

## Omentina-1 en diabetes gestacional y su relación con el proceso inflamatorio

**María Isabel Peña-Cano<sup>1\*</sup>, Renata Saucedo-García<sup>2</sup>, Jorge Valencia-Ortega<sup>2</sup>, Enrique Morales-Avila<sup>3</sup>, Mary Flor Díaz- Velázquez<sup>4</sup>.**

1) Hospital de Ginecología y Obstetricia 221, Instituto Mexicano del Seguro Social, Toluca Estado de México, México.

2) Unidad de Investigación Endocrina, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

3) Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México.

4) Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México,

### RESUMEN

#### Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) afecta del 1 al 30% a mujeres embarazadas en todo el mundo, el sobrepeso y la obesidad son los principales factores de riesgo. Varias adipocinas han sido involucradas en su fisiopatología. Mientras que omentina-1, es una adipocina que se expresa principalmente en tejido adiposo visceral (TAV) y su concentración es menor en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en comparación con personas sanas.

#### Objetivos

Comparar omentina-1 en suero, de su expresión en tejido adiposo visceral y su relación con el proceso inflamatorio en mujeres con y sin diabetes gestacional.

#### Métodos

El estudio transversal fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de México con folio: R-2018-785-026). Investigación efectuada en mujeres que ingresaron al Hospital de Ginecoobstetricia 221 en Toluca y al Hospital de Ginecoobstetricia en La Raza del IMSS. Se cuantificaron en suero citocinas antiinflamatorias de omentina-1, IL-1RA, IL-10 y proinflamatorias de IL-1β, IL-6, TNF-α. Además, se obtuvo la expresión del ARNm en TAV de citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias, así como factores inflamatorios involucrados en la vía del factor nuclear kappa B y receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR2, TLR4, IKKB).

#### Resultados

Se inscribieron 116 mujeres con DMG y 115 con EN. Las características generales de ambos grupos se describen en la Tabla 1.



Los datos se presentan como medianas (rango intercuartílico), así como conteos y porcentajes EN embarazo normal; DMG diabetes mellitus gestacional; índice de masa corporal IMC; DM2 diabetes mellitus tipo 2; colesterol de lipoproteínas de alta densidad HDL.



Dra. María Isabel Peña Cano,  
Hospital de Ginecología y Obstetricia 221, Instituto Mexicano del Seguro Social, Josefa Ortiz de Domínguez s/n, C. P. 50000, Toluca, Estado de México, Méx.  
Correo electrónico: isabelpenacano@hotmail.com  
Citar como: Peña CM, Saucedo GR, Valencia OJ, Morales AE, Díaz VM. Omentina-1 en diabetes gestacional y su relación con el proceso inflamatorio. Invest Clín Mexiq; 2023; 2 (suppl.1) : 18-20

En circulación en el grupo con DMG la concentración fue significativamente menor de omentina-1 y mayor de IL-1 $\beta$ , IL-1RA e IL-10 en comparación con embarazo normal (EN) y omentina-1 no se asoció con las citocinas estudiadas.

La expresión de ARNm en TAV de TLR2, TLR4, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6 e IL-10 fue menor en GDM en comparación con EN. En el análisis multivariable el IMC final se correlacionó significativamente con de omentina-1 en todas las mujeres

Tabla 2

**Tabla 2 Concentraciones de Adipocinas en suero y Expresión en Tejido adiposo Visceral**

	NP	GDM	p value
<b>Niveles séricos</b>			
Omentin-1 (ng/mL)	477.2 (391.2–582.4)	436.0 (360.1–501.7)	0.022
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	30.8 (19.8–38.4)	35.3 (29.7–40.5)	0.005
IL-6 (pg/mL)	3.5 (2.3–9.9)	4.9 (2.2–14.9)	0.381
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	15.2 (11.3–19.8)	17.2 (12.0–24.2)	0.083
IL-1RA (pg/mL)	4.7 (3.1–7.9)	6.6 (3.9–10.7)	0.007
IL-10 (pg/mL)	6.0 (4.2–10.3)	7.2 (5.1–18.7)	0.015
<b>Expresión mRNA en TAV</b>			
Omentin-1	59.9 (42.7–106.9)	53.09 (27.4–100.9)	0.190
IL-1 $\beta$	0.42 (0.22–0.86)	0.23 (0.10–0.54)	0.012
IL-6	0.35 (0.14–0.92)	0.12 (0.04–0.41)	0.002
TNF- $\alpha$	0.02 (0.01–0.03)	0.02 (0.009–0.033)	0.767
IL-1RA	0.04 (0.02–0.08)	0.03 (0.01–0.07)	0.05
IL-10	0.10 (0.06–0.22)	0.04 (0.02–0.13)	0.001

Los datos se presentan como medianas (rango intercuartílico). EN embarazo normal; DMG diabetes mellitus gestacional; TAV tejido adiposo visceral; IL-1 $\beta$  interleucina 1 $\beta$ ; IL-6 interleucina 6; TNF- $\alpha$  factor de necrosis tumoral alfa; IL-1RA Antagonista del receptor de IL-1; IL-10 interleucina 10.

En todas las mujeres, los niveles séricos de omentina-1 se correlacionaron negativamente con el IMC previo al embarazo, el IMC gestacional y el HOMA-IR ( $r = -0.196$ ,  $p = 0.003$ ,  $r = -0.289$ ,  $p = 0.001$ ,  $r = -0.244$ ,  $p = 0.048$ , respectivamente), y positivamente con HDL ( $r = 0.146$ ,  $p = 0.035$ ). La concentración de IL-1 $\beta$  se correlacionó positivamente con la edad ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.031$ ), el IMC antes del embarazo ( $r = 0.201$ ,  $p = 0.014$ ), el IMC a término ( $r = 0.165$ ,  $p = 0.044$ ), la insulina ( $r = 0.344$ ,  $p = 0.007$ ), y HOMA-IR ( $r = 0.275$ ,  $p = 0.042$ ). El nivel de TNF- $\alpha$  se correlacionó positivamente con el IMC a término ( $r = 0.191$ ,  $p = 0.020$ ). IL-1RA tuvo una correlación positiva con el IMC a término ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.033$ ).

En mujeres EN, la omentina-1 circulante se correlacionó negativamente con el IMC antes del embarazo y al término del IMC ( $r = -0.298$ ,  $p = 0.001$ ,  $r = -0.379$ ,  $p = 0.001$ , respectivamente), y se correlacionó positivamente con triglicéridos ( $r = 0.253$ ,  $p = 0.006$ ). Además, se observaron asociaciones positivas entre omentina-1 y la expresión de marcadores inflamatorios en VAT en todas las mujeres, NP

y GDM.

La importancia de las correlaciones anteriores continuó después del ajuste por edad gestacional, IMC antes del embarazo e IMC a término (Tabla 3).

Tabla 3

	All n = 100		NP n = 50		G DM n = 50	
	r	p	r	p	r	p
TLR2	0.330	< 0.001	0.210	0.143	0.413	0.003
TLR4	0.377	< 0.001	0.326	0.021	0.405	0.004
IK $\kappa$ B	0.412	< 0.001	0.343	0.015	0.406	0.003
NF- $\kappa$ B	0.403	< 0.001	0.444	0.001	0.350	0.013
IL-1 $\beta$	0.507	< 0.001	0.507	< 0.001	0.450	0.001
IL-6	0.362	< 0.001	0.373	0.008	0.305	0.031
TNF- $\alpha$	0.373	< 0.001	0.229	0.110	0.471	< 0.001
IL-1RA	0.405	< 0.001	0.502	< 0.001	0.291	0.041
IL-10	0.405	< 0.001	0.488	< 0.001	0.286	0.044

Tabla 3 Correlación entre

Expresión omentin-1 \_\_\_\_\_ markers mRNA e inflamación

En TAV: EN, DMG y todas las pacientes.

TAV: Tejido adiposo visceral; ENP embarazo normal; DMG diabetes mellitus gestacional; receptor tipo toll 2 de TLR2; receptor 4 tipo toll de TLR4; IK $\kappa$ B I- $\kappa$ B-quinasa  $\beta$ ; factor nuclear NF- $\kappa$ B- $\kappa$ B; IL-1 $\beta$  interleucina 1 $\beta$ ; IL-6 interleucina 6; TNF- $\alpha$  factor de necrosis tumoral alfa; IL-1RA Antagonista del receptor de IL-1; interleucina IL-10

## Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que determinó simultáneamente los niveles séricos y la expresión en tejido adiposo los niveles de omentina-11 y factores inflamatorios en mujeres con DMG en el momento del parto<sup>2</sup>. Además, se determinaron las correlaciones entre ellos y los parámetros maternos<sup>3</sup>. Encontramos que los niveles séricos de omentina-1 fueron más bajos en DMG en comparación con EN y que se correlacionaron negativamente con el IMC en todas las mujeres. El resultado de regresión múltiple mostró que el IMC afecta los niveles de omentina-14. Los estudios de casos y controles relacionados con los niveles de omentina-1 realizados por Barker y cols. Encontraron que Omentina-q materna era significativamente más baja en mujeres con DMG en comparación con los controles<sup>5</sup>. Por otro lado Abell y cols. en un estudio longitudinal, encontró que omentina-1 mayor a 38.6 ng/mL a las 12-15 semanas de gestación se asoció con riesgo cuatro veces mayor de DMG<sup>6</sup>. Para este estudio el tratamiento farmacológico para DMG no afectó significativamente los niveles de adipocinas. Específicamente en la síntesis de RNAm de omentina-1 no fue significativamente en TAV en ambos grupos. Del mismo modo Barker y cols. Triosa y cols. informaron que la expresión

del RNAm en TAV de omentina-1 era muy comparable con el grupo de EN<sup>7,8</sup>.

Observamos que mujeres obesas con DMG tenía niveles más altos de IL-1RA, que las mujeres no obesas y que el IMC materno está en correlación con los niveles séricos de IL-1B, IL-1RA y TNF- $\alpha$ , lo que sugiere que la principal fuente de producción de citocinas es el tejido adiposo, aunque también se ha demostrado que la unidad feto-placentaria<sup>9-11</sup>. Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La sección transversal análisis de datos no pueden hacer inferencias causales con respecto a las relaciones entre la omentina-1 y la inflamación factores en la DMG y no medimos la secreción de adipocinas de tejido adiposo obtenidas de estudios mujeres en diferentes etapas del embarazo.

### Conclusiones

Los niveles séricos y la expresión en TAV de omentina-1 no están relacionadas entre sí; además, no se encontró asociación sistémica entre omentina-1 y factores inflamatorios, mientras que se observaron asociaciones entre su expresión en todas las mujeres, lo que indica que la expresión de estas adipocinas está vinculada entre ellas independientemente de la DMG.

### Referencias bibliográficas

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P (2019) Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim- ers* 5:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
2. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M (2014) Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:488–499. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70176-1)
3. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1253-1261. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00572.2004>
4. Sitticharoon C, Nway NC, Chatree S, Churintaraphan M, Boonp- uan P, Maikaew P (2014) Interactions between adiponectin, vis- fatin, and omentin in subcutaneous and visceral adipose tissues and serum, and correlations with clinical and peripheral metabolic factors. *Peptides* 62:164–

175. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.10.006>

5. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M (2012) Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One* 7:e42943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042943>

6. Abell SK, Shorakae S, Harrison CL, Hiam D, Moreno A, Stepto NK, De Courten B, Teede HJ (2017) The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 33:e2926. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2926>

7. Tsiotra PC, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis SA, Dimitriadis G, Boutati E (2018) Circulating adi- pokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 101:157– 166. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.01.005>

8. Pan BL, Ma RM (2016) Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao* 36:1231–1236

9. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M (2012) Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One* 7:e42943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042943>

10. He L, He M, Lv X, Pu D, Su P, Liu Z (2010) NF- $\kappa$ B binding activity and pro-inflammatory cytokines expression correlate with body mass index but not glycosylated hemoglobin in Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 90:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.016>

11. Rojas RR, Lifshitz LM, Bellve KD, Min SY, Pires J, Leung K, Boeras C, Sert A, Draper JT, Corvera S, Moore ST (2015) Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 58:2106–2114. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3388-8>