



FACULTAD
DE MEDICINA



Trabajo de Fin de Grado Nutrición Humana y Dietética

CÉLULAS MADRE Y SU POTENCIAL TERAPÉUTICO EN LA DIABETES

Presentado por **MARÍA FRAILE ARICHA**

Dirigido por:

Dra. Verónica García Díaz

Curso Académico 2024/2025

FACULTAD DE MEDICINA

Valladolid, 2025

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dedicar unas palabras de agradecimiento a todas las personas que, de una forma u otra, han contribuido al desarrollo de este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora ,Verónica García Díaz, por su dedicación, paciencia y por haberme guiado en todo este proceso. Su apoyo ha sido esencial para la realización de este trabajo.

A mis padres, por haber sido siempre mi pilar fundamental. Gracias por su apoyo constante en todas las etapas de mi vida, tanto personales como académicas, por estar presentes en cada paso, en cada caída y en cada logro. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba de mí misma. Este logro no es solo mío, es también fruto de todos los sacrificios, renuncias y esfuerzos que habéis tenido que hacer para darme las oportunidades que a día de hoy tengo.

A mi madre, por ser un ejemplo de profesionalidad, inteligencia y vocación. Has sido y sigues siendo mi modelo a seguir, la inspiración de la persona en la que quiero convertirme profesionalmente en el futuro. A mi padre, por animarme siempre a estudiar y motivarme a hacer un grado universitario, algo que tú no pudiste realizar. Sé que no tuviste la oportunidad de estudiar magisterio, pero estoy segura de que hubieras sido el mejor, porque cada lección que me has dado en la vida ha sido decisiva.

Al resto de mi familia, porque han actuado como unos segundos padres. Gracias por estar siempre, por alegrarse en cada pequeño y gran éxito. A mis abuelos, gracias por ese amor tan puro e insustituible, por cuidarme todos los días de mi vida y por cada velita encendida que estoy convencida de que han hecho este camino mucho más llevadero.

A mis amigas, esas que la vida puso en mi camino cuatro años atrás y que han hecho que Valladolid se convierta en mi segunda casa. Gracias por soportarme en mis días buenos y, sobre todo, en los no tan buenos. Estos años han supuesto el cierre de capítulos importantes y el inicio de otros nuevos que hemos tenido la oportunidad de compartir. Hemos atravesado dudas, aprendizajes y esfuerzos constantes que nos han traído hasta aquí y por eso estoy orgullosa de mí, pero, sobre todo de vosotras porque sé que os estáis convirtiendo en las personas con las que soñabais ser hace unos años.

A esas personas que han estado siempre a mi lado, gracias por ser apoyo incluso en el silencio y por estar presentes sin necesidad de palabras. Gracias por ser alegría en los días sencillos y también en los que no lo han sido tanto. Me siento muy afortunada de haberos visto crecer y de veros llegar a ser quienes sois hoy .

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Definición Diabetes Mellitus.....	1
1.2. Insulina como hormona, estructura, producción y funcionamiento.....	1
1.3. Clasificación Diabetes Mellitus.....	2
1.3.1. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1).....	2
1.3.2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2).....	2
1.3.3. Diabetes Gestacional.....	4
1.3.4. Diabetes Monogénica (MODY).....	4
1.4. Diagnóstico de la Diabetes.....	4
1.5. Síntomas propios de la Diabetes.....	5
1.6. Complicaciones propias de la Diabetes Mellitus.....	6
1.7. Nutrición Específica para pacientes diabéticos.....	7
1.7.1. Requerimientos energéticos y pérdida de peso.....	7
1.7.2. Distribución de macronutrientes.....	7
1.7.3. Conteo de carbohidratos.....	7
1.8. Definición Células Madre.....	8
1.9. Clasificación Células Madre.....	9
1.10. Terapias avanzadas en la Diabetes Mellitus.....	10
2. Objetivos.....	12
3. Metodología.....	13
4. Resultados.....	15
4.1. Terapia celular.....	15
4.1.1. Terapia con células madre pluripotentes.....	15
4.1.2. Terapia con células madre mesenquimales.....	17
4.2. Perspectivas futuras.....	24
5. Discusión.....	25
6. Conclusiones.....	27
7. Bibliografía.....	28

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Diferencias clave entre diabetes tipo 1 y 2	3
Tabla 2. Rangos de A1C para diagnóstico de diabetes y prediabetes.....	4
Tabla 3. Rangos de glucosa plasmática en ayunas para diagnóstico de diabetes.....	5
Tabla 4. Valores de la prueba de tolerancia a la glucosa para diagnóstico de diabetes....	5
Tabla 5. Criterios de Inclusión y Exclusión Metodológico.....	13

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de insulina y su secuencia de aminoácidos.....	1
Figura 2. Clasificación de células madre.....	9
Figura 3. Proceso de diferenciación de hESC e iPSC hasta células β maduras con los marcadores que se van adquiriendo en cada etapa.....	17

ABREVIATURAS

- ADA: Asociación Americana de Diabetes
- ADMSC: Células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo
- ANG1: Angiopoyetina 1
- BM-MSC: Células madre mesenquimales derivadas de médula ósea.
- CAD: Cetoacidosis diabética
- CM: Células madre
- CMA: Células madre adultas
- DM: Diabetes Mellitus
- DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1
- DMG: Diabetes Mellitus gestacional
- EFG-vascular: Epidermal Growth Factor
- Exos-MSC: Exosomas derivados de las células madre mesenquimales
- FPG: Glucosa plasmática en ayunas
- GAD: Enzima glutamato descarboxilasa
- GCK: Glucoquinasa
- GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- hESC: Células madre embrionarias
- HNF1a: Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha
- HNF4A: Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha
- IDO: Indoleamina 2,3-dioxigenasa
- IL-4: Interleucina 4
- IL-7: Interleucina 7
- IL-10: Interleucina 10
- IPC: Células productoras de insulina
- iPSC: Células madre pluripotentes inducidas
- IP: Administración por vía intrapancreática
- IR: Resistencia a la insulina
- IV: Administración por vía intravenosa
- LADA: Diabetes autoinmune latente del adulto
- M1: Macrófago tipo 1
- M2: Macrófago tipo 2
- MODY: Diabetes Mellitus monogénica
- MSC: Células madre mesenquimales
- OGTT: Tolerancia oral a la glucosa
- PGE-2 : Prostaglandina E2
- TFG-B1: Factor de crecimiento transformante beta 1
- TGF-B: Transforming Growth Factor Beta
- TSG-6: Gen 6 estimulado por el factor de necrosis tumoral
- UC-MSC: Células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical
- VE: Vesícula extracelular
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
- WJ-MSC: Células madre mesenquimales derivadas de la Gelatina de Wharton

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino-metabólica caracterizada por una hiperglucemia crónica debida a un defecto en la secreción de insulina, en la acción de esta o a ambas.

Estilos de vida sedentarios, dietas hipercalóricas con predominio de grasas saturadas y azúcares y otros factores genéticos, han llevado a un aumento constante de la prevalencia de diabetes mellitus en los últimos años, lo que ha hecho que sea objeto de continuo estudio.

Los tratamientos actuales como la insulino terapia, el trasplante de páncreas y el de islotes pancreáticos siguen siendo deficientes debido a que por un lado la insulina exógena no actúa de manera similar a la insulina secretada por las células beta pancreáticas y, por otro lado, la escasez de donantes, las complicaciones postoperatorias, y la necesidad de inmunosupresión limitan la aplicación de dichos trasplantes.

Todo ello ha impulsado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, como las basadas en células madre. En este campo se han considerado distintos tipos celulares como células madre pluripotentes, pluripotentes inducidas y sobre todo las mesenquimales están siendo las más estudiadas debido a que presentan menos efectos secundarios.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Insulina, Células madre

ABSTRACT

Diabetes mellitus is an endocrine-metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia due to a defect in insulin secretion, insulin action, or both.

Sedentary lifestyles, hypercaloric diets rich in saturated fats and sugars, and other genetic factors have led to a constant increase in the prevalence of diabetes mellitus in recent years, making it the subject of continuous study.

Current treatments, such as insulin therapy, pancreas transplantation, and pancreatic islet transplantation, remain insufficient. On one hand, exogenous insulin does not act in the same way as insulin secreted by pancreatic beta cells; on the other hand, the shortage of donors, postoperative complications, and the need for immunosuppression limit the use of such transplants.

All this has driven the search for new therapeutic options, such as those based on stem cells. In this field, different cell types have been considered, such as pluripotent stem cells, induced pluripotent stem cells, and above all, mesenchymal stem cells, which are the most studied due to their lower incidence of side effects.

Keywords: Diabetes Mellitus, Insulin, Stem Cells

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es un tipo de patología endocrino-metabólica (1) que se caracteriza por una hiperglucemia crónica (2) (es decir, niveles elevados de glucosa en sangre) (3) debida a un defecto en la secreción de insulina, un defecto en la acción de esta, o a ambas (2).

La insulina es la hormona que se produce en el páncreas en respuesta a un aumento de la concentración de glucosa en sangre. Este aumento es producido como resultado de la digestión y posterior absorción de los azúcares presentes en la comida. La insulina genera el movimiento de la glucosa sanguínea hacia las células del organismo. Si no hay insulina, o si las células no reconocen adecuadamente la presencia de dicha hormona, la glucosa no puede entrar en ellas. Como consecuencia de esto, se produce una acumulación de azúcar en el torrente sanguíneo y la incapacidad de las células de utilizar esta fuente de energía. (1)

1.2 INSULINA COMO HORMONA, ESTRUCTURA, PRODUCCIÓN Y FUNCIONAMIENTO.

La insulina es una hormona polipeptídica de 51 aminoácidos, secretada por las células β de los islotes de Langerhans, la cual consta de dos cadenas polipeptídicas designadas A y B conectadas por enlaces disulfuro (4). Se muestra en la Figura 1.

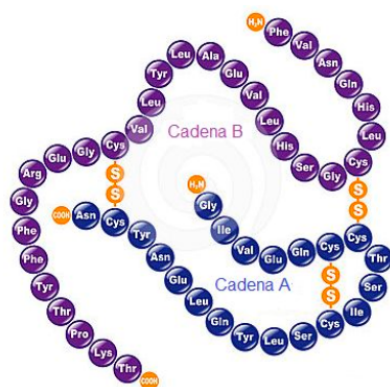


Figura 1: Estructura insulina y su secuencia de aminoácidos. En azul se representa la cadena A (21 aminoácidos) y en violeta, la cadena B (30 aminoácidos). En naranja se representa los grupos amino, carboxilo y los enlaces disulfuro entre la cadena A y B.

Su principal función es incrementar el paso de glucosa desde la sangre a los tejidos muscular y adiposo, y la reducción de la producción hepática de glucosa, lo que en su conjunto, se traduce en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la prevención de la diabetes mellitus. (4)

En sujetos sanos, la liberación de la insulina está exactamente controlada para alcanzar las demandas metabólicas; cuando las células β detectan los cambios en la glucemia liberan la cantidad exacta de insulina. Para detectar el estado nutricional, las células β

están agrupadas en islotes, los cuales están conectados estratégicamente con los vasos sanguíneos. Los capilares permiten un contacto estrecho de las células β con los nutrientes presentes en la sangre, lo que facilita que la insulina secretada alcance la circulación. Además de la glucosa, la secreción de insulina puede estar regulada por algunos aminoácidos y ácidos grasos. (5)

1.3 CLASIFICACIÓN DIABETES MELLITUS

La mayoría de los pacientes diabéticos, los podemos encasillar en dos tipos de diabetes (DM-1 y DM-2). Sin embargo, es importante estudiar la clasificación de las distintas formas de diabetes porque va a ser determinante en el tratamiento de la enfermedad.

1.3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)

La DM-1 se produce por la destrucción de las células β pancreáticas que afecta al 5-10% de casos de DM a nivel mundial. Esta puede estar mediada por autoanticuerpos (DM-1 tipo “a” o autoinmune) o sin encontrarse una causa autoinmune subyacente (DM-1 tipo “b” o idiopática). En este grupo también se encuentra la diabetes autoinmune latente del adulto.

- **Tipo 1a (Autoinmune):** Es la forma más frecuente de la DM en la infancia y la adolescencia, representando un 85-90% de las DM-1 (6). Es un tipo de diabetes en la que el sistema inmunitario trata por error a las células β pancreáticas como invasores extraños y las destruye. Como el páncreas no puede producir insulina o la produce en poca cantidad es necesario administrar insulina de forma exógena para vivir. (7) Dentro de los anticuerpos que podemos encontrar están los que actúan contra el enzima glutamato descarboxilasa (GAD), contra la insulina, contra la tirosina fosfatasa y contra el transportador de Zinc. Una vez presentes los anticuerpos, la evolución a la hiperglucemia es variable, siendo más rápida la destrucción de la célula β pancreática en niños y jóvenes que en adultos. (6)
- **Tipo 1b (Idiopática):** Es la forma de DM-1 en la que los pacientes presentan insulinopenia sin autoanticuerpos detectables ni otra causa a la que vincular la destrucción de las células β pancreáticas. (6)
- **Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA):** Es una enfermedad autoinmune que comienza en la edad adulta y no requiere de insulina para el control glucémico, al menos durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico. LADA comparte características genéticas, inmunológicas y metabólicas con la DM-1 y la DM-2, por eso, algunas veces se denomina DM tipo 1.5, pero a menudo se diagnostica erróneamente como diabetes tipo 2 (DM-2). (8)

1.3.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM-2)

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina y una disminución progresiva en su producción. Representa aproximadamente el 90 % de todos los casos de diabetes a nivel mundial. En sus primeras etapas, el cuerpo compensa la resistencia a la insulina aumentando su producción, pero con el tiempo, esta capacidad se ve reducida, lo que provoca hiperglucemia crónica.

La prevalencia de la DM2 está directamente relacionada con el aumento de la obesidad, el sedentarismo y las dietas hipercalóricas. Aunque históricamente se ha considerado una enfermedad de adultos mayores de 45 años, en la actualidad se diagnostica con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes debido a cambios en los hábitos de vida. Además, la acumulación de grasa abdominal es un factor común en pacientes sin diagnóstico previo de obesidad.

Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares, edad avanzada, sobrepeso u obesidad, alimentación inadecuada, sedentarismo y tabaquismo. También existen predisposiciones genéticas y étnicas, con mayor incidencia en afroamericanos, latinos, indígenas americanos y asiáticos.

A diferencia de la diabetes tipo 1, la DM2 tiene un inicio más progresivo, lo que puede llevar a un infradiagnóstico. Aunque su manifestación típica no suele incluir cetoacidosis diabética, en algunos casos puede presentarse de esta forma. (6), (9).

Tabla 1: Diferencias clave entre diabetes tipo 1 y tipo 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Causa	Enfermedad autoinmune que destruye células beta del páncreas	Resistencia a la insulina y/o deficiencia en su producción.
Edad de presentación	Más frecuente <30 años	Más frecuentemente >30 años
Síntomas	Aparición rápida de poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicada, fatiga	Aparición gradual, como poliuria, polidipsia, visión borrosa.
Prevalencia	5-10%	90%
Obesidad asociada	Infrecuente	Muy frecuente
Tendencia a la cetoacidosis con necesidad de insulina para su control	Sí	No
Concentraciones plasmáticas de insulina endógena	Muy baja, hasta indetectable	Variable; puede ser baja, normal o elevada de acuerdo con el grado de resistencia a la insulina y con el defecto en la secreción de insulina
Concordancia entre gemelos	<50%	>90%
Asociada con antígenos HLA-D específicos	Sí	No
Autoanticuerpos contra el páncreas en el momento del diagnóstico	Sí, pero pueden estar ausentes	No
Anatomía patológica de los islotes	Insulitis, pérdida selectiva de la mayor parte de las células beta	Islotes más pequeños de aspecto normal; frecuente depósito de amiloide
Susceptibilidad a presentar complicaciones de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad coronaria)	Sí	Sí
La hiperglucemia responde a hipoglucemiantes diferentes de la insulina	No	Sí, al principio en muchos pacientes

Fuente: Manual MSD. Diabetes mellitus (DM). En: Manual MSD, versión para profesionales [Internet]. [citado 9 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm>

1.3.3 DIABETES GESTACIONAL

Es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo (12) y se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece en esta etapa (10). Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, en parte debido a un aumento en las tasas de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, así como a la edad materna avanzada (12).

La diabetes mellitus gestacional (DMG) está asociada con un aumento de la morbilidad fetomaterna (10) y representa tanto riesgos para la madre como para el feto (11). Entre las complicaciones maternas y perinatales más frecuentes se incluyen macrosomía, complicaciones neonatales y consecuencias a largo plazo tanto en la salud de la madre como en la del niño. (11)

1.3.4 DIABETES MONOGENICA (MODY)

Es una forma de diabetes hereditaria (autosómica dominante), cuyo inicio es frecuente antes de los 25 años. No se asocia a la presencia de anticuerpos y la función de las células β se mantiene. Comparte características comunes con la DM-2. Se han identificado mutaciones en al menos 14 genes diferentes, pero los más comunes son los que afectan al factor nuclear del hepatocito (HNF4A) (MODY 1), a la glucoquinasa (GCK) (MODY 2), al factor nuclear 1 alfa del hepatocito (HNF1a) (MODY 3) o al factor nuclear 1 B del hepatocito (HNF1B) (MODY 5). (13)

1.4 DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES

Existen diversas maneras de diagnosticar la diabetes, aunque normalmente cada procedimiento debe repetirse **un segundo día** para diagnosticar definitivamente la enfermedad. Estas pruebas se llevarán a cabo en un entorno de atención médica. (14)

Las principales pruebas diagnósticas son:

- **Prueba A1C:** Es un análisis de sangre que muestra las concentraciones promedio de glucosa en la sangre durante los últimos 3 meses. También se denomina prueba de hemoglobina glicosilada o glicada. (15) . Este diagnóstico tiene la ventaja que no es necesario ayunar para tomar la muestra de sangre. (14)

Tabla 2: Rangos de A1C para diagnóstico de diabetes y prediabetes

Resultado	A1C (%)
<i>Normal</i>	Menos de 5,7%
<i>Prediabetes</i>	5,7% a 6,4%
<i>Diabetes</i>	6,5%

Fuente: Asociación Americana de Diabetes (ADA). (14)

- **Glucosa plasmática en ayunas (FPG):** Esta prueba mide tus niveles de glucosa en sangre en ayunas, es decir, sin comer ni beber nada durante al menos 8 horas antes de la prueba. Se suele realizar a primera hora, antes del desayuno.

La diabetes se diagnosticaría cuando el nivel de glucosa en sangre en ayunas es superior o igual a 126 mg/dl. (14)

Tabla 3: Rangos de glucosa plasmática en ayunas para diagnóstico de diabetes

Resultado	Glucosa plasmática en ayunas (FPG)
<i>Normal</i>	Menor que 100 mg/dl
<i>Prediabetes</i>	100 mg/dL a 125 mg/dL
<i>Diabetes</i>	126 mg/dL o más

Fuente: Asociación Americana de Diabetes (ADA). (14)

- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT):** Es una prueba de dos horas que analiza tus niveles de glucosa en sangre antes y dos horas después de la toma de un líquido con alto contenido en glucosa. Nos indica de esta manera como nuestro cuerpo procesa el azúcar. (14)

Tabla 4: Valores de la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) para diagnóstico de diabetes.

Resultado	Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)
<i>Normal</i>	Menor que 140 mg/dl
<i>Prediabetes</i>	140 mg/dL a 199 mg/dL
<i>Diabetes</i>	200 mg/dL o más

- **Prueba aleatoria de glucosa plasmática:** Es un análisis de sangre que se hace en cualquier momento del día cuando el paciente tiene síntomas de diabetes. La diabetes se diagnostica cuando el nivel de glucosa en sangre es superior o igual a 200 mg/dL.

1.5 SÍNTOMAS PROPIOS DE LA DIABETES

Los principales síntomas de la diabetes:

- Poliuria: aumento de la diuresis por encima de 2 litros al día.
- Polidipsia: necesidad persistente de ingerir líquidos en cantidad mayores de 2.5 litros al día.

- Polifagia: Aumento excesivo de la necesidad de comer, ya que, al no poder ser metabolizada la glucosa, las células reclaman "energía" y el cuerpo trata de compensarlo aumentando la cantidad de alimento ingerido .
- Fatiga extrema
- Visión borrosa
- Sensación de irritabilidad y cambios de ánimo
- Cortes o hematomas que tardan en curar.
- Pérdida de peso, (más propio de la DM tipo 1)
- Neuropatía diabética: hormigueo, dolor o entumecimiento de las manos/pies (DM tipo 2). (16)

1.6 COMPLICACIONES PROPIAS DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes puede dar lugar a complicaciones graves e incluso mortales, pero es posible reducir el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas, como enfermedades del corazón, problemas renales, alteraciones visuales y daños en los nervios, mediante un buen control de la enfermedad. (17)

Tipos de complicaciones:

- **Enfermedad cardiovascular:** Cuadro en el que el corazón y los vasos sanguíneos se ven afectados negativamente. Es la principal causa de muerte en personas que viven con diabetes y es responsable de 2/3 de las muertes en personas con DM2. Puede presentarse en forma de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca o arritmias. (17)
- **Enfermedad renal crónica:** La diabetes puede causar daño crónico en los riñones. Los niveles elevados de glucosa en sangre hacen que los riñones aumenten la tasa de filtración, lo que genera una sobrecarga en la membrana de filtración que con el tiempo se daña y empieza a filtrar proteínas necesarias que se van a eliminar del cuerpo con la orina. Esto se detecta como microalbuminuria, es decir, presencia de albumina (proteína plasmática) en la orina. Si no se trata a tiempo, esta deficiencia puede avanzar a una enfermedad renal terminal. (17)
- **Neuropatía diabética / Pie diabético:** La neuropatía es una complicación de la diabetes que causa daño a los nervios de todo el cuerpo y, si no se trata, puede provocar una infección o amputación del área afectada. Es común que surjan problemas en los pies causando hormigueo, dolor o debilidad e incluso puede provocar pérdida de sensibilidad, por lo que el paciente diabético puede lesionarse sin darse cuenta y este daño genera úlceras difíciles de curar. (17)
- **Retinopatía diabética y problemas de salud visual:** Los elevados niveles de azúcar causan daño a los vasos sanguíneos de la retina, de tal modo que estos vasos pueden hincharse, tener fugas o cerrarse generando pérdida de visión. (18)
- **Problemas de salud bucal:** Existe un mayor riesgo de padecer gingivitis y periodontitis en las personas con DM. (17)
- **Cetoacidosis diabética:** La cetoacidosis diabética (CAD) es una afección grave y potencialmente mortal que puede causar coma diabético o la muerte. La CAD ocurre por una sobrecarga de cetonas en la sangre, que se producen cuando las células no obtienen glucosa y el cuerpo quema la grasa para obtener la energía necesaria. Esto ocurre cuando no hay suficiente insulina en la sangre y por lo tanto, la glucosa no

accede a las células. Las cetonas hacen que la sangre sea más ácida y son señal de que la diabetes está fuera de control. (17)

1.7 NUTRICIÓN ESPECÍFICA PARA PACIENTES DIABÉTICOS

La alimentación en personas con DM es uno de los pilares fundamentales del tratamiento. No se trata de seguir una “dieta” estricta, sino de adoptar patrones alimentarios sostenibles, personalizados y culturalmente apropiados, que ayuden a mejorar el control glucémico, reducir el riesgo cardiovascular y prevenir complicaciones a largo plazo (19).

En este sentido, la evidencia apoya el uso de distintos patrones alimentarios, siendo la dieta mediterránea uno de los más recomendados. Este modelo se basa en alimentos de origen vegetal como frutas, verduras sin almidón, legumbres, cereales integrales, nueces y semillas, así como pescados grasos ricos en ácidos grasos omega 3, aceite de oliva y un consumo moderado de lácteos bajos en grasa. Se ha observado que este patrón puede mejorar significativamente la hemoglobina glicosilada (HbA1c), reducir los triglicéridos y el riesgo cardiovascular (19,20).

1.7.1 Requerimientos energéticos y pérdida de peso

En personas con sobrepeso u obesidad, se recomienda una dieta hipocalórica que permita una pérdida de entre el 5 y el 15% del peso corporal inicial. Esta reducción puede traducirse en mejoras significativas en la HbA1c y en muchos casos permite disminuir la medicación, o incluso lograr la remisión si se actúa en fases tempranas de la enfermedad (21).

Para estimar el requerimiento calórico, pueden utilizarse fórmulas como la de Harris-Benedict (en normopeso) o Mifflin-St Jeor (en sobrepeso/obesidad), ajustando posteriormente según el grado de actividad física (21).

1.7.2 Distribución de macronutrientes

Aunque no existe una distribución única ideal, los consensos actuales sugieren las siguientes recomendaciones como base (21):

- **Hidratos de carbono:** <50% del total energético. Idealmente hasta un 35% si provienen de fuentes no refinadas.
- **Proteínas:** entre 0.8 y 1.5 g/kg/día.
- **Grasas:** 20–35% del total energético, priorizando grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, y evitando las saturadas (<10%) y trans.

Se priorizan los hidratos complejos y ricos en fibra, presentes en verduras, frutas enteras, legumbres y cereales integrales. En cambio, deben evitarse los productos con azúcares añadidos, refinados y ultraprocesados (19, 20).

1.7.3 Conteo de hidratos de carbono

El conteo de carbohidratos es una estrategia esencial en la planificación alimentaria de personas con diabetes, especialmente en quienes usan insulina. Consiste en estimar los gramos de hidratos en cada comida para ajustar la dosis de insulina o para mantener una distribución equilibrada durante el día.

Existen distintos métodos de conteo, siendo los más comunes:

- **Conteo básico:** suma total de gramos de hidratos en cada comida, guiándose por etiquetas o tablas nutricionales.

- **Método de equivalencias:** se cuenta en “opciones”, donde cada una equivale a aproximadamente 10 g de hidratos.
- **Método del plato para la diabetes:** visualmente, una cuarta parte del plato se reserva para cereales integrales, frutas y/o tubérculos ricos en almidón, facilitando el control de porciones (20).

La cantidad adecuada de hidratos varía según el peso, el nivel de actividad física, el apetito y otros factores individuales. Por tanto, la intervención de un dietista-nutricionista o un educador en diabetes es clave para adaptar el plan a cada paciente (20).

Es fundamental también considerar que las proteínas y grasas, aunque no elevan la glucosa de forma inmediata, sí modifican la velocidad de absorción de los hidratos. Por ello, la composición completa de la comida debe tenerse en cuenta para un control más preciso (20).

- **Técnicas de cocción recomendadas:**

Las técnicas culinarias también tienen un impacto importante en el control glucémico. Se recomienda cocinar los alimentos al horno, al vapor, a la plancha, a la parrilla o en guisos ligeros preparados con caldos desgrasados o caldillos naturales. En cambio, deben evitarse las preparaciones fritas, empanadas o los guisos ricos en grasa o manteca (21).

1.8 DEFINICIÓN CÉLULAS MADRE

Las células madre (CM) son una población celular única presente en todas las etapas de la vida (22). Se caracterizan por su capacidad de diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, tanto en su forma como función y de dividirse indefinidamente (23) (autorenovación). (22)

En la etapa neonatal, estas células se encargan de diferenciarse y proliferar para formar la multitud de tipos celulares (potencialidad) necesarios para el desarrollo continuo.

Debido a su capacidad proliferativa, las CM sostienen el crecimiento hasta la madurez en la etapa adulta. Sin embargo, en esta etapa su función es fundamentalmente regenerativa y restauradora por su capacidad de autorenovación y proliferación, garantizando así un suministro constante de células para reemplazar las envejecidas o dañadas tras una lesión tisular u orgánica. (22)

Estas características fisiológicas y de desarrollo las convierten en una parte integral de la medicina regenerativa, dado que generan tejidos y órganos completos a partir de unas pocas células progenitoras. (22)

Atendiendo a su **origen**, las CM se clasifican en células madre embrionarias (hESC) y células madre adultas (CMA). En función de su **potencial y capacidad de diferenciación** se diferencian células: Totipotentes, Pluripotentes, Multipotentes y Unipotentes. (23) . Se muestra en Figura 2.

adulto (22). Este tipo de células puede obtenerse de una gran variedad de fuentes, entre las que destacan la médula ósea y la sangre del cordón umbilical. (22) . En los seres humanos se encuentran en numerosas regiones como el cerebro, la piel, el músculo cardíaco y esquelético, la retina y el páncreas. (24)

- **Células madre unipotentes:** También denominadas oligopotenciales, presentan un menor grado de potencialidad (22) debido a que son capaces de generar un solo tipo de célula específica. (23)

Según su origen, se clasifican en dos grupos principales:

- **Células madre embrionarias (hESC):** Se encuentran en las primeras fases del desarrollo embrionario y son capaces de producir cualquier clase de célula del cuerpo; en otras palabras, son células pluripotenciales.

Estas pueden ser aisladas de la masa celular del embrión a los 4-14 días de edad (blastocisto). Pueden ser obtenidas de embriones sobrantes de la fertilización in vitro en clínicas de reproducción humana. Otras fuentes de obtención de hESC corresponden a teratomas o carcinomas embrionarios y fetos abortados de entre 5-9 semanas de gestación. Las hESC tienden a la proliferación excesiva y a la generación de tumores (cuando son obtenidas de teratomas embrionarios). Aunque el proceso de obtención no provoca daño al embrión, existen una serie de limitaciones éticas y legales que dificultan su estudio. (22)

- **Células madre adultas o postnatales (CMA):** Son células madre multipotenciales y unipotenciales, donde el proceso celular de diferenciación es irreversible. Esta población de células, las podemos encontrar en los tejidos adultos y el cordón umbilical del cual se pueden obtener sin causar daño al embrión.

Su papel principal es conservar y restaurar el tejido donde se encuentren; prácticamente todos los tejidos presentan una población de CMA, que ayuda a la conservación del tejido, las más conocidas son aquellas que pertenecen a la médula ósea y la grasa.

Este tipo de CM son de mayor uso clínico debido a que evitan la destrucción de embriones humanos y reducen las limitaciones tanto éticas como legales para los investigadores. (22)

1.10 TERAPIAS AVANZADAS EN LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino-metabólica cuya prevalencia está aumentando a un ritmo alarmante en todo el mundo. Según la Federación Internacional de Diabetes, aproximadamente 537 millones de adultos padecen diabetes y se espera que la incidencia aumente a 643 millones para 2030. (25)

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el tratamiento convencional está basado en modificaciones en el estilo de vida y el uso de hipoglucemiantes, aunque entre el 14-25% de los pacientes diabéticos requieren la administración de insulina exógena. (25)

Por el contrario, en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), las nuevas insulinas y el perfeccionamiento de las bombas de insulina, han supuesto un avance importante en el tratamiento de los pacientes, pero, aun así, sigue siendo un desafío el control de la enfermedad, (26) dado que la insulina exógena no es capaz de simular la fisiología de la secreción de insulina por parte de las células β . (27)

El trasplante de páncreas como órgano entero, el trasplante de islotes pancreáticos como terapia celular (ambos obtenidos de donantes) y el trasplante de células productoras de insulina obtenidas en el laboratorio (actualmente en fase de investigación clínica en pacientes) son otras opciones de tratamiento de las que disponemos (26) , pero el alto riesgo de complicaciones postoperatorias y mortalidad en el trasplante pancreático, la escasez de donantes pancreáticos adecuados, la necesidad de inmunosupresión de por vida y el requerimiento de gran cantidad de islotes para lograr la normoglucemia , limitan significativamente su aplicación. (25)

Otro tratamiento alternativo para la diabetes es la terapia con anticuerpos monoclonales anti-CD-3. A pesar de que los resultados son favorables, no pueden revertir el daño directo de las células β .(25)

Las limitaciones de estas terapias y los riesgos de rechazo del trasplante han empujado a los investigadores a buscar alternativas, como la terapia con células madre. (26)

Todo ello hace que la primera línea de investigación en la actualidad sea la generación de células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias o fetales, células pluripotenciales o células madre adultas (26) y células madre estromales o mesenquimales. (28)

Las **células madre mesenquimales** (MSC) están ampliamente disponibles en muchos tejidos y se pueden expandir fácilmente *in vitro*. Existen varios mecanismos por los cuales ejercen un beneficio terapéutico. Pueden alojarse en el sitio de la lesión y apoyar la reparación de los islotes pancreáticos, mejoran la vascularización del injerto de islotes y a través de su función inmunomoduladora pueden proporcionar un medio terapéutico para la DM1. (28)

Las MSC pueden obtenerse, entre otros, del tejido adiposo, médula ósea, cordón umbilical, pulpa dental, gelatina de Wharton y líquido amniótico. (28)

Las **células madre pluripotentes** se enfrentan a dos problemas importantes: la respuesta inmunitaria alogénica y su potencial tumorigénico, lo que hace necesario su encapsulación en un dispositivo de inmunoaislamiento. (28)

Como alternativa a la terapia celular, se plantea el uso de **vesículas extracelulares** (VE) derivadas de células madre como una posibilidad futura. (28)

Los exosomas son pequeñas vesículas extracelulares (VE) de entre 30 y 150 nm liberadas por casi todas las células del organismo. Contienen múltiples sustancias biológicamente activas, como lípidos, proteínas y ARN que pueden regular las actividades de las células diana. (29). En la DM1, los exosomas aislados de las células mesenquimales tienen un efecto inmunomodulador y pueden mejorar la función de los islotes. Sin embargo, en la DM2 parecen ayudar a revertir la resistencia a la insulina e inhibir la apoptosis de las células β .(30) También se ha demostrado que poseen excelentes efectos reparadores de diversos daños orgánicos y de las complicaciones macrovasculares (cardiopatía coronaria, hipertensión, arterioesclerosis) y microvasculares (lesión renal, encefalopatía y pie diabéticos) (29) propias de la diabetes.

Aunque el uso de exosomas parece ser una estrategia terapéutica eficaz en el campo de la diabetes, existen una serie de limitaciones que deben ser superadas antes de convertirse en un tratamiento convencional de esta endocrinopatía. (29)

Entre estas limitaciones podríamos considerar:

- 1- **Variabilidad en la composición de los exosomas:** Los exosomas son una población heterogénea y pueden ser liberados por la mayoría de los tipos de células. Sus componentes más comunes son: miRNA funcional, ARNm, ARN largo no codificante, proteínas específicas y otras sustancias biológicamente activas. Sin embargo, estos no son sus únicos componentes, ya que pueden variar bastante, lo cual complica su uso clínico. (31)
- 2- **Dificultad en las técnicas de aislamiento de exosomas:** La ultracentrifugación se considera la técnica gold estándar por ser eficaz y de bajo coste. Sin embargo, es laboriosa y presenta un bajo rendimiento. Por otro lado, aunque los kits de aislamiento de exosomas son cómodos y eficientes, ofrecen baja pureza y son costosos. Por tanto, actualmente no existe una técnica ideal para su aislamiento. (31)
- 3- **Pérdida de funcionalidad en determinadas patologías:** En ciertas condiciones patológicas, los exosomas no activan la vía cardioprotectora ERK1/2 y HSP27, lo que conlleva a una pérdida de su funcionalidad terapéutica. (31)
- 4- **Falta de datos sobre la concentración eficaz:** Se desconoce cuál es la concentración de exosomas en el sitio de inyección local que resulta efectivo para el tratamiento de la diabetes. (32)
- 5- **Vida media desconocida:** No se conoce la vida media de los exosomas en relación con su capacidad para promover la regeneración pancreática, de otros tejidos o la regulación inmunitaria. En caso de que presenten una vida media corta, esto supondría una limitación importante para su aplicación clínica. (32)

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es estudiar el papel terapéutico de las células madre en el tratamiento de la diabetes mellitus.

A partir de este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Analizar las principales terapias celulares actuales que supongan el uso de células madre embrionarias, pluripotentes inducidas y mesenquimales en el tratamiento de la diabetes mellitus.
- Identificar las limitaciones de las terapias celulares actuales.
- Estudiar las posibles perspectivas futuras del uso de células madre para el tratamiento de la diabetes mellitus.

3. METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica cuyo objetivo principal es el nombrado anteriormente. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos científicos en diferentes bases de datos como Pubmed, Cochrane y Scopus. De todas ellas, Pubmed fue la fuente que me proporcionó una mayor variedad de artículos, por lo que me centré en utilizarla como principal base de datos.

Para asegurar que los artículos encontrados estaban relacionados con el tema de trabajo, utilicé las siguientes palabras clave, combinadas mediante conectores como (AND y OR). Las principales palabras clave empleadas fueron: “cell therapy” “stem cells” “stem cells therapy” “diabetes mellitus” “mesenchymal stem cell therapy”.

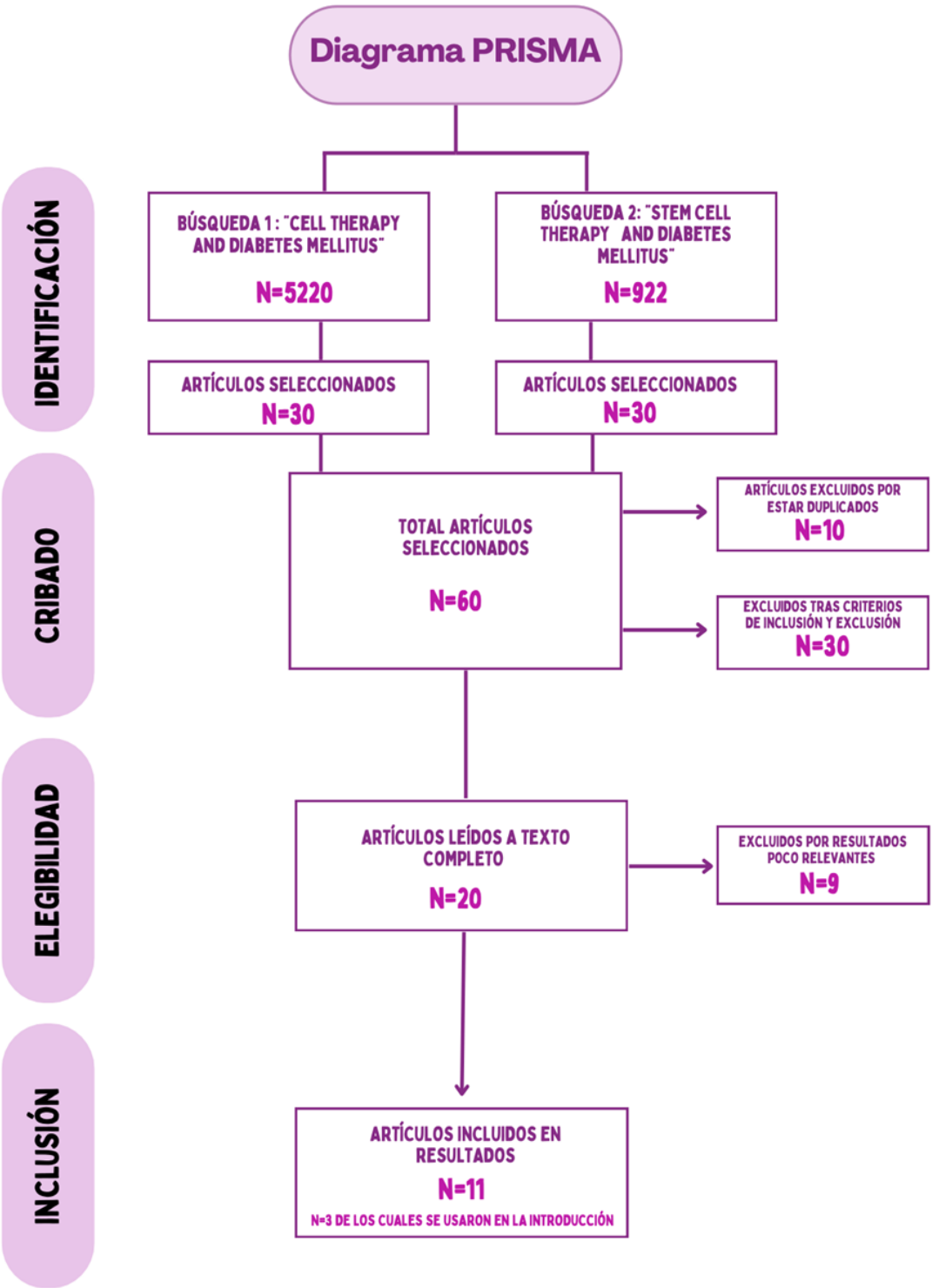
En Pubmed se aplicaron los siguientes filtros: intervalo de publicación: últimos 5 años y tipo de acceso: texto completo y gratuito. No se aplicaron filtros específicos del tipo de estudio porque se realizó una lectura crítica para priorizar aquellos más relevantes en función de los objetivos del trabajo.

La búsqueda inicial fue con los términos “cell therapy and diabetes mellitus” de la cual obtuve un total de 5220 resultados. Para concretar más, se empleó la combinación “stem cell therapy and diabetes mellitus” obteniéndose 922 resultados. A partir de estos, se llevó a cabo una lectura general de aproximadamente 60 artículos, tras la cual se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la tabla 5, seleccionando los más aptos para mi trabajo, que finalmente han sido 11.

Tabla 5: Criterios de Inclusión y Exclusión Metodológicos

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Artículos publicados en inglés o español.• Estudios realizados en seres humanos• Artículos de acceso gratuito o con texto completo disponible.• Artículos publicados entre 2020-2025.• Ensayos clínicos aleatorizados• Estudios de cohortes.• Metaanálisis y revisiones sistemáticas	<ul style="list-style-type: none">• Artículos publicados en idiomas distintos al español o al inglés.• Artículos de pago.• Artículos que tras una lectura crítica no respondan directamente a los objetivos planteados.• Estudios con diseño metodológicos deficientes y riesgo elevado de sesgo que puede afectar a los resultados obtenidos.

En el siguiente diagrama se detalla el proceso de selección de artículos, así como la metodología empleada para llevar a cabo este trabajo.



4. RESULTADOS

4.1 TERAPIA CELULAR.

En los últimos años, han surgido estrategias emergentes para el tratamiento de la diabetes mellitus. Dado que los tratamientos tradicionales presentan una serie de limitaciones, se ha empezado a investigar la terapia celular como posible alternativa para la regeneración y protección de las células β pancreáticas. En esta sección de resultados, nos centraremos en las terapias con células madre, concretamente en el uso de células madre pluripotentes, tanto embrionarias como inducidas, así como en las células madre mesenquimales, entre otras.

4.1.1 TERAPIA CON CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES

- **Células madre embrionarias (ESCs):**

Las células madre embrionarias son células pluripotentes aisladas de la masa celular interna del blastocisto (33), y durante mucho tiempo se han considerado el gold standard como fuente de células madre pluripotentes en terapias celulares (34). Destacan por su gran capacidad proliferativa y de autorrenovación (33), y son capaces de diferenciarse en células de cualquier tejido, incluidas células similares a las células β del páncreas (34).

Durante el desarrollo embrionario normal, las células siguen un protocolo secuencial de diferenciación que imita el proceso natural llevado a cabo en el páncreas. En este proceso se añaden distintas moléculas de señalización y factores de crecimiento clave para la obtención final de células β funcionales (34).

Estas etapas son las siguientes (33,34):

- Endodermo definitivo
- Endodermo posterior
- Progenitores pancreáticos
- Precursores endocrinos
- Células β funcionales

Sin embargo, los resultados obtenidos respecto a dichas células β derivadas no fueron concluyentes. En algunos estudios, como el realizado por *D'Amour et al.*, se observó que, con el primer protocolo de diferenciación, se generaron células polihormonales, es decir, células capaces de producir varios tipos de hormonas, lo que las alejaba del perfil específico de las células β pancreáticas. (33)

Estas células mostraban una secreción defectuosa de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa (33,34) y solo el 7,3% eran células positivas para la insulina (33), lo que llevó a la conclusión de que eran más propias de un páncreas inmaduro que de células β maduras. (33,34) No obstante, al ser trasplantadas a ratones inmunodeprimidos, estas células se diferenciaron en células endocrinas funcionales que solo secretaban una hormona, logrando así un estado de normoglucemia (34).

Ante estos, resultados, se vio la necesidad de mejorar progresivamente los protocolos de diferenciación. Con ello se logró generar un mayor número de células positivas para insulina, con mejor respuesta a los cambios en los niveles de glucosa y una menor proporción de células no deseadas. Aun así, para ejercer un mayor control sobre este proceso, se realiza un seguimiento en cada etapa para comprobar la expresión de marcadores característicos del fenotipo de las células β . Entre los más relevantes se encuentran NKX6 y PDX1. (34)

A pesar de que las hESC representan un gran avance en el tratamiento de la diabetes mellitus, presentan una serie de limitaciones que dificultan su aplicación. Entre los principales problemas asociados se encuentran: cuestiones éticas controvertidas derivadas de su origen embrionario (33,34); una posible maduración incompleta, evidenciada por la ausencia de marcadores propios de células β funcionales como GPM6A y MAFA (34); así como el riesgo potencial de desarrollar teratomas o tumores (33,34,35). También se ha observado una gran heterogeneidad celular, apareciendo células no deseadas como polihormonales o no pancreáticas. Además, uno de los mayores desafíos sigue siendo el rechazo inmunológico tras el injerto de células β derivadas de hESC (28,34,)

- **Células madre pluripotentes inducidas (iPSCs):**

Las células madre pluripotentes inducidas son aquellas que derivan de la reprogramación de células somáticas adultas del propio paciente, de modo que adquieren un estado pluripotente similar al de las células madre embrionarias. Al igual que las hESC, pueden diferenciarse en células β pancreáticas funcionales (33,34).

Es por ello, que se han estudiado como una posible alternativa a las hESC, ya que, al proceder de tejidos adultos autólogos, permiten superar las limitaciones éticas asociadas al uso de estas últimas. (33,34).

El proceso de diferenciación de las iPSC es similar al de las hESC, por lo que de manera similar la generación de células productoras de insulina (IPC) a partir de iPSC se basa en la regulación de las vías de señalización involucradas en el desarrollo del páncreas. Por ejemplo, *Tateishi et al.* demostraron que las iPSC eran capaces de producir grupos similares a los islotes. Sin embargo, tras la estimulación con glucosa, la cantidad de péptido C secretado por estas células derivadas de iPSC fue bajo (33). Este péptido C es un indicador natural de la cantidad de insulina segregada por el páncreas (34).

Todo ello sugería que los protocolos de diferenciación seguían siendo deficientes; pero en 2014 *Rezania et al.*, consiguieron generar un protocolo más detallado que logró producir células maduras y funcionales. Este se componía de siete etapas (33):

- Endodermo definitivo (I)
- Núcleo intestinal primitivo (II)
- Intestino anterior posterior (III)
- Endodermo pancreático (IV)
- Precursores endocrinos pancreáticos (V)
- Células β inmaduras (VI)
- Células β en maduración (VII)

Con este nuevo protocolo, consiguieron obtener células con marcadores clave propios de las células β del páncreas como MAFA, PDX1/NKX6.1 e INS^+ (Se muestra en Figura 3). Estas células derivadas de iPSC se utilizaron en ratones, consiguiendo revertir la hiperglucemia, produciendo tanto péptido C como insulina. Sin embargo, la respuesta de estas células seguía siendo baja, por lo que fue finalmente *Palluca et al.*, los que consiguieron la producción de células β derivadas de células madre (SC-B) a gran escala. (33).

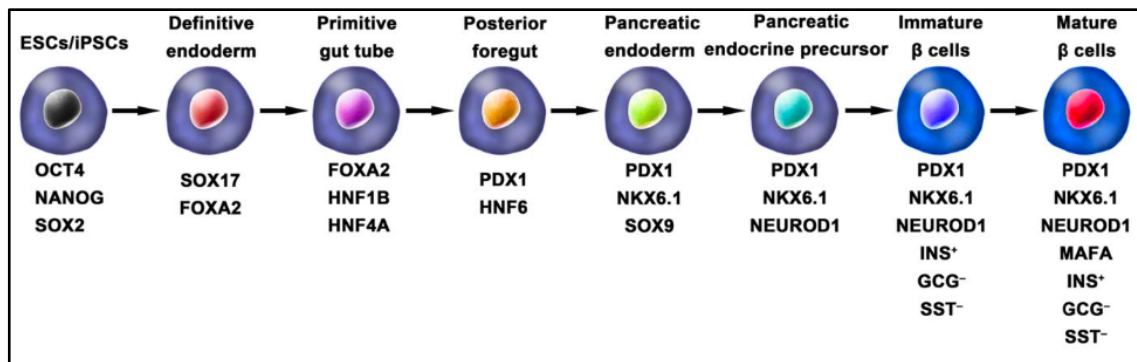


Figura 3: Proceso de diferenciación de hESCs e iPSC hasta células β maduras con los marcadores que se van adquiriendo en cada etapa.

Aunque con las iPSC se han conseguido superar las limitaciones éticas de las hESC, estas células siguen teniendo diversos riesgos: requieren de métodos de transducción que aumentan la expresión de genes oncogénicos, lo cual conlleva una mayor carga mutacional que conduce a la mutagénesis y tumorigénesis (34). Además, aunque puede parecer que, al ser células del propio individuo, el rechazo inmunológico es menor, a veces continúa produciéndose debido a errores o fallos en el proceso de reprogramación entre otras causas.

4.1.2 TERAPIA CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Las células madre mesenquimales (MSC) tienen un origen mesodérmico y son catalogadas como multipotentes (35), lo que significa que son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula perteneciente al linaje mesodérmico (adipocitos, condrocitos, osteocitos, fibroblastos y miocitos) (25,29,36). Podemos encontrar diversos tejidos fuente de MSC, como la médula ósea, el cordón umbilical, el tejido adiposo y la pulpa dental. (35,37)

Sin embargo, aunque tienen capacidad de diferenciación, esta es menor que la de las células madre pluripotentes, que pueden convertirse en cualquier tipo de célula. Por eso, podríamos decir que la principal función de las MSC es inmunomoduladora. (28).

Son células madre de baja inmunogenicidad debido a la expresión del complejo de histocompatibilidad de clase I, pero ausencia del de clase II, que es el principal responsable de generar las respuestas inmunes. (36)

Las MSC pueden tener un papel importante en el tratamiento de la diabetes mellitus:

- En la diabetes tipo 1 (DM1), detienen la destrucción de las células β pancreáticas al inhibir la proliferación y activación de las células T autorreactivas y generar células T reguladoras. (38)

- En la diabetes tipo 2 (DM2), también son clave porque inducen la tolerancia inmunitaria (ART 12) respondiendo a estímulos inflamatorios y promoviendo el cambio de macrófagos proinflamatorios (M1) a antiinflamatorios (M2) consiguiendo así mejorar la sensibilidad a la insulina. (36,38).

Vamos a desglosar los resultados y las evidencias obtenidas del uso de los diferentes tejidos fuente de MSC en el tratamiento de la DM.

- **Células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo**

Las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ADMSC) pueden resultar una propuesta atractiva para el tratamiento de la diabetes mellitus, por lo que su uso ha ido en aumento en los últimos años. (25)

- Terapia con ADMSC en la diabetes mellitus tipo 1:

El papel terapéutico de las ADMSC en DM1 se centra en cuatro aspectos:

- I. Eficacia de las IPC diferenciadas derivadas de ADMSC:

Las ADMSC son células madre multipotentes que solo pueden diferenciarse en otros grupos celulares de la línea mesodérmica, pero poseen un alto grado de plasticidad que les permite desarrollar un fenotipo pancreático similar al de las células β , mediante la regulación del proceso de transcripción en el desarrollo pancreático. Sin embargo, la cantidad de IPC que conseguimos obtener de las ADMSC continúa siendo insuficiente. (25)

- II. Protección y mantenimiento de las células β :

Estas células tienen propiedades antioxidantes y antiapoptóticas, lo que contribuye a reducir considerablemente tanto el rechazo del trasplante de islotes como la destrucción de células β , además de favorecer la protección de su masa residual y la regeneración endógena de estas. (25)

- III. Favorecer el injerto de los islotes cotrasplantados:

Conseguir una gran cantidad de células β es un reto, por lo que se ha planteado el trasplante combinado de islotes con ADMSC como posible solución. Con este procedimiento conseguiríamos reducir la muerte celular y mejorar la recuperación y función de los islotes. (25)

Los resultados de algunos estudios muestran cómo los islotes cotrasplantados con las ADMSC consiguieron revertir la hiperglucemia a un ritmo más rápido que el grupo que había recibido solo el trasplante de islotes. Aun así, hay que evaluar el número de ADMSC necesarias y la progresión de la enfermedad del paciente, puntos todavía en estudio. (25)

- IV. Apoyo al funcionamiento de los injertos de islotes:

Son capaces de mejorar la supervivencia de los islotes debido a moléculas antiinflamatorias e inmunomoduladoras que ayudan a conseguir una mayor longevidad de las células de los islotes trasplantados. (25)

- Terapia con ADMSC en la diabetes mellitus 2:

Las ADMSC llevan a cabo una serie de mecanismos que mejoran la hiperglucemia: modulan el metabolismo hepático hacia una mayor utilización de la glucosa, reducen la inflamación y mejoran de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. (25)

- Terapia con ADMSC en la resistencia a la insulina:

La resistencia a la insulina (IR) es un estado de respuesta reducida de los tejidos diana a los niveles de insulina, por lo que aumentan los requerimientos de la misma. (25)

Se ha demostrado como las ADMSC promueven la liberación de insulina, mejoran la expresión del transportador GLUT4 en tejidos como el hígado, tejido adiposo y músculos, y activan el sustrato del receptor de insulina, por lo que tienen un claro potencial terapéutico. (25)

Son varios los ensayos en los que se demuestra que la terapia con ADMSC reduce significativamente los niveles plasmáticos de glucosa y de HbA1c, además de aumentar los niveles séricos de péptido C y disminuir los requerimientos de insulina. (25)

Aunque la terapia con este tipo de células madre es eficaz y segura, se han notificado una serie de efectos adversos como fiebre, cefalea, fatiga, arritmia, etc... tras su utilización. (25)

- **Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea.**

Las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BM-MSc) son capaces de diferenciarse en IPC cuando se cultivan en condiciones específicas, como altas concentraciones de glucosa, mediante un proceso de expresión de genes del linaje pancreático. Estas IPC pueden responder a la estimulación de glucosa, liberando insulina y péptido C, logrando revertir la hiperglucemia. Sin embargo, se considera que el potencial de diferenciación de las BM-MSc en células productoras de insulina sigue siendo bajo y la cantidad de insulina no corresponde con la secretada por células β adultas. (33)

Varios estudios han analizado el manejo de las BM-MSc en el tratamiento de la DM. Algunos de los más relevantes fueron los llevados a cabo por *Bhansali et al en 2009 y 2017*, *Mesples et al en 2013*(36) y *Carlsson et al en 2015*. (28,33,36)

Los dos primeros estudios, se centraron en pacientes con DM2, y obtuvieron como resultado una disminución de los niveles de HbA1c, de los requerimientos de insulina, y una mejora de la secreción de péptido C. (36) Por el contrario, tanto *Mesples et al* como *Carlsson et al* estudiaron la eficacia en DM1 y no se observó un efecto terapéutico claro de las BM-MSc. (28,33,36)

Izaidi et al también examinaron la seguridad y la eficacia del trasplante de estas MSC en pacientes con DM1 recién diagnosticados. En cuanto a su seguridad, se observó una reducción en el número de episodios graves de hipoglucemia, incluso una disminución de la HbA1c; pero no hubo diferencias significativas en el péptido C. (35). También consiguieron reafirmar el papel inmunomodulador de las BM-MSc, al comprobar que aumentaban la producción de citocinas antiinflamatorias y de células T-reg, que son las encargadas del proceso de tolerancia. (35, 38)

- **Células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical**

El cordón umbilical también se ha utilizado como fuente exitosa de células madre. Las células derivadas de este tejido (UC-MSC) tienen una alta capacidad proliferativa y una baja tumorigenicidad, por lo que resulta una buena alternativa en el ámbito de la medicina regenerativa. (39)

Prabakar et al. llevaron a cabo una serie de estudios en modelos animales, pudiendo demostrar que las UC-MSC eran capaces de generar IPC mediante la expresión de factores pancreáticos clave como PDX1, NGN3, NEUROD1, NKX6 y proteína potenciadora del gen de la insulina. (39)

Otros estudios clínicos aleatorizados analizaron la aplicación de UC-MSC en DM1 y DM2:

- En DM1, se revisaron los resultados obtenidos al comparar dos grupos de pacientes con diabetes, unos tratados con UC-MSC y otros con la insulina tradicional. Los datos obtenidos mostraron ser favorables al tratamiento con dichas células debido a que hubo una disminución de los eventos hipoglucémicos graves, de los niveles de glucosa y de HbA1c y un aumento en la secreción de insulina y de péptido C. (33)
- En DM2, *Zang et al* y *Guan et al*, llegaron a la conclusión que los pacientes tratados mejoraban la independencia a la insulina y mostraban un mayor control de la glucosa con disminución de HbA1c y de los requerimientos de insulina. (36)

- **Células madre mesenquimales derivadas de la Gelatina de Wharton.**

La Gelatina de Wharton es un tejido conectivo ubicado en el cordón umbilical (39), que está compuesto principalmente por una matriz extracelular rica en mucopolisacáridos, especialmente, ácido hialurónico y fibras de colágeno (40) y se ha verificado que también puede servir como fuente de MSC. (39)

El aislamiento de las células madre mesenquimales derivadas de la Gelatina de Wharton (WJ-MSC) se lleva a cabo en el momento del parto (39) y dado que procede de elementos que son desechados tras el nacimiento, no existen limitaciones éticas para su utilización. (40)

Estas células han demostrado la capacidad de responder a distintos estímulos de diferenciación osteogénica, condrogénica, adipogénica y endocrino-pancreática. Además, destacan por su papel inmunomodulador porque interactúan con el sistema inmune, inhibiendo la activación, al mismo tiempo que inducen la tolerancia. (40)

- Potencial de diferenciación de las WJ-MSC:

Actualmente, se está investigando la diferenciación pancreática endocrina de las WJ-MSC para dar lugar a células productoras de insulina.

El-Demerdash et al compararon las UC-MSC con las WJ-MSC y se observó como las procedentes de la Gelatina de Wharton presentaban mayor diferenciación *in vitro* y conseguían una mejora notable de la hiperglucemia cuando se experimentó con ratas diabéticas.

Otros estudios sustentan que tras la inyección celular de WJ-MSC en ratones, aparecieron grupos de células similares a las de los islotes, logrando un aumento en la supervivencia del animal, en los niveles de péptido C y de insulina, así como una disminución de los niveles de glucosa en sangre. (40)

- Potencial inmunomodulador de las WJ-MSC:

Este tipo de MSC tienen la capacidad de generar una respuesta u otra en función del microambiente en el que se encuentran, de tal modo que pueden presentar una polarización terapéutica hacia fenotipos antiinflamatorios o proinflamatorios.

El acondicionamiento de WJ-MSC con lipopolisacáridos genera vesículas extracelulares (VE) que consiguen aliviar la inflamación y mejoran la cicatrización de heridas en el paciente diabético.

Además, son células capaces de ensamblarse en estructuras tridimensionales y esto se cree que puede mejorar su papel terapéutico, ya que muestran un efecto antiinflamatorio asociado a un aumento en la expresión de TGF- β 1, IL-6, TSG-6 y PGE-2.

Se considera que el método de agregación 3D es un parámetro que puede influir en la función inmunomoduladora porque reduce las células CD8⁺, la sensación de senescencia celular que puede venir dada por estrés oxidativo o daño celular y también acelera el proceso de curación de heridas.

Otros estudios, han evidenciado que las WJ-MSC cultivadas en esferoides 3D aumentan la actividad de IL-10 (con acción antiinflamatoria), IDO, factor inhibidor de la leucemia, ANG1 y vascular-EGF (con función sobre los vasos sanguíneos).

Todos estos datos, nos pueden aclarar la gran influencia de la geometría 3D en las propiedades inmunológicas de las MSC. (40)

- Cocultivo basado en las WJ-MSC:

El cocultivo de WJ-MSC resulta beneficioso para la generación de islotes in vitro y para el trasplante alogénico de islotes, ya que pueden ejercer múltiples funciones como la generación de células β , favoreciendo la diferenciación y protección de estas.

Los grupos de WJ-MSC amplifican la citocina antiinflamatoria TGF-B, el EGF vascular y citocinas angiogénicas, limitan el estrés oxidativo y a la vez protegen de la apoptosis inducida por la hipoxia.

El cotrasplante de MSC e islotes, ha demostrado que acelera la utilización de glucosa, además de que protege la función del injerto de islotes. (40)

- **Vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales.**

Las vesículas extracelulares o exosomas derivados de MSC (Exos-MSC) se han estudiado como posible alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus (28), ya que poseen una función reparadora similar a las MSC, pero tienen menor riesgo de formación de tumores. (29)

Diversos estudios han demostrado su eficacia tanto en DM1 y DM2 como en complicaciones diabéticas. (29,38).

En relación con la DM1, los Exos-MSC tienen una gran efecto terapéutico y regenerativo en la lesión de los islotes. (29,38) Se encargan de la regulación inmunitaria, siendo responsables del aumento de células T reguladoras, IL-4, IL-10, TGF- β , de la disminución de IL-17 e interferón γ (29), así como de favorecer un ambiente tolerogénico. (38)

En DM2, los Exos-MSC pueden inhibir el proceso de glucogenólisis (38) y activar la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina que contribuye a la expresión del transportador GLUT-4 (29) que ayuda a revertir la resistencia a la insulina y a un mejor control metabólico (29,38). También son capaces de frenar la apoptosis de las células β de los islotes, lo que restaura la secreción de insulina. (29)

Este tipo de diabetes guarda relación con la obesidad, por lo que son capaces de inducir macrófagos M2 mediante la activación de la arginasa-1, de tal modo que se consigue un equilibrio metabólico hepático de la glucosa y de los lípidos, ayudando a revertir el estado de obesidad. (29)

- Tratamiento de complicaciones diabéticas:

Los Exos-MSC tienen, además un papel importante en el tratamiento de las complicaciones diabéticas, por lo que iremos analizando su función en cada una de ellas:

- Úlcera diabética:

La cicatrización de las heridas se lleva a cabo en cuatro fases: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación, por lo que el bloqueo de alguna de estas fases por infecciones, enfermedades periféricas y neurovasculares, hipoxia y otras causas, prologan dicha curación.

En este proceso de curación, los Exos-MSC son capaces de regular el microambiente inflamatorio de la herida, promoviendo la vascularización y la apoptosis antioxidante.

Los pacientes diabéticos se encuentran en un estado inflamatorio constante y los exosomas son capaces de incrementar la relación M1/M2, llegando a conseguir un equilibrio de estos. Mientras que los macrófagos M1 se asocian con la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF-ALFA, los M2 segregan citocinas antiinflamatorias como TGF- β y VEGF. Esto, ayuda a inhibir la respuesta inflamatoria y facilita que el proceso avance hacia la fase de regeneración.

El grado de vascularización también determina la tasa de curación y remodelación de la herida. Los Exos-MSC son ricos en factores de crecimiento que promueven la vascularización de heridas de la piel, proporcionando oxígeno y nutrientes a las células en la zona dañada (29)

- Nefropatía diabética:

La nefropatía es una complicación microvascular de la DM, en la que se produce un daño renal, que produce , a su vez, una disminución del filtrado renal.

A medida que la enfermedad progresa, aparecen una serie de cambios patológicos en los riñones, como engrosamiento de la membrana basal glomerular, esclerosis glomerular, pérdida de podocitos y fibrosis renal.

Los exosomas de MSC han demostrado tener un potencial terapéutico, al lograr una mejora de la función renal, retrasando la fibrosis y reparando la función podocitaria. (29)

- Retinopatía diabética:

La retinopatía diabética es la pérdida de visión en paciente diabéticos, causada por una hiperglucemia que genera cambios en la unidad neurovascular de la retina, incluyendo inflamación del nervio óptico, hiperplasia glial, descomposición de la barrera hematorretiniana, lo que conduce a fibrosis retiniana y ceguera en casos más graves.

Los Exos-MSC reducen la lesión endotelial vascular retiniana y la expresión de citocinas inflamatorias propias de la retina. (29)

- Miocardiopatía diabética:

Es la disfunción sistólica y diastólica causada por la DM, que puede conducir a la insuficiencia cardíaca.

Los Exos-MSC han demostrado efectos positivos en enfermedades isquémicas cardíacas, ya que consiguen la recuperación de la función contráctil miocárdica y la reducción del tamaño del infarto, frenando así la apoptosis de las células miocárdicas. (29)

- Otras complicaciones raras de la DM:

En estas complicaciones incluimos el deterioro cognitivo, el accidente cerebrovascular y disfunción de la glándula submandibular.

El descontrol de los niveles de glucosa provoca daño neuronal, disminución de la plasticidad sináptica y edema del pie astrocítico,. lo que conduce a disfunción cognitiva y aumento de la permeabilidad vascular.

Aunque todavía son pocos los estudios que demuestran el potencial terapéutico de los Exos-MSC en el deterioro cognitivo, se cree que pueden actuar sobre neuronas y astrocitos dañados, revirtiendo la disfunción cognitiva. También inhiben el daño de las glándulas salivales al bloquear la vía de señalización de TGF- β a través de las proteínas Smad2 y Smad3, lo que restauró la función de la glándula salival. (29)

En general, los resultados evaluados nos muestran que entre las variables que determinan la eficacia de las MSC en el tratamiento de la DM, se encuentran la vía de administración, la dosis y la frecuencia de este. (38).

En cuanto a la vía de administración de las MSC, el principal interrogante planteado es si se obtienen mejores resultados con una administración intravenosa (IV) o intrapancreática (IP). La realidad es que los efectos fueron favorables para la IV porque las MSC podrían desplazarse hasta el tejido dañado, promoviendo la regeneración pancreática, disminuyendo y estabilizando los niveles de glucosa en sangre. Las aplicaciones IP, sin embargo, mostraron tener un potencial terapéutico limitado. (38) Aunque la escasez de estudios y la diversidad de resultados obtenidos, algunos incluso contradictorios, nos indican que se requiere una mayor investigación en este ámbito.

4.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

En las últimas décadas, la terapia celular ha surgido como una de las alternativas más prometedoras en el tratamiento de la DM. Sin embargo, muchas de estas estrategias continúan en fase de investigación.

Las principales líneas de estudio en el futuro son las siguientes:

- **Terapia personalizada:**

Aunque todos los pacientes con DM1 presentan destrucción pancreática y como consecuencia la desregulación de los niveles de glucosa en sangre, no todos los casos de la enfermedad se deben a los mismos factores.

Muchos pacientes experimentan una fase clínicamente asintomática, en la que podría haber sido posible prevenir e intervenir o revertir la evolución de la enfermedad. Todo ello ha llevado a un sistema de clasificación por estadificación de la DM1, entendiendo que los distintos subtipos de la enfermedad se beneficiarían de estrategias de tratamiento diferentes.

En definitiva, la identificación de grupos genéticos de riesgo para la DM1 en la fase presintomática podría constituir la base de diagnósticos personalizados necesarios para la aplicación posterior de terapias personalizadas en el futuro. (39)

- **Terapia génica:**

La terapia génica se plantea como una alternativa prometedora en el tratamiento de la DM1, dado el fuerte componente de esta.

Su objetivo es modificar los genes defectuosos responsables de la progresión de la enfermedad y, por tanto, prevenir su aparición o revertir su desarrollo. El método clave de esta terapia consistiría en sustituir los genes defectuosos por genes funcionales y desactivar los genes defectuosos que desencadenan la enfermedad.

Se han realizado ensayos preclínicos con el objetivo de prevenir o retrasar la aparición de la DM1, promover la proliferación y supervivencia de las células B, modular la respuesta inmunitaria/inflamatoria e inducir la secreción de insulina por células no B como las células K intestinales y hepatocitos. (39)

- **Terapias celulares y regenerativas:**

La encapsulación celular está siendo motivo de estudio para evitar el rechazo sin necesidad de utilizar inmunosupresores. Algunas de estas terapias han sido desarrolladas por la empresa biotecnológica ViaCyte, quién ha desarrollado un

dispositivo de encapsulación que protege las células implantadas del sistema inmunológico del paciente reduciendo así, la inmunosupresión. (28)

- Terapia tridimensional:

Otras líneas de investigación se basan en la creación de cultivos 3D. Estos, reciben el nombre de organoides, que pueden generarse a partir de tejidos adultos e imitan la morfología, la arquitectura celular y la función específica de los islotes de Langerhans.

Diversos estudios muestran que los organoides contienen células pancreáticas (α , β , δ y células polipeptídicas), marcadores específicos de maduración de células β , así como gránulos secretores de insulina.

Los resultados de algunos de ellos sugieren que las células madre inducidas por 3D son más sensibles a la estimulación con glucosa por su elevada madurez. (33)

5. DISCUSIÓN

En este apartado realizamos un análisis e interpretación de los resultados obtenidos a lo largo del trabajo.

Durante esta revisión hemos estudiado cuál es el potencial terapéutico de los distintos tipos de células madre, pluripotentes y mesenquimales, en el manejo de la diabetes mellitus, por lo que vamos a resumir cuáles son los hallazgos encontrados en el papel de cada una de ellas.

Las células madre pluripotentes, tanto las hESC como las iPSC, como su nombre indica, están dotadas de pluripotencia y por tanto tienen la capacidad de diferenciarse en células de cualquier linaje embrionario: mesodermo, ectodermo, endodermo. (33) Las IPC, cuya obtención es el principal objetivo de estas terapias, pertenecen al linaje endodérmico, por lo que las células madre pluripotentes son una buena opción para generar este tipo de células similares a las células β pancreáticas.

Sin embargo, aunque ambas tienen similar capacidad de diferenciación (las iPSC se han reprogramado para asemejarse en función a las hESC), no todo son ventajas. Las hESC, por ejemplo, se aíslan de la masa interna del blastocisto (embrión), lo que se asocia con muchas limitaciones éticas (33,34) que han frenado, en gran medida, su desarrollo para ser utilizadas en aplicaciones terapéuticas. Como resultado, el número de estudios clínicos relevantes con las hESC ha sido relativamente bajo y ello ha llevado a investigar alternativas menos conflictivas como las iPSC.

A pesar de que las iPSC permiten superar las limitaciones éticas de las hESC, tampoco han sido consideradas la opción ideal en el tratamiento de la diabetes. Si bien tienen como ventaja que pueden generarse a partir de células del mismo paciente (autólogas), a veces pueden generar rechazo inmunológico por la activación defectuosa del sistema inmune. Además, hay evidencia suficiente de sus posibles riesgos, dado que las células madre pluripotentes inducidas requieren métodos de transducción que aumentan su poder tumorogénico y mutagénico. (33,34,35) y aunque tienen mayor capacidad de diferenciación que las MSC, estos procesos siguen siendo defectuosos, lo que conlleva a que muchas de las IPC obtenidas carezcan de marcadores de expresión propios de las células β maduras capaces de segregar insulina y por tanto, podrían observarse diferencias en su función.

Las MSC, por otro lado, no destacan especialmente por su capacidad de generar IPC. Aunque existen estudios que las analizan en ese aspecto, los resultados no son del todo concluyentes. Al ser células multipotentes solo pueden diferenciarse en células del linaje mesodérmico (35) y aunque a través de determinados mecanismos de regulación en la transcripción (25) pueden dar lugar a células productoras de insulina, la capacidad es mucho menor que la de las células pluripotentes. Sin embargo, los resultados varían considerablemente en función de la fuente de la que se extraen estas MSC. En el caso de las ADMSC su proceso de diferenciación sigue siendo limitado (25), en cambio las BM-MSc han mostrado más eficacia, ya que las IPC procedentes de estas, demostraron responder a la estimulación de glucosa mediante la liberación de insulina y péptido C. Aún así, se ha llegado a la conclusión de que su potencial de diferenciación sigue siendo bajo. (33)

En cuanto a las UC-MSc, los resultados son algo más prometedores ya que se han logrado obtener IPC con marcadores propios de las células β maduras como PDX1 o NGN3 (39). Además, su uso se ha asociado con una reducción de los eventos hipoglucémicos, disminución de los niveles de glucosa y HbA1c. (33) Por otro lado, aunque las WJ-MSc comparten origen con estas, se cree que su potencial de diferenciación es mayor. (40) En modelos animales, su administración ha revertido la hiperglucemia y promovido la aparición de células con características similares a los islotes pancreáticos, así como niveles más elevados de péptido C e insulina. (40)

En muchos de los estudios analizados, se han observado mejoras en algunos de los marcadores propios del control de la diabetes, como los niveles de glucosa en sangre, la insulina o la HbA1c. Sin embargo, los resultados en cuanto al péptido C (indicador de la cantidad real de insulina que produce el páncreas) no siempre han sido claros, por lo que no podemos asegurar el correcto funcionamiento de las células generadas.

Aunque son pocos los ensayos que demuestran el potencial de diferenciación de las MSC son muchos los que muestran la consistencia de su capacidad inmunomoduladora, función que podría ser muy útil en el tratamiento de la diabetes. En la DM1 detendrían la destrucción de las células β pancreáticas al inhibir la proliferación y activación de las células T autorreactivas y generarían células T reguladoras (38) y en la DM2, ayudarían a inducir la tolerancia inmunitaria. (36,38). Además, llevan a cabo mecanismos antiinflamatorios aumentando la expresión de TGF- β 1, PGE-2, IL-10, aumentan la formación de vasos sanguíneos, reducen el estrés oxidativo y protegen del proceso de apoptosis en las células β pancreáticas.

El interés actual, sin embargo, se centra en el uso de Exo-MSc, ya que podrían presentar incluso mas seguridad que las propias MSC, lo cual supone una gran ventaja en el contexto clínico. Su aplicación ha demostrado gran utilidad en el tratamiento de complicaciones asociadas a la diabetes, como las úlceras diabéticas, la nefropatía, la retinopatía y otras alteraciones. (29)

Teniendo en cuenta las características fisiopatológicas de cada tipo de diabetes, el enfoque terapéutico con células madre puede variar en función de sus propiedades. En el caso de la DM1, donde se produce una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, las terapias basadas en la utilización de células madre pluripotentes pueden resultar prometedoras, ya que poseen una alta capacidad de diferenciación y pueden generar mas fácilmente células productoras de insulina. En cambio, la DM2, se caracteriza por la resistencia a la insulina y un entorno antiinflamatorio, por lo que podrían resultar más útiles las terapias con MSC, dada su gran capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria, consiguiendo la tolerancia a la insulina y una mejora de la secreción

endógena. Aun así, se cree que este tipo de células madre podrían desempeñar un papel protector en la DM1.

A pesar de los avances conseguidos en estas terapias con células madre, es importante resaltar las limitaciones de los estudios encontrados. Muchos de ellos, tienen un escaso control metodológico. El seguimiento se ha realizado, con frecuencia, a corto plazo, hablando de una enfermedad de evolución progresiva como es la DM, lo que dificulta su evaluación a largo plazo. Además, la mayoría no llevan a cabo un cálculo del tamaño muestral y por tanto, no podemos garantizar la validez de los resultados. Todas estas limitaciones dificultan extraer conclusiones claras de estas terapias.

El futuro está en las terapias personalizadas, pero hasta que esto no sea una realidad, la calidad de vida de los pacientes con DM depende de una buena alimentación y un seguimiento nutricional continuado.

6. CONCLUSIONES

Tras llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La terapia con células madre resulta una propuesta prometedora para el tratamiento de la diabetes, pero requiere de una mayor investigación, ya que los resultados de los estudios actuales son heterogéneos y no nos permiten llegar a una conclusión clara.
2. Las MSC y los exosomas derivados de estas, presentan una evidencia más sólida para el tratamiento de la DM que el resto de las células madre, tanto por su potente capacidad inmunomoduladora y reparadora, como porque presentan menos limitaciones éticas y riesgos adversos.
3. El ámbito de las terapias con células madre está en constante evolución, las nuevas líneas de investigación de terapia génica, tratamientos personalizados e incluso de replicación de estructuras como los islotes de Lagerhans pueden suponer avances terapéuticos positivos en un futuro cercano.
4. La mayor parte de los estudios se encuentran aún en fase preclínica, con experimentación sobre todo en animales, lo que nos indica que su aplicación en humanos necesita ser estudiada en mayor profundidad.
5. Los estudios actuales y futuros requieren un mejor diseño metodológico, incluyendo seguimientos a largo plazo que permitan evaluar la aplicación de estas terapias a medida que progresa la enfermedad.
6. A pesar del avance en la aplicación de productos de terapia avanzada para el tratamiento de la DM, actualmente una buena alimentación y un seguimiento nutricional continuado son las pautas que aseguran una buena calidad de vida a los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Española de Diabetes. Definición de diabetes [Internet]. Madrid: FEDE; [fecha de publicación desconocida] [citado 9 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.fedesp.es/portal/diabetes/#definicion-diabetes>.
2. Rojas de P E, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012 oct (10) :7-12. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400003
3. Sridharan K, Mohan R, Ramaratnam S, Panneerselvam D. Ayurvedic treatments for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008288. doi:10.1002/14651858.CD008288.pub2
4. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. 14 de noviembre de 2024 [citado 9 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. González-Mujica F. Insulina: estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación. *Vitae Acad Bioméd Digit*. 2017 jul-sep ;(71). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6431287>
6. Gallardo P, Martín-Carmona J, Lorenzo E. Diabetes mellitus. *Medicine* [Internet]. 2020 sep ;(13):883–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2020.09.010>
7. Comprender la diabetes tipo 1 [Internet]. Diabetes.org. [citado el 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://diabetes.org/es/sobre-la-diabetes/tipo-1>
8. Rajkumar V, Levine SN. Diabetes autoimmune latente [Internet] . Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2024 Mar . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
9. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 diabetes. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 .
10. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M, et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* .2023 Jan 1;135 :115–28. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-023-02181->
11. Rodriguez BSQ, Vadakekut ES, Mahdy H. Diabetes gestacional [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Mar [citado 9 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
12. Flores Le-Roux JA, Benaiges Boix D, Pedro-Botet J. Diabetes mellitus gestacional: importancia del control glucémico intraparto. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*.2013;(25):175–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.10.002>
13. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* . 2019 ; (12) :1047–56. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S179793>.
14. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1): <https://diabetes.org/espanol/diagnostico>
15. Pruebas y diagnóstico de la diabetes [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [citado el 21 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/pruebas-diagnostico>.

16. American Diabetes Association. Señales y síntomas de advertencia (Internet). Arlington: American Diabetes Association; (citado 2025 mar 21) Disponible en: <https://diabetes.org/espanol/diagnostico>
17. American Diabetes Association. Complicaciones de la diabetes (Internet). Arlington: American Diabetes Association; (citado 2025 mar 21) Disponible en: <https://diabetes.org/es/sobre-la-diabetes/complicaciones>.
18. Boyd, K. (2024, octubre 11). Diabetic retinopathy: Causes, symptoms, treatment. American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-diabetic-retinopathy>
19. American Diabetes Association. Alimentación para el control de la diabetes (Internet) . Arlington: American Diabetes Association; (citado 2025 abr) Disponible en : <https://diabetes.org/es/alimentos-nutricion/alimentacion-para-controlar-la-diabetes>
20. Sociedad Española de Diabetes. Estándares de cuidados en diabetes de la ADA 2024. Novedades [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Diabetes; 2024 [citado 7 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/Novedades-Estandares-ADA-2024.pdf>
21. Gotés Palazuelos J, Galindo Guzmán M. Perlas del plan de alimentación en el paciente con diabetes de tipo 2. Medscape. 8 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903360>
22. Pimentel-Parra GA, Murcia-Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. Perinatol Reprod Hum. 2017;31(1):28-33. doi:10.1016/j.rprh.2017.10.013. Disponible en : <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-articulo-celulas-madre-una-nueva-alternativa-S0187533717300560>
23. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién GJ, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatología y Reproducción Humana. 2013;27(3):194-199. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v27n3/v27n3a9.pdf>
24. Rueda-Martínez C, Rodríguez-Losada N, Jiménez-Navarro MF. ¿Qué es una célula madre? Aplicaciones de la terapia reparativa en las enfermedades cardiovasculares. Cardiocore. Elsevier Doyma 2011;46(1):e13–e16. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-cardiocore-298-articulo-que-es-una-celula-madre-S1889898X10001428>
25. Mikłosz A, Chabowski A. Adipose-derived mesenchymal stem cells therapy as a new treatment option for diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023 Aug 1 ;108(8):1889–1897. doi:10.1210/clinem/dgad142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10348459/>
26. Montanya E. Actualidad en terapia celular para la diabetes: trasplante de islotes pancreáticos y trasplante de células derivadas de células madre [Internet]. Revista Diabetes; 2023. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Actualidad-en-terapia-celular-para-la-diabetes.pdf>
27. Barajas M. Estrategias de terapia celular para el tratamiento de la diabetes tipo 1: ¿dónde estamos y qué podemos esperar? *Avances en Diabetología*. Elsevier Doyma ; 2011;27(4):115-127. doi:10.1016/j.avdiab.2011.08.004. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-estrategias-terapia-celular-el-tratamiento-S113432301100007X>
28. Ghoneim MA, Gabr MM, El-Halawani SM, Refaie AF. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration. *Stem Cell Research and Therapy*. BioMed Central 2024; 15(1):23.. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-024-03636-0>

29. Xiong J, Hu H, Guo R, Wang H, Jiang H. Exosomas de células madre mesenquimales como nueva estrategia para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes. *Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.* . 2021 Apr 29; (12) :646233. doi: [10.3389/fendo.2021.646233](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.646233).
30. Sufianov A, Kostin A, Begliarzade S, Ilyasova D, Sufianova G, Rizvanov A, et al. Exosomal non-coding RNAs as a novel target for diabetes mellitus and its complications. *Non-coding RNA* 2023;8(2):192-204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468054023000021>
31. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L. The Utility of Exosomes in Diagnosis and Therapy of Diabetes Mellitus and Associated Complications. *Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.* ; 2021;(12):756581. doi:10.3389/fendo.2021.756581.
32. Feng Z, Lu W, Xie Y. The Challenges Ahead for Exosomes Treatment for Diabetes Mellitus [Letter]. *Int J Nanomedicine*. 2022; 17:2189–2190. doi:10.2147/IJN.S367238.
33. Chen S, Du K, Zou C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:275. doi:10.1186/s13287-020-01793-6.
34. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, Ben Nasr M, Fiorina P. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Aug;20(8):887-897. doi: 10.1080/14712598.2020.1748596.
35. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazench M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, Hedayati Asl AA, Abbasi Kakroodi F, Jaroughi N, Mohseni Meybodi MA, Setoodeh A, Abbasi F, Hosseini SE, Moeini Nia F, Salman Yazdi R, Navabi R, Hajizadeh-Saffar E, Baharvand H. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jun 20;13(1):264. doi: 10.1186/s13287-022-02941-w.
36. Habiba UE, Khan N, Greene DL, Ahmad K, Shamim S, Umer A. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1380443. doi:10.3389/fendo.2024.1380443.
37. Anjbaran H, Amirfakhrian E, Mohammadi Jobani B, Alizadeh-Navaei R. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy on glucose control in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2021;12(5):803–810. doi:10.1111/jdi.13404.
38. Zeinhom A, Fadallah SA, Mahmoud M. Human mesenchymal stem/stromal cell-based therapy in diabetes mellitus: experimental and clinical perspectives. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15:384. doi:10.1186/s13287-024-03974-z.
39. Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med*. 2021 Apr 1;19(1):137. doi: 10.1186/s12967-021-02778-6.
40. Marrazzo P, París F, Pizzuti V, Alviano F, Pesión A, Bonsi L. Perinatal stem cell therapy to treat type 1 diabetes mellitus: a never-ending story of differentiation and immunomodulation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14597. doi:10.3390/ijms232314597.