Women With Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes: The role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:340–346.
- Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of Placental Nutrient Transport – A Review. *Placenta* 2007;28:763–774.
- Gauster M, Desoye G, Tötsch M, et al. The Placenta and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:16–23.
- Parolini O, Caruso M. Review: Preclinical studies on placenta-derived cells and amniotic membrane: An update. *Placenta* 2011;32:S186–S195.
- Wajid N, Naseem R, Anwar SS, et al. The effect of gestational diabetes on proliferation capacity and viability of human umbilical cord-derived stromal cells. *Cell Tissue Bank* 2015;16:389–397.
- Amrithraj AI, Kodali A, Nguyen L, et al. Gestational Diabetes Alters Functions in Offspring's Umbilical Cord Cells With Implications for Cardiovascular Health. *Endocrinology* 2017;158:2102–2112.
- de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008;582:97–105.