

CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO, INSULINORRESISTENCIA, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 48-54.

RESUMEN

Las células mesenquimales troncales que se derivan del tejido adiposo son células madres adultas con capacidades multipotentes. Tiene funciones particulares como la homeostasis, la renovación y reparación celular del tejido adiposo. La obesidad está relacionada con enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus porque altera la composición y estructura del tejido adiposo, lo que provoca un entorno pro-inflamatorio, disfunción endocrina/metabólica, pérdida de la sensibilidad a la insulina y estrés oxidativo. La insulinoresistencia y la disminución de la secreción de insulina son características de la diabetes mellitus de tipo 2. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia tienen un impacto en las propiedades angiogénicas, adipogénicas, osteogénicas e inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales generadas a partir del tejido adiposo. Esto lleva a condiciones pro-inflamatorias, atrayendo células inmunitarias inflamatorias, lo que contribuye a la disfunción del tejido adiposo. La comprensión de la contribución de estas células puede aclarar su papel en la patogénesis de patologías relacionadas con su disfunción. El objetivo de esta revisión fue evaluar la función de las células mesenquimales troncales derivadas del tejido adiposo en la insulinoresistencia, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras claves: Células mesenquimales troncales; insulinoresistencia; obesidad; diabetes mellitus tipo 2.

MESENCHYMAL STEM CELLS DERIVED FROM ADIPOSE TISSUE IN INSULIN RESISTANCE, OBESITY, AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells derived from adipose tissue are adult stem cells with multipotent capabilities. They have particular functions such as homeostasis, cell renewal and repair of adipose tissue. Obesity is related to cardiovascular disease and diabetes mellitus because it alters the composition and structure of adipose tissue, resulting in a pro-inflammatory environment, endocrine/metabolic dysfunction, loss of insulin sensitivity and oxidative stress. Insulin resistance and decreased insulin secretion are characteristics of type 2 diabetes mellitus. Hyperglycemia and hyperinsulinemia impact the angiogenic, adipogenic, osteogenic and immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells generated from adipose tissue. This leads to pro-inflammatory conditions, attracting inflammatory immune cells, which contributes to adipose tissue dysfunction. Understanding the contribution of these cells may clarify their role in the pathogenesis of pathologies related to their dysfunction. The aim of this review was to evaluate the role of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in insulin resistance, obesity and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Mesenchymal stem cells; insulin resistance; obesity; diabetes mellitus type 2.

Artículo recibido en: junio 2024. Aceptado para publicación en: enero 2025.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como la acumulación patológica o excesiva de grasa que supone riesgos para la salud. Es secundaria al desequilibrio entre ingesta y gasto de energía del cuerpo¹. Además, está estrechamente relacionada con factores ambientales como ingesta de alimentos de alto contenido calórico y estilo de vida sedentaria. La obesidad es un factor de riesgo para enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares².

La DM2 es una pandemia global, especialmente en el mundo desarrollado. En 2016, la OMS informó que cerca del 9% de la población mundial estaba diagnosticada con DM2 y aproximadamente la mitad de las personas desconocen su diagnóstico. Por otra parte, la obesidad es el factor de riesgo modificable más importante en la prevención de la DM2, por lo que investigaciones recientes han estudiado el papel del tejido adiposo (TA) en el desarrollo de la DM2³.

El TA es el sitio de almacenamiento principal de energía en los humanos⁴. La obesidad y la DM2 aparecen como resultado de la disfunción del TA. Además, las funciones endocrinas e inmunitarias afectan el metabolismo de los carbohidratos, la sensibilidad a la insulina y promueven tanto la insulinoresistencia como la inflamación local y sistémica^{5,6}. La acumulación de grasa en depósitos anatómicos específicos es un determinante clave en las complicaciones clínicas de la obesidad y otras enfermedades metabólicas. Hasta la fecha, se ha propuesto que las células mesenquimales troncales (CMT) derivadas del TA desempeñan un papel clave en las diferentes funciones fisiopatológicas de cada depósito mediante la modulación de la expresión génica del sitio de depósito y su potencial adipogénico e inmunomodulador^{6,7}.

La comprensión de la contribución de las CMT específicas de cada depósito de TA puede ayudar a comprender su papel en la patogénesis tanto de la DM2 como de la obesidad. Por lo tanto, el

objetivo de esta revisión es evaluar la función de las células mesenquimales troncales del tejido adiposo en la insulinoresistencia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

FRACCIONES CELULARES DEL TEJIDO ADIPOSEO.

El TA consta de dos fracciones celulares: adipocitos maduros y células vasculares estromales ó fracción vascular estromal. Luego del proceso de digestión enzimática del TA y la centrifugación, los adipocitos flotan mientras que las células de la fracción vascular estromal precipitan⁸⁻¹².

La fracción vascular estromal del TA es heterogénea y puede dividirse en 2 grupos: porción hematopoyética y porción estromal¹². La porción hematopoyética incluye células que expresan CD45, e incluyen linfocitos (células *natural killer*, células T ayudadoras y reguladoras y células B), eosinófilos, neutrófilos, progenitores hematopoyéticos, mastocitos y macrófagos. El porcentaje de macrófagos puede variar dependiendo de las condiciones fisiopatológicas. Por ejemplo, el TA de sujetos obesos presenta mayor infiltración de monocitos / macrófagos¹¹⁻¹⁴.

La fracción vascular estromal está formada por células mesenquimales y endoteliales asociadas a los vasos sanguíneos. Todas estas células son negativas para el marcador panhematopoyético CD45. Hasta la fecha se han identificado cuatro sub-poblaciones celulares en la porción vascular estromal¹⁴:

- Pericitos y CMT (CD146+/CD34-/CD31-);
- Adipocitos/preadipocitos (CD146-/CD34+/CD31-);
- Células progenitoras endoteliales (CD31+/CD34+);
- Células endoteliales maduras (CD31+/CD34+).

En el TA, las CMT producen precursores endoteliales y pre-adipocitos, que posteriormente se diferencian en células endoteliales y adipocitos,

respectivamente. De esta manera, las CMT derivadas del TA pueden mantener o aumentar el número de adipocitos al modular la capacidad de almacenamiento de lípidos, así como su capacidad de homeostasis y/o regeneración mediante la adipogénesis. El cultivo de una porción vascular estromal produce células caracterizadas por la expresión de marcadores mesenquimales CD44, CD73, CD90 y CD105, pero negativos para CD45 y CD31¹⁵⁻¹⁷.

Las CMT pueden diferenciarse *in vitro* en células maduras de origen mesodérmico, como adipocitos, osteoblastos y condrocitos. Además, pueden promover directamente la adipogénesis mediante la diferenciación al interactuar con células endoteliales e inducir la formación de vasos sanguíneos o por secreción de factores angiogénicos, como factor de crecimiento vascular-endotelial, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento plaquetario¹⁸⁻²⁰.

El potencial angiogénico de las CMT derivadas de TA puede tener objetivos terapéuticos, ya que secretan mediadores químicos con actividad paracrina (citosina y factores de crecimiento), que estimulan la supervivencia / proliferación celular local, angiogénesis, diferenciación local de las CMT y supresión de la apoptosis. Además, el trasplante de estas células puede inhibir la respuesta linfocitaria mixta, y su baja inmunogenicidad garantiza su seguridad en trasplantes alogénicos como parte de la terapia regenerativa celular. En definitiva, sus efectos tróficos contribuyen a los procesos de homeostasis del TA, renovación celular, reparación tisular y equilibrio inmunogénico de los tejidos¹⁸⁻²⁰.

CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO Y OBESIDAD.

Estudios experimentales demuestran que la obesidad tiene efectos sobre la diferenciación de las CMT derivadas del TA. El índice de masa corporal alto presenta una correlación inversa con la expresión de ARN mensajero de la fosfatasa

alcalina y una menor actividad osteogénica en estudios *in vitro*²¹⁻²⁴. Otros estudios con CMT derivadas de TA subcutánea y visceral mostraban menor probabilidad de diferenciarse en líneas celulares osteogénicas comparado con aquellas aisladas en individuos no obesos²⁵. Estas observaciones indican que la diferenciación osteogénica está alterada en la obesidad, lo que es consistente con diferentes estudios que demuestran que el proceso de reparación ósea y consolidación de fracturas está afectado en sujetos obesos.

Los resultados con relación a la diferenciación adipogénica de las CMT en la obesidad son mixtos. Las células de individuos obesos tienen menor capacidad para diferenciarse en adipocitos, acumular lípidos intracelulares y expresión génica en estudios *in vitro* comparados con sujetos de peso normal^{26,27}. Además, el estado pro-inflamatorio del TA en sujetos obesos puede ser la causa de la alteración de la diferenciación adipocitaria²⁸. Las citosinas pro-inflamatorias son anti-adipogénicas y es posible que el trasplante de CMT de sujetos obesos tenga "memoria" de inhibición de la diferenciación en el ambiente inflamatorio *in vivo*, la cual puede observarse como la alteración de la adipogénesis *in vitro*.

Los macrófagos pro-inflamatorios cultivados *in vitro* producen factores que alteran la capacidad de adipogénesis de las CMT. Además, existe evidencia de correlación negativa entre la capacidad adipogénica de estas células en la obesidad y la activación de genes pro-inflamatorios^{11,29}. No obstante, algunos estudios señalan que las CMT de sujetos obesos mostraban mayor expresión de genes adipogénicos, lo que sugiere que son elementos activos en el proceso de adipogénesis. Otro estudio demostró que las CMT aisladas de un modelo experimental de cerdos obesos con dietas altas en grasas tenían mayor potencial adipogénico comparado con animales magros en fases iniciales de la obesidad¹¹. Las discrepancias sobre los efectos de la inflamación en el potencial adipogénico entre estos estudios pueden deberse a diferencias en

métodos de aislamiento de las células y métodos de evaluación de la adipogénesis.

El potencial pro-angiogénico de las CMT también está alterado en la obesidad. Las células de personas obesas tienen mayor expresión del factor anti-angiogénico trombospondina comparado con aquellas de individuos no obesos. Además, muestran menor capacidad para formar estructuras capilares. Por otra parte, las vesículas extracelulares mostraron valores inferiores de factores relacionados con la angiogénesis y, por lo tanto, un menor potencial angiogénico²⁹.

La obesidad también altera las propiedades inmunomoduladoras de las CMT y su capacidad para producir sustancias inmunomoduladoras^{30,31}. En pacientes con obesidad mórbida, las CMT secretan altas concentraciones de citosinas pro-inflamatorias interleucina (IL)-6 e IL-8³². Estos hallazgos son consistentes con estudios que muestran que las células de sujetos obesos presentan activación de genes de sustancias pro-inflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8, IL-10 y proteína quimiotáctica de monocitos 1 comparada con cultivos de sujetos no obesos. Además del aumento de la expresión de marcadores inflamatorios, las células de los sujetos obesos tienen mayor capacidad de migración y fagocitosis. El trasplante de estas células en individuos obesos muestra una disminución de la capacidad de activar los macrófagos M2 (macrófagos de vía alternativa) e inhibir la proliferación de linfocitos³³. Por lo tanto, los factores pro-inflamatorios alteran en forma directa el potencial de diferenciación y alteran la capacidad regenerativa de las CMT^{30,31}.

La obesidad también afecta a la capacidad proliferativa de las CMT. Las células de pacientes obesos son más susceptibles al proceso de apoptosis que las obtenidas de sujetos con peso normal. Entre las alteraciones moleculares producidas por la obesidad está el deterioro de la proliferación y viabilidad celular, asociado a desestabilización genómica y desregulación de las proteínas que controlan tanto el crecimiento como la senescencia celular. También es evidente

la alteración de la actividad de la telomerasa, lo que conduce al acortamiento de los telómeros³⁴.

Estos hallazgos sugieren que la obesidad modifica la funcionalidad de las CMT, promoviendo una respuesta pro-inflamatoria. La inflamación, a su vez, disminuye la capacidad adipogénica, lo que se traduce en una reducción de la generación de nuevos adipocitos en los diferentes depósitos de TA, llevando a la acumulación de depósitos de grasa ectópica. En general, la evidencia sugiere que las CMT son reguladoras clave de la respuesta inmunitaria en sujetos obesos.

CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES DEL TEJIDO ADIPOSO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La DM2 es una enfermedad compleja caracterizada por un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa, a causa de la incapacidad de las células B pancreáticas de producir insulina o la incapacidad de los tejidos periféricos para poder utilizar la insulina de manera adecuada³⁵. La patogenia de la DM2 está asociada a inflamación crónica sistémica de bajo grado. Un balance energético positivo conduce inicialmente al aumento hipertrófico del TA, provocando el desequilibrio entre citosinas pro- y anti-inflamatorias, lo cual contribuye a la infiltración de células inmunitarias en el TA. Posteriormente, tanto las citosinas pro-inflamatorias como las quimosinas son liberadas al torrente sanguíneo, afectando varios tejidos y células, incluidas las células del TA, hepáticas y musculares, lo cual lleva a la aparición de insulinoresistencia³⁶.

Varios estudios han demostrado que la capacidad adipogénica y osteogénica de las CMT está disminuida en pacientes con diagnóstico de DM2^{37,38}. Uno de esos estudios encontró que las células de sujetos con DM2 tienen menos expresión de genes adipogénicos comparados con individuos sin diabetes³⁷. Estos cambios pueden deberse a que las vesículas intracelulares de las CMT transportan y liberan proteínas, ácidos nucleicos como ARN mensajeros y pequeños ARN reguladores no codificantes, en

particular microARN, que tienen la capacidad de inducir efectos pleiotrópicos en las células diana³⁸. Los microARN, incluidos miR-17-5p, miR-24-3p y miR-145-5p, desempeñan un papel clave en la patogénesis de la DM2 al modificar la capacidad funcional y proliferativa de las células β pancreáticas, llevando al aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulinoresistencia, a través de las vías de la fosfoinositida-3-quinasa / ACT-serina/treonina quinasa³⁹. Alguna evidencia indica que la diferenciación y la proliferación de las CMT están alteradas en pacientes con DM2, caracterizado por aumento en la expresión de los marcadores pluripotentes Sox-2 y Oct-4⁴⁰. Además, estas células muestran menor expresión de las proteínas de membrana CD73, CD90 y CD105⁴¹.

La osteogénesis, como la adipogénesis de las CMT, son interdependientes, debido a la interacción entre los factores de transcripción RUNX2 (principal regulador de la osteogénesis) y el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (principal regulador de la adipogénesis); es posible que la supresión de la adipogénesis pueda ser consecuencia de la activación de la osteogénesis en sujetos con DM2. Sin embargo, los datos sobre este potencial osteogénico son contradictorios. Por ejemplo, existe evidencia de diferenciación osteoblástica de las CMT en individuos con DM2 más rápida que en el grupo de voluntarios sanos⁴². Un estudio demostró que las células obtenidas del TA subcutáneo de la región abdominal de sujetos con DM2 presentan mayor potencial de osteogénesis (aumento de la expresión de los genes BGLAP, SPP1, ALP) comparado con sujetos sanos⁴³. No obstante, los resultados de estudios experimentales indican disminución de la diferenciación osteogénica (disminución de la expresión de los genes Notch1, Hes1, Hey1, Runx2 y Opn) en células obtenidas de pacientes con DM2^{44,45}.

Por lo tanto, la insulinoresistencia en sujetos con diagnóstico de DM2 afecta la diferenciación de las CMT, probablemente conduciendo al aumento del potencial osteogénico y disminución del potencial adipogénico, lo que conduciría

a formación de depósitos de grasa ectópica y aumento de la severidad de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Las CMT derivadas del TA parecen tener un papel central en la patogénesis de la obesidad y la DM2. El ambiente inflamatorio crónico es parcialmente responsable de su disfunción, ya que las citosinas pro-inflamatorias tienen efectos negativos sobre la proliferación, activación y capacidad regenerativa. Además, otros eventos celulares que ocurren en el TA, como reprogramación metabólica, estrés oxidativo e hipoxia, desencadenan cambios en la expresión y actividad de genes específicos, inducción de la apoptosis y alteración de la actividad inmunomoduladora en sujetos obesos o con diagnóstico de DM2.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piché ME, Tcherno A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126:1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
2. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
3. Adnan M, Aasim M. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in adult population of Pakistan: A meta-analysis of prospective cross-sectional surveys. *Ann Glob Health* 2020;86:7. doi: 10.5334/aogh.2679.
4. Silva KR, Baptista LS. Adipose-derived stromal/stem cells from different adipose depots in obesity development. *World J Stem Cells* 2019;11:147-166. doi: 10.4252/wjsc.v11.i3.147.
5. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;205:194-208. doi: 10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x.
6. Haczeyni F, Bell-Anderson KS, Farrell GC. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obes Rev* 2018;19:406-420. doi: 10.1111/obr.12646.
7. Khunti K, Chudasama YV, Gregg EW, Kamkuemah M, Misra S, Suls J, Venkateshmurthy NS, Valabhji J. Diabetes

- and multiple long-term conditions: A review of our current global health challenge. *Diabetes Care* 2023;46:2092-2101. doi: 10.2337/dci23-0035.
8. Cuciureanu M, Carata u CC, Gabrielian L, Frăsinaru OE, Checheri ă LE, Trandafir LM, Stanciu GD, Szilagyı A, Pogonea I, Bordeianu G, et al. 360-degree perspectives on obesity. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1119. doi: 10.3390/medicina59061119.
 9. Meehan EV, Wang K. Interleukin-17 family cytokines in metabolic disorders and cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13:1643. doi: 10.3390/genes13091643.
 10. Agareva M, Stafeev I, Michurina S, Sklyanik I, Shestakova E, Ratner E, Hu X, Menshikov M, Shestakova M, Parfyonova Y. Type 2 diabetes mellitus facilitates shift of adipose-derived stem cells ex vivo differentiation toward osteogenesis among patients with obesity. *Life (Basel)* 2022;12:688. doi: 10.3390/life12050688.
 11. Grun LK, Maurmann RM, Scholl JN, Fogaça ME, Schmitz CRR, Dias CK, Gasparotto J, Padoin AV, Mottin CC, Klamt F, et al. Obesity drives adipose-derived stem cells into a senescent and dysfunctional phenotype associated with P38MAPK/NF-KB axis. *Immun Ageing* 2023;20:51. doi: 10.1186/s12979-023-00378-0.
 12. Szukiewicz D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. *Int J Mol Sci* 2023;24:9818. doi: 10.3390/ijms24129818.
 13. Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Biosci Rep* 2023;43:BSR20220200. doi: 10.1042/BSR20220200.
 14. Zenić L, Polančec D, Hudetz D, Jeleč Z, Rod E, Vidović D, Starešinić M, Sabalić S, Vrdoljak T, Petrović T, et al. Medicinal signaling cells niche in stromal vascular fraction from lipoaspirate and microfragmented counterpart. *Croat Med J* 2022;63:265-272. doi: 10.3325/cmj.2022.63.265.
 15. Wonski BT, Patel B, Tepper DG, Siddiqui A, Kabbani LS, Lam MT. Adipose-derived stem cells significantly increases collagen level and fiber maturity in patient-specific biological engineered blood vessels. *PLoS One* 2023;18:e0291766. doi: 10.1371/journal.pone.0291766.
 16. Tajali R, Eidi A, Tafti HA, Pazouki A, Kamarul T, Sharifi AM. Transplantation of adipose derived stem cells in diabetes mellitus: limitations and achievements. *J Diabetes Metab Disord* 2023;22:1039-1052. doi: 10.1007/s40200-023-01280-8.
 17. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, Kasalkova NS, Svorcik V, Kolska Z, Motarjemi H, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review. *Biotechnol Adv* 2018;36:1111-1126. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011.
 18. Mohamed-Ahmed S, Yassin MA, Rashad A, Espedal H, Idris SB, Finne-Wistrand A, Mustafa K, Vindenes H, Fristad I. Comparison of bone regenerative capacity of donor-matched human adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res* 2021;383:1061-1075. doi: 10.1007/s00441-020-03315-5.
 19. Dubey NK, Mishra VK, Dubey R, Deng YH, Tsai FC, Deng WP. Revisiting the advances in isolation, characterization and secretome of adipose-derived stromal/stem cells. *Int J Mol Sci* 2018;19:2200. doi: 10.3390/ijms19082200.
 20. Krawczenko A, Klimczak A. Adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells and their contribution to angiogenic processes in tissue regeneration. *Int J Mol Sci* 2022;23:2425. doi: 10.3390/ijms23052425.
 21. Palacios-Marin I, Serra D, Jimenez-Chillarón J, Herrero L, Todorčević M. Adipose tissue dynamics: Cellular and lipid turnover in health and disease. *Nutrients* 2023;15:3968. doi: 10.3390/nu15183968.
 22. AlZaim I, de Rooij LPMH, Sheikh BN, Börgeson E, Kalucka J. The evolving functions of the vasculature in regulating adipose tissue biology in health and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19:691-707. doi: 10.1038/s41574-023-00893-6.
 23. Cheng HY, Anggelia MR, Lin CH, Wei FC. Toward transplantation tolerance with adipose tissue-derived therapeutics. *Front Immunol* 2023;14:1111813. doi: 10.3389/fimmu.2023.1111813.
 24. Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, Tucker HA, Chiu ES, Rowan BG. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol* 2013;14:34. doi: 10.1186/1471-2121-14-34.
 25. Oliva-Olivera W, Leiva Gea A, Lhamyani S, Coín-Aragüez L, Alcaide Torres J, Bernal-López MR, García-Luna PP, Morales Conde S, Fernández-Veledo S, El Bekay R, et al. Differences in the osteogenic differentiation capacity of omental adipose-derived stem cells in obese patients with and without metabolic syndrome. *Endocrinology* 2015;156:4492-4501. doi: 10.1210/en.2015-1413.
 26. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, Woelk L, Fan H, Logan DW, Schürmann A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell* 2017;20:771-784.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.02.009.
 27. Wu CL, Diekman BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1079-87. doi: 10.1038/ijo.2012.171.
 28. Han X, Li W, He X, Lu X, Zhang Y, Li Y, Bi G, Ma X, Huang X, Bai R, et al. Blockade of TGF-β signalling alleviates human adipose stem cell senescence induced by native ECM in obesity visceral white adipose tissue. *Stem Cell Res Ther* 2023;14:291. doi: 10.1186/s13287-023-03525-y.
 29. Lopes Alves DV, Claudio-da-Silva C, Souza MCA, Pinho RT, da Silva WS, Sousa-Vasconcelos PS, Borojevic R, Nogueira CM, Dutra HDS, Takiya CM, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells from ex-morbidly obese individuals instruct macrophages towards a M2-like profile in vitro. *Int J Stem Cells* 2023;16:425-437. doi: 10.15283/ijsc22172.

30. Oñate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Ybarra J, Díez-Caballero A, Ballesta-López C, Moscatiello F, Herrero J, Badimon L. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J* 2012;26:4327-36. doi: 10.1096/fj.12-207217.
31. Togliatto G, Dentelli P, Gili M, Gallo S, Deregibus C, Biglieri E, Iavello A, Santini E, Rossi C, Solini A, et al. Obesity reduces the pro-angiogenic potential of adipose tissue stem cell-derived extracellular vesicles (EVs) by impairing miR-126 content: impact on clinical applications. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:102-11. doi: 10.1038/ijo.2015.123.
32. Silva KR, Liechocki S, Carneiro JR, Claudio-da-Silva C, Maya-Monteiro CM, Borojevic R, Baptista LS. Stromal-vascular fraction content and adipose stem cell behavior are altered in morbid obese and post bariatric surgery obese women. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:72. doi: 10.1186/s13287-015-0029-x.
33. Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Ejarque M, Fradera R, Roche K, Nuñez-Roa C, Vendrell J, Fernández-Veledo S. Obesity and type 2 diabetes alters the immune properties of human adipose derived stem cells. *Stem Cells* 2016;34:2559-2573. doi: 10.1002/stem.2429.
34. Pérez LM, de Lucas B, Lunyak VV, Gálvez BG. Adipose stem cells from obese patients show specific differences in the metabolic regulators vitamin D and Gas5. *Mol Genet Metab Rep* 2017;12:51-56. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.008.
35. Forray AI, Coman MA, Simonescu-Colan R, Mazga AI, Chereche RM, Borzan CM. The global burden of type 2 diabetes attributable to dietary risks: insights from the global burden of disease study 2019. *Nutrients* 2023;15:4613. doi: 10.3390/nu15214613.
36. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol* 2019;89:e12747. doi: 10.1111/sji.12747.
37. van Tienen FH, van der Kallen CJ, Lindsey PJ, Wanders RJ, van Greevenbroek MM, Smeets HJ. Preadipocytes of type 2 diabetes subjects display an intrinsic gene expression profile of decreased differentiation capacity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:1154-64. doi: 10.1038/ijo.2010.275.
38. Ge Q, Zhang H, Hou J, Wan L, Cheng W, Wang X, Dong D, Chen C, Xia J, Guo J, et al. VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms. *Mol Med Rep* 2018;17:1667-1675. doi: 10.3892/mmr.2017.8059.
39. Ishiy CSRA, Ormanji MS, Maquigussa E, Ribeiro RS, da Silva Novaes A, Boim MA. Comparison of the effects of mesenchymal stem cells with their extracellular vesicles on the treatment of kidney damage induced by chronic renal artery stenosis. *Stem Cells Int* 2020;2020:8814574. doi: 10.1155/2020/8814574.
40. Wang Q, Wang X, Feng Y. Chitosan hydrogel as tissue engineering scaffolds for vascular regeneration applications. *Gels* 2023;9:373. doi: 10.3390/gels9050373.
41. Skubis-Sikora A, Sikora B, Witkowska A, Mazurek U, Gola J. Osteogenesis of adipose-derived stem cells from patients with glucose metabolism disorders. *Mol Med* 2020;26:67. doi: 10.1186/s10020-020-00192-0.
42. Madonna R, Renna FV, Cellini C, Cotellesse R, Picardi N, Francomano F, Innocenti P, De Caterina R. Age-dependent impairment of number and angiogenic potential of adipose tissue-derived progenitor cells. *Eur J Clin Invest* 2011;41:126-33. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02384.x.
43. Dzhoyashvili NA, Efimenko AY, Kochegura TN, Kalinina NI, Koptelova NV, Sukhareva OY, Shestakova MV, Akchurin RS, Tkachuk VA, Parfyonova YV. Disturbed angiogenic activity of adipose-derived stromal cells obtained from patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *J Transl Med* 2014;12:337. doi: 10.1186/s12967-014-0337-4.
44. Rauch A, Haakonsson AK, Madsen JGS, Larsen M, Forss I, Madsen MR, Van Hauwaert EL, Wivie C, Jespersen RS, Tencerova M, et al. Osteogenesis depends on commissioning of a network of stem cell transcription factors that act as repressors of adipogenesis. *Nat Genet* 2019;51:716-727. doi: 10.1038/s41588-019-0359-1.
45. Wang L, Liu T, Liang R, Wang G, Liu Y, Zou J, Liu N, Zhang B, Liu Y, Ding X, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate β cell dysfunction of human type 2 diabetic islets by reversing β cell dedifferentiation. *EBioMedicine* 2020;51:102615. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.102615.