

Artículo original

La obesidad induce cambios en la morfología mitocondrial e incrementa los residuos de nitrotirosina en la placenta humana

Karenth Milena Rodríguez Córdoba ¹, María Carolina Pustovrh ¹

¹Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Cómo citar: Rodríguez Córdoba KM, Pustovrh MC. La obesidad induce cambios en la morfología mitocondrial e incrementa los residuos de nitrotirosina en la placenta humana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e857. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.857>

Recibido: 15/Abril/2024

Aceptado: 22/Octubre/2024

Publicado: 02/Diciembre/2024

Resumen

Contexto: en la obesidad, se observa una disfunción mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo, caracterizado por cambios en la estructura de las mitocondrias, acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial y una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, según sus siglas en inglés), lo que resulta en una respuesta ineficiente en la producción de ATP.

Objetivo: el objetivo principal de esta investigación fue evaluar los niveles de estrés oxidativo y su impacto sobre la morfología mitocondrial en placentas a término de gestantes obesas.

Metodología: estudio de cohorte transversal retrospectivo analítico. Se obtuvieron 30 muestras de placenta de gestantes a término, sin antecedentes patológicos previos, que asistieron a una IPS de Cali. Se dividieron en tres grupos de estudio: grupo control (CO) = 10 (IMC = 18,5 kg/m²-24,9 kg/m²); obesidad pregestacional (OP) = 10 (IMC > 30 kg/m²); obesidad gestacional (OG) = 10 (IMC ≤ 29,9 kg/m² con aumento > 13 kg). El análisis de daño por estrés oxidativo fue evaluado por medio de anticuerpo antinitrotirosina, donde la morfología mitocondrial fue analizada con microscopía electrónica de transmisión (MET).


Resultados: los residuos de nitrotirosina (NT) se presentaron en mayor cantidad en las placentas de las madres con obesidad, en comparación con el grupo control (CO = 11,64 ± 0,40; OG = 14,7 ± 0,92; OP = 17,44 ± 2,13; p ≤ 0,02). Las mitocondrias presentes en las vellosidades terminales del sincitiotrofoblasto de los grupos OP y OG mostraron cambios en su número, tamaño y forma. Además, se identificó una alteración en las crestas mitocondriales, pérdida de las membranas mitocondriales interna y externa, y fragmentación de mitocondrias en el citoplasma de la célula placentaria.

Conclusiones: la obesidad materna ocasionó cambios significativos en los niveles de estrés oxidativo, evaluados mediante residuos de NT, así como daño severo en la morfología mitocondrial. Estos cambios podrían afectar negativamente el metabolismo de biomoléculas y el funcionamiento placentario, induciendo un proceso inflamatorio persistente mediado por radicales libres de oxígeno.

Palabras clave: mitocondria, radicales libres de oxígeno, placenta, estrés oxidativo, obesidad, morfología mitocondrial.

Destacados

- El estrés oxidativo en la obesidad gestacional puede ser evaluado mediante la cuantificación de residuos de nitrotirosina en la placenta a través de un análisis inmunohistoquímico. Esta técnica no solo permite identificar la localización de los residuos de nitrotirosina, sino también determinar la severidad del compromiso en el tejido placentario.
- Los cambios en la morfología mitocondrial, ocurridos en la obesidad gestacional, son secundarios a la exposición continua de la activación permanente del estrés oxidativo y activación de la cascada inflamatoria de bajo grado en la placenta, estos cambios en la microestructura de la mitocondria pueden afectar procesos de recambio mitocondrial y mitofagia.
- La microscopía electrónica de transmisión en las mitocondrias y el análisis inmunohistoquímico de nitrotirosina son técnicas útiles para el estudio tanto molecular como morfológico de la vía del estrés oxidativo y el daño mitocondrial.

 **Correspondencia:** Karenth Milena Rodríguez Córdoba, departamento de Morfología, edificio 116, 1er piso, calle 4B #36-00, Universidad del Valle, sede San Fernando, Cali, Colombia. Correo-e: karenth.rodriguez@correounivalle.edu.co

Obesity induces changes in mitochondrial morphology and increases nitrotyrosine residues in the human placenta

Abstract

Background: In obesity, mitochondrial dysfunction and increased oxidative stress are observed, characterized by changes in the structure of mitochondria, accumulation of mutations in mitochondrial DNA, and an overproduction of reactive oxygen species (ROS), which results in an inefficient response in ATP production.

Purpose: The main objective of this research was to evaluate the levels of oxidative stress and its impact on mitochondrial morphology in term placentas of obese pregnant women.

Methodology: Analytical retrospective cross-sectional cohort study. 30 placenta samples were obtained from full-term pregnant women with no previous pathological history who attended an IPS in Cali. They were divided into three study groups: Control group, CO=10 (BMI 18.5kg/m²- 24.9kg/m²); Pregestational obesity, OP=10 BMI >30 kg/m²; Gestational obesity, OG= 10 (BMI≤29.9kg/m² with increase>13kg). The analysis of oxidative stress damage was evaluated by means of anti-Nitrotyrosine (NT) antibody; Mitochondrial morphology was analyzed with TEM (Transmission Electron Microscopy).

Results: NT residues were present in greater quantities in the placentas of mothers with obesity, compared to the control group (CO:11.64±0.40; OG: 14.7± 0.92; OP:17.44±2.13; p≤0.02). The mitochondria present in the terminal villi of the syncytiotrophoblast of the OP and OG groups showed changes in their number, size and shape. In addition, alterations in the mitochondrial cristae, loss of the internal and external mitochondrial membranes and fragmentation of mitochondria in the cytoplasm of the placental cell were identified.

Conclusions: Maternal obesity caused significant changes in oxidative stress levels, evaluated by nitrotyrosine residues, as well as severe damage in mitochondrial morphology. These changes could negatively affect the metabolism of biomolecules and placental functioning, inducing a persistent inflammatory process mediated by oxygen free radicals.

Keywords: mitochondria, oxygen free radicals, placenta, oxidative stress.

Highlights

- Oxidative stress in gestational obesity can be evaluated by quantifying nitrotyrosine residues in the placenta through immunohistochemical analysis. This technique not only allows identifying the location of nitrotyrosine residues, but also determines the severity of the compromise in the placental tissue.
- The changes in mitochondrial morphology that occur in gestational obesity are secondary to the continuous exposure of permanent activation of oxidative stress and activation of the low-grade inflammatory cascade in the placenta. These changes in the microstructure of the mitochondria can affect mitochondrial turnover processes and mitophagy.
- Transmission electron microscopy in mitochondria and immunohistochemical analysis of nitrotyrosine are useful techniques for both the molecular and morphological study of the oxidative stress pathway and mitochondrial damage.

Introducción

La obesidad es un grave problema de salud pública, un factor de riesgo principal de enfermedades crónicas no transmisibles, que impactan en la morbilidad de las poblaciones en el mundo. Un índice de masa corporal (IMC) elevado se relaciona con trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina, la dislipidemia, las alteraciones cardiovasculares y la diabetes *mellitus* tipo 2 (1).

De mantenerse la tendencia, para el año 2030, más del 40% de la población del planeta tendrá sobrepeso y más de la quinta parte será obesa (2). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3), desde 1980 la obesidad se ha duplicado en todo el mundo. En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían

sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos (4-5).

En Colombia, según el último censo nutricional (ENSIN) realizado en el 2015, la población adulta presentó el 56,4% de exceso de peso, lo que significa un incremento de 5,2 puntos porcentuales con respecto al año 2010, siendo la obesidad más frecuente en las mujeres (22,4%) que en los hombres (14,4%) (6-7).

En particular, las mujeres en edad reproductiva son una población altamente vulnerable, ya que la ganancia excesiva de peso, el sobrepeso y la obesidad previos al embarazo y durante la gestación, constituyen factores de riesgo tanto para la madre como para el feto. En la mujer en embarazo, la obesidad aumenta los riesgos de diabetes gestacional y preeclampsia. En el feto, la obesidad materna aumenta el riesgo de muerte y la

presencia de anomalías congénitas, enfermedades metabólicas, dislipidemias, enfermedades cardíacas e hipertensión arterial en la vida adulta (8).

Se ha demostrado la presencia de un desequilibrio en la producción y eliminación de las especies reactivas de oxígeno (*ROS*, según sus siglas en inglés) en la obesidad, conduciendo a esteatosis hepática, aterosclerosis, resistencia a la insulina y disfunción cardíaca (9–10). Además, se conoce que niveles elevados de *ROS* pueden alterar la producción ATP y generar acumulación de mutaciones y daños en el ADN mitocondrial (11–12).

La placenta es el órgano regulador de la homeostasis materno-fetal, por lo que el crecimiento y desarrollo fetal dependen de manera exclusiva de este órgano. La placenta no solo facilita el intercambio de gases y nutrientes, sino que regula la disponibilidad de estos por medio de las señales endocrinas (13).

En la obesidad, se ha reportado que la placenta presenta una activación de las vías de inflamación, aumento de los niveles de estrés oxidativo y una disminución en la fosforilación oxidativa con consecuencia de acumulación lipídica (14); sin embargo, los mecanismos que encierran estas alteraciones de la placenta en un ambiente uterino obesogénico aún están en exploración. Al tener en cuenta estos antecedentes, el objetivo de esta investigación fue evaluar los niveles de estrés oxidativo y su impacto sobre la morfología mitocondrial en placentas a término de gestantes obesas.

Materiales y métodos

Población

Las participantes fueron mujeres gestantes con edades comprendidas entre 18 y 37 años, con embarazo único a término (entre 37,0 y 41,6 semanas), que aprobaron y firmaron el consentimiento informado. Fueron excluidas las gestantes con diagnóstico previo de comorbilidades (diabetes pregestacional, hipertensión arterial crónica, trastornos hipertensivos del embarazo, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo o

hipertiroidismo, lupus, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, artritis reumatoidea, VIH/SIDA y restricción del crecimiento intrauterino), con antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y consumo de sustancias psicoactivas o con alguna de las siguientes condiciones clínicas: ruptura prematura de membrana > 12 horas, corioamnionitis, placenta previa y administración de glucocorticoides por amenaza de parto pretérmino. El presente estudio contó con el aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle (aval código interno: 121-019).

Selección de la muestra

Este fue un estudio de cohorte transversal retrospectivo y analítico, donde las muestras fueron tomadas de 30 placentas y fijadas en paraformaldehído para análisis inmunológico y fijadas en glutaraldehído para análisis de ultraestructural. Estas muestras fueron distribuidas en tres grupos experimentales, clasificadas según IMC: grupo control (CO) = 10 gestantes con peso normal (IMC = 18,5 kg/m² - 24,9 kg/m²), obesas pregestacionales (OP) = 10 gestantes que iniciaron su embarazo con un IMC \geq 30 kg/m² y obesas gestacionales (OG) = 10 gestantes que iniciaron el embarazo con IMC normal y presentaron ganancia excesiva de peso comprendido entre 10 y 13 kg. Se tuvieron en cuenta las guías de práctica clínica para la prevención, la detección temprana y el tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio (2013) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (15).

Detección y cuantificación de NT por inmunohistoquímica

Las muestras de tejido placentario humano, fijadas previamente en paraformaldehído al 4%, fueron distribuidas en tres grupos: CO, OP y OG. Se realizaron cortes en micrótomos a 4 μ m y se dispusieron sobre láminas portaobjetos cargadas. Luego, se realizó recuperación antigénica con amortiguador TRIS EDTA Tween-20 PH 9,0, en vaporera y durante 40 minutos. Posteriormente, para la identificación de los residuos de NT, se procedió a incubar toda la noche con el anticuerpo policlonal de conejo antinitrotirosina

(MyBiosource, California, Estados Unidos), a una concentración de 7,9 mg/ul. Finalizada esta fase, se procedió a realizar tres lavados con PBS Tween-20 y tres con PBS. A continuación, se realizó el revelado incubando el kit ab 236466 ABCAM, mouse and rabbit specific HRP /DAB IHC detection kit micropolymer (ABCam, Reino Unido). Los residuos de NT se identificaron como precipitados color café en las muestras evaluadas. En todos los grupos se realizó omisión de anticuerpo primario, como control negativo de inmunomarcación.

Para observación y registro fotográfico, se empleó el microscopio binocular con cámara digital incorporada Leica DM750 (Leica, Alemania), acoplado al *software* Leica Application Suite (LAS 4.7). Se capturaron 750 imágenes a una magnificación de 10X. Además, el análisis densitométrico se realizó empleando el programa Image Pro-Plus 6.0.

Evaluación de la morfología mitocondrial en placenta humana

La evaluación de la morfología mitocondrial del tejido placentario se realizó por microscopía electrónica de transmisión (MET), para ello, se realizaron cortes ultrafinos a 50 nm. Los pasos de procesamiento de muestras fueron:

1. Fijación primaria (24 horas) con glutaraldehído al 3%.
2. Fijación secundaria (1 hora) con peróxido de osmio.
3. Deshidratación (1 hora).
4. Infiltración e incrustación con óxido de propileno.
5. Curación (24 horas), endurecimiento del tejido para el corte ultrafino, se incubó en horno de vacío a una temperatura de 60 °C por 24 horas.
6. Se realizaron bloques trapezoidales para cortes de secciones gruesas y luego se tiñó con azul de toluidina al 1%, para confirmar la orientación de la muestra de tejido con microscopía óptica de alta resolución.
7. Las muestras obtenidas de los cortes ultrafinos se depositaron en rejillas de

cobre. Posteriormente, se realizaron tinciones con acetato de uranilo y citrato de plomo.

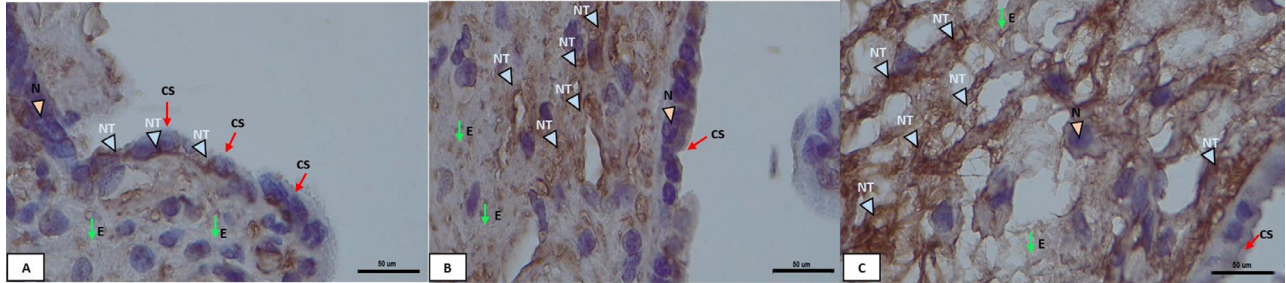
Las imágenes fueron analizadas con el microscopio electrónico de transmisión (MET) JEOL 1011 (Japón), acoplado a la cámara (Gatan Rio, Estados Unidos). El procesamiento de imágenes se realizó con el *software*: Gatan-Digital Micrograph (Estados Unidos) a un aumento de 12000 kv, con su respectivo registro fotográfico. El procesamiento de las muestras para microscopía electrónica de transmisión se realizó en la Universidad del Valle, en los laboratorios de Histología del Departamento de Morfología, en convenio con la Universidad Nacional de Colombia (sede Palmira); allí se hizo la visualización de las imágenes con el microscopio electrónico de transmisión y el *software* GATAN para captura de las imágenes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado empleando el *software* GraphPAD Prisma, versión 8.0 (Boston, Estados Unidos), con un valor de $p < 0,05$ como límite de significancia estadística. Se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk en la evaluación de la distribución de los datos, por medio de la cual se aceptó que estos presentaron una distribución normal ($p > 0,1$). Posteriormente, se empleó el análisis de varianza (Anova) para la evaluación NT en los tres grupos de gestantes de estudio. Los resultados se presentaron como la media \pm el error estándar (EE).

Resultados

La evaluación del daño oxidativo se evidenció en mayor medida en el sincitiotrofoblasto y el estroma de las vellosidades terminales correspondientes a las placentas del grupo obeso, comparado con el control (figuras 1). Los niveles de NT fueron significativamente mayores en las vellosidades terminales evaluadas correspondientes a los grupos OP y OG vs. CO (CO = $11,64 \pm 0,40$; OG = $14,7 \pm 0,92$; OP = $17,44 \pm 2,13$; $p \leq 0,02$, respectivamente) (figura 2).



Figuras 1. Inmunomarcación del receptor de NT en vellosidades terminales de placenta humana a término

Nota: 1A: CO: grupo control; 1B: OG: obesidad gestacional; 1C: OP: obesidad pregestacional; E: estroma; N: núcleos; NT: nitrotirosina; SC: sincitiotrofoblasto.

La inmunomarcación de NT se denota como un precipitado café. Los núcleos fueron contrateñidos con hematoxilina. Las imágenes fueron tomadas con un aumento de 40X.

Fuente: elaboración propia.

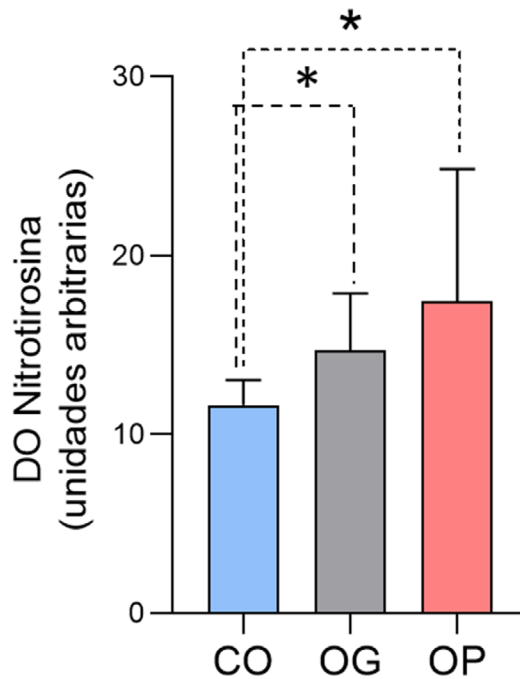


Figura 2. Niveles proteicos de NT en vellosidades terminales de placenta humana a término.

Nota: CO: grupo control; DOI: densidad óptica integrada expresada en unidades arbitrarias (UA); * $p \leq 0,02$, OG: obesidad gestacional; OP: obesidad pregestacional.

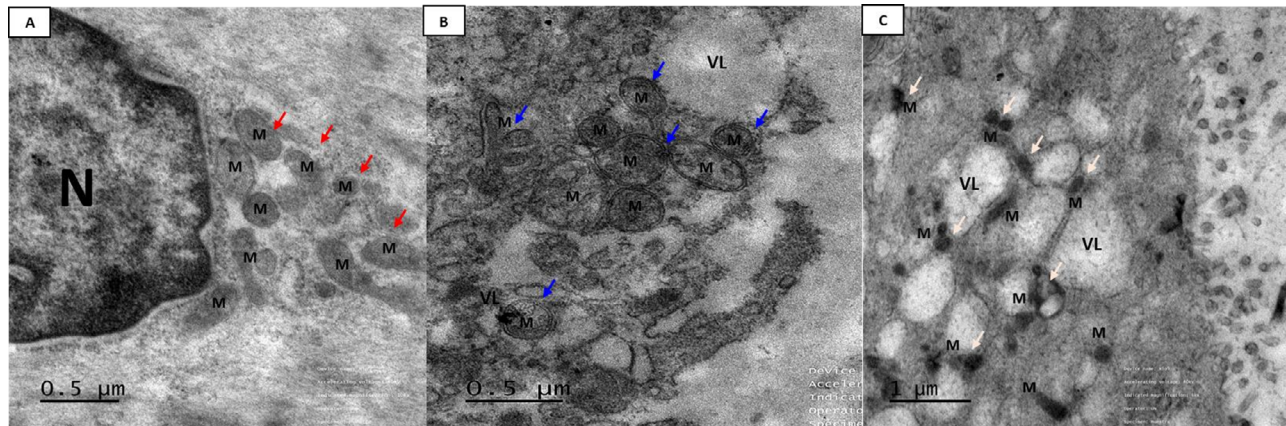
Fuente: elaboración propia.

La evaluación de la morfología mitocondrial en las vellosidades terminales placentarias de los grupos OP y OG reveló diferencias significativas

en cuanto a tamaño y forma, en comparación con el grupo CO. Se observó un aumento en las mitocondrias fragmentadas en los grupos de

obesidad, con notables pérdidas de la integridad de las crestas y de las membranas mitocondriales

interna y externa, en contraste con el grupo CO (figuras 3).



Figuras 3. Microfotografías electrónicas de vellosidades terminales en placenta humana

Nota: 3A: mitocondrias grupo CO (flechas rojas); 3B: mitocondrias grupo OG (flechas azules); 3C: mitocondrias grupo OP (flechas blancas). M: mitocondrias; N: núcleo; VL: vacuola lipídica.

Microscopía electrónica de las vellosidades de la placenta a término que muestra secciones representativas de células de sincitiotrofoblasto en los grupos OP y OG, que difieren en tamaño y forma. Se presentan también mitocondrias fragmentadas, con pérdida de crestas y membrana mitocondrial interna y externa, en comparación del grupo CO. Las imágenes fueron tomadas con un aumento de 12.000 kb.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La detección de los residuos de nitrotirosina y las alteraciones en la morfología mitocondrial en la placenta de mujeres gestantes con obesidad evidencian, de manera directa, la relación entre esta condición y el estrés oxidativo a nivel placentario. Este hallazgo proporciona una base sólida para comprender las alteraciones moleculares asociadas con la obesidad durante el embarazo. En consecuencia, se pueden establecer nuevas políticas sanitarias específicas dirigidas a mujeres gestantes, adaptando las guías de atención de la obesidad y las prácticas clínicas en Obstetricia, Ginecología, Nutrición, Medicina Interna y Endocrinología. Estas recomendaciones pueden incluir el cribado de poblaciones de riesgo, intervenciones tempranas, el uso de biomarcadores moleculares, la detección de factores de riesgo clínicos, la prevención y promoción de estilos de vida saludables para

reducir la incidencia de patologías asociadas con la obesidad de alto riesgo cardiovascular y alto impacto en la morbilidad, tanto materna como fetal.

Este estudio demostró que la obesidad, tanto antes como durante el embarazo, se relaciona con niveles significativamente elevados de NT en la placenta humana, especialmente en las vellosidades terminales placentarias, que son cruciales para el intercambio fetal-placentario.

La NT es un marcador de estrés oxidativo, resultado de la interacción entre los radicales libres de oxígeno y el aminoácido tirosina en las células. En la obesidad gestacional, se observa una respuesta metabólica elevada frente a la acumulación excesiva de lípidos dentro de las células. Esta acumulación conduce a un aumento en los niveles de ácidos grasos libres, los cuales alteran la estructura de la membrana mitocondrial, promoviendo la liberación de ROS (16).

Estos ROS pueden reaccionar con diversas macromoléculas, incluyendo el ADN, generando un daño continuo en las membranas intracelulares y amplificando así la producción de ROS y estrés oxidativo (17). La presencia elevada de NT en este contexto se considera un indicador directo del daño, derivado de esta respuesta metabólica anormal al estrés oxidativo, por lo que este ambiente oxidativo alterado en la placenta obesa puede tener consecuencias adversas para el desarrollo fetal y la función placentaria, exacerbando las complicaciones asociadas con la obesidad durante el embarazo.

Estas complicaciones pueden incluir: exposición persistente a la inflamación crónica, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, diabetes gestacional y disfunción mitocondrial (18). Todas estas condiciones están marcadas por un aumento sostenido en la activación del estrés oxidativo, que desempeña un papel central en la fisiopatología de la obesidad (19). Del mismo modo, la activación del estrés del retículo endoplásmico (RE) en la obesidad se dirige a órganos con altas tasas metabólicas, principalmente tejido adiposo, corazón, músculo esquelético, páncreas e hígado. Estos órganos exhiben una alta producción de ROS y una estimulación constante de la respuesta inflamatoria, incluida la resistencia a la leptina, la muerte celular programada de las células β y la infiltración y acumulación de lípidos hepáticos (20).

En investigaciones previas realizadas por Oliva *et al.* en 2012 (21), se ha establecido una correlación entre la obesidad materna pregestacional y varios aspectos adversos para la salud fetal, incluyendo: aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial vascular fetoplacentaria y un mayor riesgo de resistencia a la insulina en el neonato. Estos hallazgos sugieren que la obesidad materna pregestacional puede ser un factor de riesgo significativo que debe ser cuidadosamente evaluado y detectado en el contexto de la salud materno-fetal antes del embarazo. El presente estudio respalda dichos hallazgos al demostrar que el grupo con el mayor aumento en los marcadores de NT placentaria corresponde a mujeres obesas antes de la gestación, lo que confirma el daño mitocondrial derivado de la exposición crónica a la obesidad

y donde esta población sería potencialmente elegible para realizar intervenciones tempranas antes del embarazo.

Por otro lado, estudios realizados por Hu *et al.* en 2019 (22) han revelado un incremento en los biomarcadores de estrés en el RE en la obesidad, que fueron identificados mediante técnicas de inmunomarcación, sus hallazgos mostraron un aumento significativo del estrés en el RE en las células endoteliales de la vena umbilical, especialmente en las células de la vena umbilical humana (HUVEC, según sus siglas en inglés), lo que sugiere que las placentas de madres obesas generan un entorno lipotóxico, activando de manera directa el estrés en el RE y que tiene acción a nivel vascular placentario, un aumento en la producción de ROS y, como resultado, disfunciones vasculares y de perfusión placentaria.

El presente estudio también pudo demostrar que la marcación de NT se encontró en la totalidad de las placentas de gestantes obesas y que su mayor impacto fue observado en las vellosidades terminales, lugar de intercambio materno-fetal, en estructuras como el sincitiotrofoblasto y el estroma placentario. Además, el estudio de Villalobos-Labra *et al.* en 2018 (23) reveló una disminución de eNOS en placentas humanas de madres obesas, junto con alteraciones en la disponibilidad de óxido nítrico. También, otros estudios similares (21) en placentas humanas de pacientes con preeclampsia demostraron una relación negativa entre el estrés del RE y la expresión del factor de crecimiento placentario (PLGF, según sus siglas en inglés). Estos hallazgos reafirman que la activación persistente del estrés del RE puede alterar el equilibrio de los factores inductores de la angiogénesis en los vasos placentarios e inducir a preeclampsia y trastornos metabólicos durante la gestación.

Por otro lado, los estudios realizados por Mandò *et al.* en 2018 (24) revelaron que las mitocondrias presentes en la placenta durante el embarazo pueden experimentar alteraciones significativas debido a un índice de masa corporal (IMC) materno elevado, obesidad o a las alteraciones metabólicas asociadas a la diabetes *mellitus* gestacional. El análisis de perfiles mitocondriales en el

sincitiotrofoblasto de placentas de pacientes con obesidad gestacional, pregestacional y diabetes *mellitus* evidenció hallazgos similares al presente estudio, encontrando modificaciones en el tamaño de las mitocondrias y una matriz con una densidad notablemente reducida, junto con la presencia de rupturas en las crestas mitocondriales o su transformación en vesículas, dando lugar a un patrón irregular. Además, se observaron pérdidas de membranas mitocondriales y acumulación de vacuolas lipídicas. Estos hallazgos sugieren que, en la obesidad placentaria y las alteraciones metabólicas, como la diabetes *mellitus*, se presentan cambios morfológicos mitocondriales que indican una respuesta metabólica ineficiente, acompañada de una disminución en la funcionalidad mitocondrial, como resultado del aumento de la inflamación crónica persistente y de la respuesta anómala a la alta carga de estrés oxidativo sobre la morfología mitocondrial. Nuestros resultados sobre la morfología mitocondrial placentaria en embarazos con obesidad fueron consistentes con investigaciones previas, mostrando alteraciones en las estructuras mitocondriales debido al daño causado por el estrés oxidativo en el entorno obeso, en comparación con las placentas de peso normal, donde se observó una morfología mitocondrial conservada; sin embargo, es importante resaltar que en el presente estudio las mujeres gestantes no presentaron diabetes gestacional ni comorbilidades asociadas, esto indica que la obesidad por sí sola es capaz de desencadenar procesos degenerativos a nivel de la estructura mitocondrial.

Finalmente, estudios previos realizados por el grupo de investigación TEBLAMI (grupo de investigación de Tejidos blandos y mineralizados del Departamento de Morfología de la Universidad del Valle, Sede San Fernando, Cali) han demostrado, en este mismo grupo de mujeres, que iniciar el embarazo en un estado de obesidad se correlaciona con una disminución en la expresión de la enzima 11 β -HSD2 a nivel placentario, especialmente en la región del sincitiotrofoblasto, donde se lleva a cabo el intercambio de sustancias entre la circulación materna y fetal (25–26).

En conjunto, estas evidencias indican que la obesidad previa al embarazo, como la ganancia excesiva de peso durante la gestación, impactan

de manera negativa en los componentes microestructurales de la placenta y generan cambios a nivel de múltiples vías de señalización. Además, estas modificaciones pueden incidir en la trayectoria de crecimiento y desarrollo fetal, lo que sugiere posibles repercusiones adversas para la salud y el bienestar fetal en mujeres con obesidad.

Limitaciones

Con relación a las limitaciones de este estudio, es importante señalar la ausencia de información respecto a la producción de oxidación a lo largo del embarazo y el establecimiento de los daños mitocondriales, ya que por restricciones éticas, estos eventos solo se pueden evaluar en la placenta a término. Es probable que los momentos en que ocurre el establecimiento del daño a nivel placentario sea más temprano en las mujeres que inician su gestación con un contexto de obesidad, diferenciándose de esta manera de las mujeres que adquieren exceso de peso durante el embarazo.

Conclusiones

El incremento de los residuos de NT y los marcados daños en la morfología mitocondrial en las placentas de mujeres obesas podrían tener repercusiones negativas en el funcionamiento de la unidad feto-placentaria. La exposición a un entorno intracelular obeso de manera continua puede alterar el metabolismo de biomoléculas, inducir una respuesta inflamatoria persistente debido a los elevados niveles de producción de ROS y, como consecuencia, afectar la dinámica, la biogénesis mitocondrial y la supervivencia celular. Estos hallazgos sugieren un posible mecanismo por el cual la obesidad pregestacional y gestacional contribuyen a la disfunción placentaria y, por ende, a potenciales complicaciones en la salud materno-fetal.

Contribución de las autoras

Karenth Milena Rodriguez Córdoba: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, *software*, visualización, validación, escritura

(borrador original); María Carolina Pustovrh: conceptualización, metodología, adquisición de financiación, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana en Investigación en Salud de la Universidad del Valle, inscrito con código interno 121-019.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación fue financiada por la Convocatoria 777-2017, Proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud: por el proyecto: "Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal" (CI 1830) de Minciencias y por convocatoria interna para la presentación de proyectos de investigación y creación artística en las ciencias, las artes, las humanidades, las tecnologías y la innovación, correspondiente a la convocatoria 120-2019 (CI1874), de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad del Valle.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en el presente estudio.

Agradecimientos

A las participantes del estudio y a las profesionales del laboratorio de Histología de la Universidad del Valle, Martha Ceballos y Nora Holguín.

Referencias

- [1] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. World Health Organization; 2004.
- [2] Malo-Serrano M, Castillo N, Pajita D. La obesidad en el mundo. *An Fac Med.* 2017;78(2):173-8. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>
- [3] Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [internet]. OMS; 2024. [citado 2024 en. 31]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [4] FAO. FAO publications catalogue 2023 [internet]. Roma: FAO; 2023. [citado 2024 en. 31]. <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cc7285en>
- [5] Fonseca Centeno ZY, Heredia Vargas AP, Ocampo Tellez PR, Forero Torres AY, Sarmiento Duenas OL, Álvarez Uribe MC, et al. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010 [internet]. Colombia: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2011. [Citado 2024 en. 31]. <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/25325>
- [6] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [internet]. Organización Mundial de la Salud; 2023. [citado 2024 en. 31]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- [7] EE Canal Disponible. Colombia gasta \$25 billones en tratamiento de enfermedades prevenibles: Minsalud [video de Youtube] [internet]. 2015. [citado 2024 en. 31]. <https://www.youtube.com/watch?v=HGXOV01yNNc>
- [8] Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013;347:f4539. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4539>
- [9] Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):51-7. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0866>

- [10] Vaughan OR, Fowden AL. Placental metabolism: substrate requirements and the response to stress. *Reprod Domest Anim.* 2016;51(supl. 2):25–35. <https://doi.org/10.1111/rda.12797>
- [11] Bax BE, Bloxam DL. Energy metabolism and glycolysis in human placental trophoblast cells during differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1319(2–3):283–92. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(96\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(96)00169-7)
- [12] Roa I, Smok C, Prieto R. Placenta: anatomía e histología comparada. *Int J Morphol.* 2012;30(4):1490–6. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400036>
- [13] Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci.* 2020;134(8):961–84. <https://doi.org/10.1042/cs20190266>
- [14] Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 2015;4(1):R1–15. <https://doi.org/10.1530/ec-14-0092>
- [15] Gallo LA, Barrett HL, Dekker Nitert M. Review: placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Placenta.* 2017;54:59–67. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.006>
- [16] Pustovrh MC, Jawerbaum A, Capobianco E, White V, Martínez N, López-Costa JJ, et al. Oxidative stress promotes the increase of matrix metalloproteinases-2 and -9 activities in the feto-placental unit of diabetic rats. *Free Radic Res.* 2005;39(12):1285–93.
- [17] Fattuoni C, Mandò C, Palmas F, Anelli GM, Novielli C, Parejo Laudicina E, et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta.* 2018;61:89–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277276/>
- [18] Zambon M, Mandò C, Lissoni A, Anelli GM, Novielli C, Cardellicchio M, et al. Inflammatory and oxidative responses in pregnancies with obesity and periodontal disease. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1474–84. <https://doi.org/10.1177/1933719117749758>
- [19] Lin L, Chen K, Khalek WA, Ward JL, Yang H, Chabi B, et al. Regulation of skeletal muscle oxidative capacity and muscle mass by SIRT3. *PLoS One.* 2014;9(1):e85636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24454908/>
- [20] Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, Begu A, Serroukh Y, Depondt C, et al. Central role and mechanisms of β -cell dysfunction and death in friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol.* 2012;72(6):971–82. <https://doi.org/10.1002/ana.23698>
- [21] Oliva K, Barker G, Riley C, Bailey MJ, Permezel M, Rice GE, et al. The effect of pre-existing maternal obesity on the placental proteome: two-dimensional difference gel electrophoresis coupled with mass spectrometry. *J Mol Endocrinol.* 2012;48(2):139–49. <https://doi.org/10.1530/JME-11-0123>
- [22] Hu C, Yang Y, Li J, Wang H, Cheng C, Yang L, et al. Maternal Diet-Induced Obesity Compromises Oxidative Stress Status and Angiogenesis in the Porcine Placenta by Upregulating Nox2 Expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2481592. <https://doi.org/10.1155/2019/2481592>
- [23] Villalobos-Labra R, Sáez PJ, Subiabre M, Silva L, Toledo F, Westermeier F, et al. Pre-pregnancy maternal obesity associates with endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelium. *Biochem Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(10):3195–210. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.07.007>
- [24] Mandò C, Anelli GM, Novielli C, Panina-Bordignon P, Massari M, Mazzocco MI, et al. Impact of obesity and hyperglycemia on placental mitochondria. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2378189. <https://doi.org/10.1155/2018/2378189>

- [25] Rodríguez CP, Smith Muñoz Y, Castellanos JA, Pustovrh MC. Expresión de la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en placenta a término de la gestante obesa. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):e813. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.813>
- [26] Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.003>