



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“COMPARACIÓN DE NIVELES CIRCULANTES DE OMENTINA-1, DE SU
EXPRESIÓN EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y DE SU RELACIÓN CON
EL PROCESO INFLAMATORIO EN MUJERES EMBARAZADAS CON Y
SIN DIABETES GESTACIONAL”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO EN
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

Q.F.B. MARÍA ISABEL PEÑA CANO

DIRIGIDA POR:

Dr. en C. ENRIQUE MORALES AVILA

Dra. en C. RENATA PATRICIA SAUCEDO GARCÍA

Dr. en C. JORGE VALENCIA ORTEGA

TOLUCA MÉXICO, NOVIEMBRE DEL 2021



Contenido

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 3 |
| Abstract | 4 |
| Abreviaturas | 5 |
| Lista de figuras | 9 |
| Lista de Tablas | 9 |
| Lista de Gráficas | 10 |
| Capítulo 1 Marco Teórico | 11 |
| 1.1 Sobrepeso y Obesidad | 11 |
| 1.1.2 Complicaciones pregestacional..... | 13 |
| 1.1.3 Complicaciones obstétricas | 14 |
| Capítulo 2 Diabetes Mellitus Gestacional | 18 |
| 2.1. Epidemiología | 18 |
| 2.2. Factores de riesgo | 19 |
| 2.3. Complicaciones | 21 |
| 2.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICO | 23 |
| 2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA DMG | 27 |
| Capítulo 3 El Tejido Adiposo en DMG | 31 |
| 3.1. Tejido Adiposo Blanco, obesidad e inflamación | 31 |
| 3.2. Adipocinas secretadas por el tejido adiposo | 33 |
| 3.3. Disfunción del tejido adiposo en DMG | 35 |
| Capítulo 4 Omentina-1 | 38 |
| 4.1. Estructura de Omentina-1 | 38 |
| 4.2. Biosíntesis de omentina-1 | 39 |
| 4.3. Funciones de Omentina-1 | 39 |
| 4.4. Vías de señalización | 42 |
| 4.5. En DMG..... | 44 |
| JUSTIFICACIÓN | 48 |
| OBJETIVOS | 49 |
| 6.1 Objetivo General | 49 |
| 6.2 Objetivos Específicos | 49 |
| HIPÓTESIS | 50 |
| 7.1. Hipótesis General | 50 |

| | |
|--|-----|
| 7.2. Hipótesis Específicas | 50 |
| MATERIAL Y METODOLOGÍA | 51 |
| RESULTADOS | 59 |
| 9.1. Características generales y bioquímicas. | 59 |
| 9.2. En suero | 60 |
| 9.3. Expresión En T.A.V. | 63 |
| 9.4. Cocientes factor proinflamatorio/factor antiinflamatorio | 65 |
| 9.5. Coeficiente de correlación de omentina-1 en suero..... | 66 |
| 9.6 Coeficiente de correlación en la expresión en T.A.V de Omentina-1..... | 71 |
| 9.7. Regresión múltiple..... | 71 |
| 9.8. Regresión logística..... | 73 |
| DISCUSIÓN | 75 |
| CONCLUSIONES | 80 |
| ANEXO I | 81 |
| ANEXO II | 82 |
| ANEXO III | 84 |
| ANEXO IV | 88 |
| ANEXO V | 90 |
| ANEXO VI | 91 |
| ANEXO VII | 92 |
| ANEXO VIII | 94 |
| ANEXO IX | 96 |
| ANEXO X | 101 |
| ANEXO XI | 102 |
| ANEXO XII | 103 |
| ANEXO XIII | 104 |
| ANEXO XIV | 105 |
| ANEXO XV | 106 |
| ANEXO XVI | 107 |
| REFERENCIAS | 108 |

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la asociación de omentina-1 con factores inflamatorios en suero y tejido adiposo visceral (TAV) de mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) comparadas con mujeres con tolerancia normal a la glucosa (TNG). Además, examinar su correlación con características clínicas maternas.

Métodos: Estudio transversal comparativo con 116 mujeres con DMG y 115 mujeres con TNG muestreadas en el momento de la cesárea. Se determinaron las concentraciones séricas de omentina-1, de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, TNF- α y de las antiinflamatorias IL-1RA e IL-10. Además, se midieron los niveles de mRNA de estas moléculas en TAV, junto con los factores inflamatorios involucrados en la vía NF- κ B (TLR2, TLR4, NF- κ B, IKKB).

Resultados: Las concentraciones séricas de omentina-1 fueron menores, mientras que las de IL-1 β , IL-1RA e IL-10 ($p=0.005$, $p=0.007$ y $p=0.015$, respectivamente) fueron mayores en mujeres con DMG comparadas con el grupo TNG. En todas las mujeres, las concentraciones de omentina-1 correlacionaron negativamente con el índice de masa corporal (IMC) previo y al final del embarazo, y con el HOMA-IR, pero, no correlacionaron con las concentraciones de las citocinas. Los niveles de mRNA de TLR2, TLR4, IL-1 β , IL-1RA, IL-6 e IL-10 en TAV fueron menores en DMG en comparación con TNG ($p<0.05$ para todos). En el análisis multivariante, el IMC al final del embarazo correlacionó significativamente con las concentraciones de omentina-1 en todas las mujeres ($p<0.05$). Además, los niveles de mRNA de omentina-1 correlacionaron con los niveles de expresión de los marcadores inflamatorios en todas las mujeres ($p<0.05$).

Conclusión: Las concentraciones séricas y los niveles de expresión de omentina-1 no están relacionadas directamente a la DMG; no obstante, las mujeres con DMG tienen un estado inflamatorio alterado en TAV. Además, no se observó una asociación sistémica entre omentina-1 y factores inflamatorios, pero sí una asociación entre sus niveles de expresión génica en todas las mujeres, indicando que la expresión de estas adipocinas se relaciona independientemente de la DMG.

Palabras clave: Omentina-1, Diabetes mellitus gestacional, Tejido adiposo visceral, Inflamación, Citocinas.

Abstract

Purpose To investigate the association of omentin-1 and inflammatory factors in serum and visceral adipose tissue (VAT) of women with gestational diabetes mellitus (GDM) compared to pregnant with normal glucose tolerance (NGT) subjects. Furthermore, to examine their correlation with maternal clinical characteristics.

Methods We compared 116 GDM women to 115 NGT women, at the time of cesarean section. Circulating omentin-1 and pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α), and anti-inflammatory cytokines (IL-1RA, IL-10) were examined. Moreover, their mRNA expression in VAT, along with inflammatory factors involved in the NF- κ B pathway (TLR2, TLR4, NF- κ B, IKK β), were examined.

Results Circulating omentin-1 ($p=0.022$) was lower and circulating IL-1- β , IL-1RA, as well as IL-10 ($p=0.005$, $p=0.007$, and $p=0.015$, respectively), were higher in GDM compared to NGT women. Omentin-1 correlated negatively with prepregnancy and gestational BMI, and HOMA-IR in all women, but was not associated with cytokines. TLR2, TLR4, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10 mRNA expression in VAT was lower in GDM compared with controls ($p<0.05$ all). In multivariate analysis, BMI at delivery was significantly correlated to omentin-1 concentrations in all and NGT subjects. In addition, omentin-1 expression was correlated to inflammatory gene expression in all, GDM and NGT, women ($p<0.05$ all).

Conclusion Serum levels and VAT gene expression of omentin-1 are not independently linked to GDM; notwithstanding, GDM women have a VAT-altered inflammatory status. In addition, no systemic association between omentin-1 and inflammatory factors was found, whereas associations between their expression in all women were observed, indicating that expression of these adipokines is linked between them regardless of GDM.

Abreviaturas

ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ADIPS: Sociedad Australiana de Diabetes en el Embarazo

AGL: Ácidos Grasos Libres

Akt: Proteína Cinasa B

AMPK: Cinasas de Adenina Monofosfato

ApoE: Apolipoproteína E

CDA: Colegio Americano de Diabetes

CDK5: Cinasa Dependiente de Ciclina 5

CDKAL1: Proteína 1 Asociada a CDK5

Ct: Ciclo de Umbral

CT: Colesterol Total

CTOG: Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

ECPT: Proteína Transportadora de Ésteres de Colesterol

ECV: Enfermedades Cardiovasculares

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

FID: Federación Internacional de Diabetes

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

GAPDH: Gliceraldehído-3-Fosfato Deshidrogenasa

GLUT4: Transportador de Glucosa 4

HAPO: Resultados Adversos de Hiperglicemia en el Embarazo

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

HOMA-IR: Modelo Homeostático para Evaluar la Resistencia a la Insulina

hPGH: Hormona de Crecimiento Placentario Humano

hPL: Lactógeno Placentario Humano

IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo

IGF: Factor de Crecimiento Similar a la insulina

IKKB: Inhibidor del Factor Nuclear kappa-B Cinasa

IL-1: Interleucina 1

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-1RA: Antagonista del Receptor de Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

IMC: Índice de Masa Corporal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

IP3K: Fosfatidil Inositol 3 Cinasa

IR: Resistencia a la Insulina

IRS-1: Sustrato del Receptor de Insulina 1

JNK: Cinasa N-terminal de C-Jun

LDL: Lipoproteína de Baja Densidad

LPL: Lipoproteína Lipasa

M1: Macrófagos proinflamatorios

M2: Macrófagos antiinflamatorios

MAPK: Cinasas Activadas por Mitógenos

MCP1: Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1

MTNR11B: Proteína Reguladora de Glucoquinasa

NDDG: Grupo de Datos Nacionales de Diabetes

NF-kB: Factor de Nuclear kappa B

NHI: Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América

NPY: Neuropeptido Y

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAI-1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

qRT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa, Transcriptasa Reversa en Tiempo Real.

PDK: Cinasas Dependientes de Fosfatidilinositol

PGE2: Prostaglandina E₂

PI3,4,5P: Fosfatidil Inositol 3,4,5 Trifosfato

PI4,5P: Fosfatidil Inositol 4,5 Difosfato

PI4-P: Fosfatidil Inositol 4 Fosfato

RBP-4: Proteína de Unión al Retinol 4

RNA: Ácido Ribonucleico

SDG: Semanas De Gestación

SOCS3: Supresor de la Señalización de Citocinas 3

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

STAT3: Transductor de Señal y Activador de la Transcripción 3

TAB: Tejido Adiposo Blanco

TAM: Tejido Adiposo Marrón

TAV: Tejido Adiposo Visceral

TCF7L2: Factor de Transcripción 7 Tipo 2

TG: Triglicéridos

TGF β : Factos de Crecimiento Transformante Beta

TLR: Receptor tipo Toll

TLR-2: Receptor Tipo Toll 2

TLR-4: Receptor Tipo Toll 4

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa

TVP: Trombosis Venosa Profunda

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

VLDL: Lipoproteínas de muy Baja Densidad

Lista de figuras

1. Sobrepeso y obesidad ENSANUT
2. Prevalencia mundial de DMG
3. Disfunción de células beta de Langerhans
4. Mecanismos de señalización DMG
5. Acción de los TLRs
6. Adipocinas secretadas por el TAB
7. Disfunción del TAB
8. Estructura de Omentina-1
9. Vías de señalización de Omentina-1
10. Efectos benéficos de Omentina-1

Lista de Tablas

1. Clasificación del IMC por la OMS.
2. Criterios diagnóstico de DMG.
3. Omentina-1 en DMG.
4. Reacción de expresión en PCR
5. Características generales.
6. Parámetros bioquímicos.
7. Expresión en TAV de IL-1RA, TNF- α , IKK, NF-Kb.
8. Correlaciones de Omentina-1 en TAV.
9. Regresión lineal múltiple Omentina-1 en suero.
10. Regresión lineal múltiple Omentina-1 en TAV.
11. Regresión logística.

Lista de Gráficas

1. Omentina-1 en suero
2. IL-1 β , IL-1RA e IL-10 en suero
3. IL-6 y TNF- α en suero
4. Expresión de Omentina-1 en TAV
5. Expresión de IL-1 β , IL-6 e IL-10 en TAV
6. Expresión de TLR-2 y TLR-4 en TAV
7. Cocientes de TNF- α -NF-kB - IKK / IL-10
8. Correlación de Omentina-1 en suero con expresión en TAV
9. Correlación de Omentina-1 en suero con características clínicas.
10. Correlación de Omentina-1 en suero con características bioquímicas.
11. Correlación de Omentina-1 en suero con características bioquímicas.
12. Correlación de Omentina-1 en suero con citocinas.

Capítulo 1 Marco Teórico

1.1 Sobrepeso y Obesidad

El sobrepeso y la obesidad consisten en una acumulación anormal o excesiva de grasa que representa un riesgo para la salud. En adultos, la clasificación de estos estados nutricionales se realiza con base al índice de masa corporal (IMC), cuya determinación es sencilla dividiendo el peso en kilogramos sobre el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2). La clasificación del IMC por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se muestra en la Tabla 1¹.

| CLASIFICACIÓN | IMC (Kg/m^2) |
|------------------------------|--|
| Bajo | < 18.5 |
| Normal | 18.5 – 24.9 |
| Sobrepeso | 25.0 – 29.9 |
| Obesidad Grado I | 30.0 – 34.9 |
| Obesidad Grado II | 35.0 – 39.9 |
| Obesidad Grado III (mórbida) | > 40.0 |

Tabla 1. Clasificación del IMC según la OMS¹

En el 2016, la OMS reportó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en personas adultas mayores de 18 años del 52% (39.0 % con sobrepeso y el 13.0 % con obesidad). El problema ha adquirido proporciones de epidemia; más de cuatro millones de personas mueren por causas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad¹.

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó una prevalencia en adultos de más de 20 años de 75.2 % (39.1 % con sobrepeso y el 36.1 % con obesidad)^{1, 2}

El sobrepeso y la obesidad resultan del desequilibrio entre la energía ingerida y el gasto de esa energía, es decir, un aumento de la ingesta de alimentos de alto

contenido calórico y una disminución de la actividad física¹. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades como la hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, osteoarticulares, apnea del sueño, algunos tipos de cáncer como el de mama, ovario, hígado, próstata, biliar, renal, colon y, en mayor medida, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)³⁻⁴.

1.1.1 Sobrepeso y obesidad en la mujer en edad fértil

La ENSANUT identificó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en mujeres en edad reproductiva (20-49 años) del 76.8 % (Figura 1)^{5,6}.

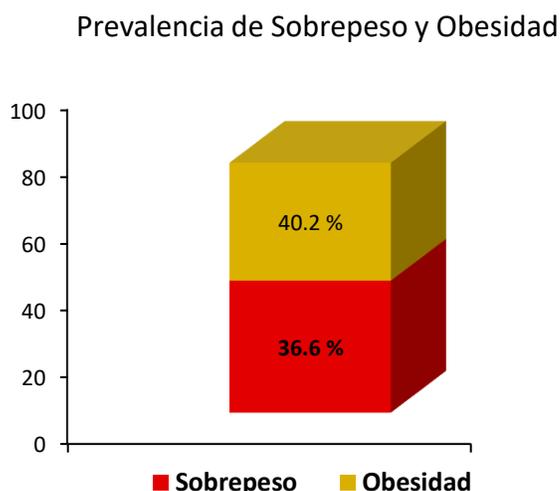


Figura 1. Mujeres con sobrepeso y obesidad en edad reproductiva, ENSANUT⁶.

Estas cifras se traducen en que 6 de cada 10 mujeres embarazadas tengan sobrepeso u obesidad, lo que origina un embarazo de alto riesgo, de manera que se debe vigilar la ganancia de peso gestacional. Se recomienda que la ganancia de peso durante el embarazo en mujeres con IMC inferior a 18.5 sea entre 12.5 y 18 kg, con normopeso de 11.5 a 16 kg, con sobrepeso entre 6.8 y 11.3 kg y con obesidad de 5 a 9 Kg. Para aquellas que están embarazadas de gemelos, las recomendaciones preliminares para el aumento total de peso son: con peso normal de 16.8 a 24.5 kg, con sobrepeso de 14.1 a 22.7 kg y mujeres obesas de 11.5 a 19.1 kg⁷⁻¹⁰.

1.1.2 Complicaciones pregestacional

La obesidad en la mujer se asocia al desarrollo de múltiples alteraciones y enfermedades, siendo las más comunes las que a continuación se describen.

- **Cardiovasculares**

En el estudio de Framingham, se encontró que la obesidad es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemia. En otro estudio realizado en personas obesas sin diabetes y con IMC>35, se observaron elevados niveles de glucosa, ácido úrico, triglicéridos, tensión arterial sistólica y diastólica, que se traducen en un mayor riesgo coronario^{8, 9}.

- **Infertilidad**

La probabilidad de ser infértil es tres veces mayor para mujeres obesas que para mujeres con peso normal. El cambio endocrino más importante en la obesidad es la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina periférica¹⁰⁻¹⁵. La infertilidad relacionada a la obesidad e hiperinsulinemia se ha explicado por el efecto de la insulina sobre la esteroidogénesis, que estimula y aumenta la secreción de estrógenos, progesterona y andrógenos, produciendo hiperandrogenismo y por lo tanto anovulación^{11,12}.

- **Fecundación in vitro**

Los procesos de fecundación *in vitro* en mujeres obesas bajo hiperestimulación ovárica controlada requieren de altas dosis de gonadotropinas debido a la resistencia a la acción de las mismas¹³⁻¹⁴.

- **Síndrome de Ovario Poliquístico**

Diversos reportes convergen en que la obesidad puede promover el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP), de tal modo que los síntomas de SOP pueden mejorar con una pérdida de peso del 5% a 10%^{15 16}. El papel de la obesidad en la patogénesis de SOP parece estar relacionado principalmente con un aumento de la resistencia a la insulina¹⁷.

- **Cáncer**

Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es factor de riesgo de algunas neoplasias. En la mujer obesa, existe un mayor riesgo de carcinoma de endometrio, mama, ovario, cérvix, vesícula y vías biliares. En estudios recientes se ha demostrado que la hiperinsulinemia, los elevados niveles de IGF-1 y el cúmulo de grasa abdominal son marcadores de alto riesgo de cáncer de mama, al igual que las concentraciones elevadas de estradiol y testosterona^{18, 19}.

- **Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)**

Existe una asociación entre el IMC y la DMT2, de tal modo que, en general, las personas con DMT2 tienen un IMC promedio de 29.5. Por otro lado, el riesgo de DMT2 aumenta al incrementar el IMC. Se piensa que la relación obesidad-DMT2 se debe a que la primera altera el funcionamiento del receptor de insulina, lo que condiciona una hiperinsulinemia compensadora, a lo que le sigue el agotamiento de las células del páncreas, la insuficiente producción de insulina y el aumento de los niveles de glucosa en sangre^{20, 21}.

1.1.3 Complicaciones obstétricas

La obesidad predispone a complicaciones tanto a la madre como al producto.

1.1.3.1 En el hijo. La obesidad en el embarazo se asocia con las siguientes alteraciones en el producto.

- **Malformaciones congénitas**

En mujeres con sobrepeso y obesidad, por cada unidad de aumento del IMC el riesgo de malformación congénita se incrementa 7%. El riesgo de espina bífida es tres veces mayor en mujeres obesas que en mujeres con peso normal. Existe evidencia que demuestra un aumento específico en el riesgo de defectos del tubo neural²³ cardiopatías, hidrocefalia, labio leporino, paladar hendido, defectos del tracto urinario y genitales, anomalías de reducción de extremidades, parto prematuro y sepsis cerebral. En cuanto a los defectos de pared abdominal, algunos autores han descrito un aumento en la prevalencia de onfalocelo^{22,23}.

- **Prematurez**

Se ha reportado un aumento significativo en la incidencia de recién nacidos prematuros de madres obesas ²⁴.

- **Mortalidad neonatal**

La mortalidad neonatal aumenta tres veces en mujeres obesas y el riesgo es aún mayor en mujeres con obesidad mórbida²⁵.

- **Macrosomía**

Una de las complicaciones comúnmente identificada es el mayor crecimiento fetal, de manera que la frecuencia de neonatos grandes para la edad gestacional (>4.0 kg) es significativamente mayor en mujeres obesas²⁶. Interesantemente, el IMC elevado al inicio de la gestación influye más en el desarrollo macrosómico del feto que la ganancia ponderal durante el embarazo²⁷.

- **Distocia de hombros**

Es una de las complicaciones más graves en el parto por el gran tamaño del recién nacido. Su presentación es impredecible, sorpresiva, potencialmente fatal y debe resolverse de forma inmediata, en un plazo menor a cinco minutos. Cedergren y cols. encontraron una frecuencia tres veces mayor en las pacientes con obesidad mórbida²⁵. Estos hallazgos se deben a la frecuencia más alta de fetos macrosómicos, quienes tienen mayor riesgo de distocia²⁸.

- **Alteraciones metabólicas**

Además, estos recién nacidos de madres con elevado peso pueden presentar hipocalcemia, hiperbilirrubinemia^{29,30}. En la infancia, los hijos de mujeres obesas muestran alteraciones como incremento en la adiposidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, asma, etc. En edad adulta, estos pacientes tienen más riesgo de presentar obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y DMT³¹.

1.1.3.2 En la madre

Las principales complicaciones obstétricas en mujeres obesas son inducción de parto, mayor número de cesáreas, parto instrumentado, anestesia, eventos

trombóticos, aborto espontáneo temprano, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, apnea obstructiva del sueño y embarazo prolongado.

- **Inducción al parto**

La obesidad confiere un mayor riesgo de embarazo prolongado, de manera que estas mujeres tienen tres veces más riesgo de tener un parto inducido. Estos hallazgos han sido similares al estudiar diferentes grupos étnicos y diferentes edades^{32,33}.

- **Cesárea**

El IMC se relaciona con la capacidad de las mujeres primíparas a dar a luz por parto vaginal. La mayoría de los estudios realizados muestran un incremento de la tasa de cesáreas en mujeres con obesidad. Interesantemente, dentro de las comorbilidades que podrían justificar por sí mismas una elevada tasa de cesáreas, la obesidad es la principal. El estudio multicéntrico prospectivo de Dietzl evaluó la relación entre el IMC y la tasa de cesáreas, y sus resultados revelaron una tasa de cesáreas del 15% en mujeres con normopeso, frente al 30 y 39% en gestantes obesas y obesas mórbidas respectivamente³⁴.

- **Parto instrumentado**

Pocos estudios contemplan la relación del IMC con el parto instrumentado. El trabajo de Kabiru y cols., quienes clasificaron a las mujeres según el IMC previo al embarazo, encontró que el incremento en la categoría de IMC en mujeres con sobrepeso está asociado a mayor tasa de partos instrumentado, sin distinción entre ventosa, fórceps o espátulas. En su cohorte de estudio, el 11% de las gestantes con sobrepeso al principio de la gestación que habían subido una categoría en la clasificación de IMC al final de la misma, tuvieron un parto instrumentado³⁵.

- **Anestesia obstétrica**

En gestantes obesas se observan con mayor frecuencia complicaciones asociadas a la anestesia, como aumento del número de intentos y de la tasa de fallos de la anestesia epidural, punción epidural inadvertida y dificultad de intubación. Por este motivo, es recomendable una evaluación precoz de todas las gestantes obesas por parte del anestesista para preparar un plan de anestesia en el parto ³⁶

- **Trombosis**

La trombosis venosa profunda (TVP) se presenta en una gran cantidad de personas obesas. Las mujeres con un IMC > 30 kg/m² tienen un doble riesgo de trombosis durante el embarazo que las mujeres no obesas²⁸. El incremento del riesgo de TVP en mujeres con IMC alto es más pronunciado en aquellas con alteraciones de los factores de la coagulación, los cuales se presenta fisiológicamente durante el embarazo y se caracterizan por el aumento de los factores procoagulantes y una disminución de la fibrinólisis^{37,38}. En un estudio con 683 gestantes con un IMC > 29 kg/m², comparadas con un grupo de 660 gestantes con IMC de 20-25 kg/m², se observó un incidencia de trombosis del 2.5% en las obesas y del 0.6% en el grupo con peso normal³⁹.

Ahora bien, estas complicaciones varían dependiendo del grado de obesidad, por ejemplo, las mujeres con obesidad grado I presentan mayor número de cesáreas y parto prematuro entre las 32-36 semanas de gestación (SDG), mientras que en mujeres con obesidad grado II hay una alta incidencia de partos prematuros, generalmente antes de la SDG 32, y en la obesidad mórbida existe un aumento significativo de riesgo para parto prematuro con ruptura prematura de membranas fetales^{25, 26}.

Entre otras complicaciones se encuentra el alto número de hemorragias, infecciones posparto con riesgo de septicemia⁴⁰ y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG)^{41,42}.

Capítulo 2 Diabetes Mellitus Gestacional

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la DMG se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa detectada por primera vez en el embarazo entre el segundo y tercer trimestre y que claramente no es una diabetes preexistente ⁴³.

2.1. Epidemiología

La prevalencia mundial de la DMG varía dependiendo de las características de la población estudiada y los criterios diagnósticos a utilizados⁴⁴. Basados en estudios realizados en el periodo de 2005-2015, se ha reportaron una prevalencia mundial de DMG del 1% al 30%, siendo más alta en el Medio Oriente y algunos países del norte de África, con una mediana del 15.2%, seguido de Asia sudoriental con una mediana del 15.0%; Pacífico Occidental 10.3%; Sur y Centro de América con 11.2%; África subsahariana con 10.8% y América del Norte y el Caribe con una mediana del 7.0%. La prevalencia más baja de DMG se observa en Europa con una mediana de 6.1%. Incluso dentro de cada región, se observa una variación considerable, tanto dentro y entre países. Por ejemplo, en el Pacífico Occidental, la prevalencia es de 4.5% en Japón y 18.0% en Singapur. Por el contrario, entre los países de América del Norte, la prevalencia de DMG es relativamente consistente⁴⁵. En México, la prevalencia de DMG varía del 3.0 al 19.6 %⁴⁶ (Figura 2).

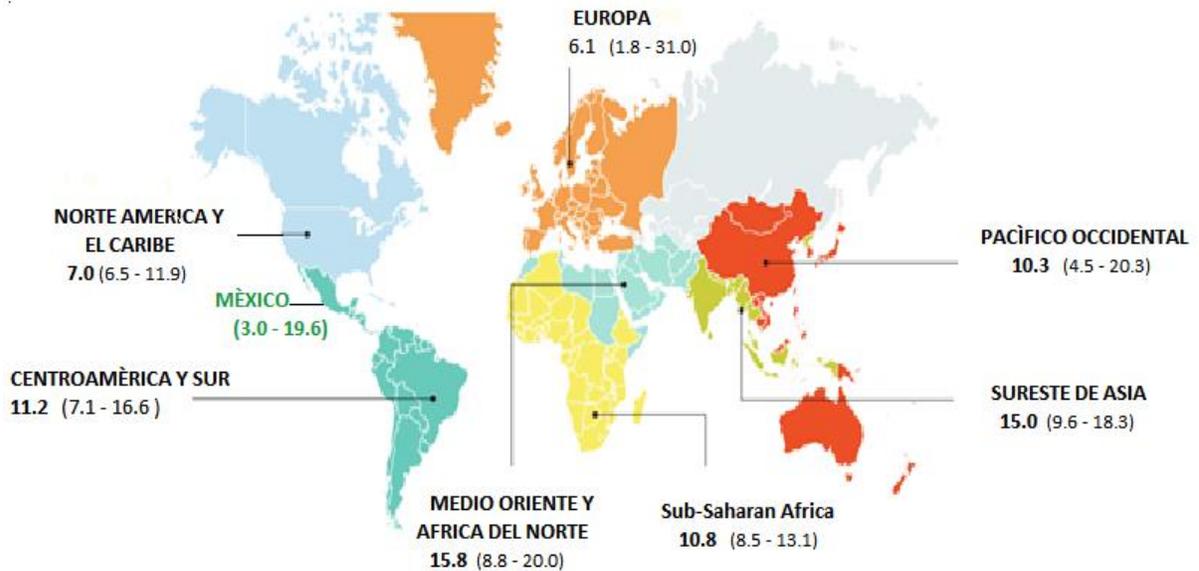


Figura 2. Prevalencia mundial de DMG 2005-2015. Mediana % (rango intercuartílico). Modificado de McIntyre, H. David, Catalano, Patrick ⁴⁵.

2.2. Factores de riesgo

- **Sobrepeso y obesidad**

En el estudio realizado por Baeten⁴⁷, se observó que el riesgo de diabetes gestacional es mayor a dos veces en las mujeres con sobrepeso (IC 95% 2.0-2.9), de la misma manera lo reportó Hashim en 2019 con un riesgo de 2.37 ⁴⁸. Otra investigación reportó que en mujeres con obesidad grado I el riesgo fue de 3.01, en mujeres con obesidad grado II fue de 5.55 ⁴⁹ y en mujeres con obesidad grado III el riesgo fue de 8.56 ^{50, 51}.

- **Genéticos**

Se ha reportado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados a mujeres con DMG y DMT2. Se observó un mayor riesgo de DMG con TCF7L2 (rs7903146), MTNR11B (rs10830963), GCKR (rs780094). De tal manera, que la variante *GCK* se asoció con una mayor glucosa en ayunas en 755 mujeres con

DMG europeas del Reino Unido y la variante *TCF7L2* se asoció con DMG en mujeres escandinavas, coreanas y mexicoamericanas⁵².

- **Edad**

Varios estudios reportan que la edad es un factor importante para el desarrollo de DMG, por lo que mujeres mayores de 35 años tienen mayor riesgo de desarrollar DMG^{53,54}. En un estudio prospectivo, se reportó que mujeres mayores de 40 años tenían más del doble de riesgo de desarrollar DMG en comparación con mujeres menores de 30 años. También se ha mencionado que en mujeres portadoras de un feto masculino aumenta el riesgo de DMG, y algunos trabajos sugieren un mayor riesgo de DMG en embarazos gemelares. La Federación Internacional de Diabetes (FID) reporta que a mayor edad mayor es la prevalencia de hiperglicemia en el embarazo, la cual puede aumentar hasta el 36 % para mujeres con edad superior a 44 años⁵⁵.

- **Etnia**

Las características de las poblaciones en estudio pueden contribuir a la variabilidad para el desarrollo de la DMG. Se han observado distintas prevalencias según la etnia, de manera que mujeres filipinas tienen una prevalencia del 10,9%, las asiáticas del 10,2%, las mujeres blancas no hispanas del 4.5% y las afroamericanas con 4.4%. Las mujeres del sur de Asia tenían un riesgo mayor de cuatro veces más alto para DMG que las mujeres de Australia o Nueva Zelanda⁵⁶. Se ha reportado que la mujer mexicana pertenece a un grupo étnico de alto riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, por ello la guía de práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) coloca a las mujeres embarazadas en niveles bajo, medio y alto para desarrollar DMG^{57, 58}.

- **Antecedentes personales y familiares**

Existen factores adicionales para el riesgo de DMG, entre ellos los antecedentes personales y familiares, considerados los más importante para su desarrollo. Dentro de ellos se encuentran los antecedentes familiares de primer grado con DMT2,

antecedentes de producto macrosómico previo, antecedentes de alteración en el metabolismo de glucosa en embarazo previo, antecedentes de abortos o muerte fetal de causa inexplicable, presencia de glucosuria, hipertensión arterial crónica, paridad (multigesta \geq a 3 hijos), diagnóstico establecido de intolerancia a la glucosa, diagnóstico previo de SOP e IMC \geq 25^{59, 60}.

2.3. Complicaciones

Por lo general, la DMG existe como trastorno temporal durante el embarazo y se resuelve una vez finalizado el embarazo; sin embargo, de acuerdo con el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) que consistió en clarificar los vínculos entre la hiperglucemia materna y el riesgo de complicaciones maternofetales, las mujeres embarazadas con hiperglicemia constante tienen alto riesgo de padecer DMG en embarazos posteriores. Este estudio reveló la relación entre las hiperglucemias maternas durante el embarazo y la aparición de complicaciones maternas y neonatales como las que se describen a continuación⁶¹.

2.3.1. Maternas

Las mujeres con DMG tienen un riesgo elevado de morbilidad durante el embarazo, el parto y después del nacimiento. En el estudio HAPO se encontró un riesgo elevado de hipertensión gestacional del 5.9% y de pre-eclampsia del 9.1%, comparadas con el 4.5% en mujeres con TNG ($p < 0.001$)⁵². De la misma manera, Gorgal y cols. reportaron valores similares en su estudio, con un riesgo elevado de hipertensión gestacional del 5% al 6.3% de pre-eclampsia en las pacientes con diabetes gestacional⁶², también aumentó el número de cesáreas en primigestas con DMG (24.4%) comparadas con TNG (16.8%)^{63, 64}.

A largo plazo, 70% de las mujeres con antecedentes de DMG padecerán enfermedades cardiovasculares y del 3 al 65% desarrollarán DMT2^{65, 66} entre los primeros 3-6 años posparto. En mujeres jóvenes que han sido diagnosticadas con DMG y posteriormente tiene un embarazo adicional, les confiere un aumento de tres veces el riesgo de desencadenar DMT2⁶⁷. Existe evidencias que el riesgo anual de

mujeres con antecedentes de DMG y que posteriormente desarrollan DMT2 es del 2 al 3%. También se ha demostrado que a los tres meses posparto el 10% de las mujeres con DMG presentan síndrome metabólico⁶⁸.

2.3.2. Hijo

Los hijos de mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de sufrir múltiples complicaciones.

a) *En el feto*

Macrosomía: La hiperglucemia materna se extiende a la circulación fetal, de manera que las células β del páncreas en el feto son estimuladas constante para producir insulina, lo que se traduce en hiperinsulinemia y en un mayor crecimiento fetal. Evidentemente, esto se relaciona con traumatismos obstétricos como fractura de clavícula y luxación de hombros⁶⁹.

La muerte perinatal: Un estudio mostró un aumento del 30% en la frecuencia de mortalidad perinatal en los bebés nacidos de mujeres con DMG en comparación con la madres no diabéticas⁷⁰.

El parto prematuro: En mujeres con DMG, se ha reportado una mayor frecuencia de parto prematuro con un 9.4% versus 6.4% en mujeres con TNG⁷¹.

Malformaciones congénitas: La frecuencia de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres con DMG fue de 2.3% comparada con el 1.5% de mujeres con TNG. Entre las principales malformaciones se encuentran las cardiacas (bradicardia)⁷² y aquellas asociadas a la obesidad en el embarazo⁷³.

b) *En el neonato*

Hipoglucemia: Es causada por la persistencia de hiperinsulinemia después del nacimiento que, en ausencia de suministración de glucosa, provoca la hipoglucemia

con grado de severidad variable. Es más frecuente cuando se trata de casos de DMG descontrolada. La frecuencia en DMG es del 2.7% versus 1.9% en TNG ^{71,74}.

Obesidad: Se presenta un porcentaje de grasa mayor en neonatos de mujeres con DMG (16.6%) comparado con mujeres con TNG (8.5%) .

Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): Es mayor el ingreso a la UCIN en DMG (9.1%) que en TNG (7.8%)⁷⁵

Alteraciones metabólicas: Los neonatos de mujeres con DMG presentan resistencia a la insulina, hipertensión arterial, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia y asma⁷⁶.

c) **En el infante:** Aumenta la adiposidad en DMG (19.1%) comparado con TNG (9.9%), además, muestra resistencia a la insulina y riesgos de enfermedad cardíaca⁷⁶.

d) **En el adulto:** El ambiente intrauterino donde el feto crece tiene implicaciones en la vida adulta que lo predisponen a sufrir una serie de anormalidades metabólicas como la obesidad, DM2 e hipertensión arterial, mayor riesgo de prediabetes a edad temprana y un elevado IMC⁷⁷.

2.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICO

El cribado y diagnóstico de la DMG ha sido siempre un tema controvertido por los distintos criterios diagnósticos. Los primeros criterios de diagnóstico de DMG fueron publicados a principios de la década de 1960 basados en el estudio de O'Sullivan y Mahan. En su trabajo incluyeron a 752 mujeres embarazadas, a quienes les hicieron mediciones de glucosa en sangre venosa en ayuno, y en la 1^a, 2^a y 3^a hora después de una administración oral de 100 g de glucosa^{78,79}.

Los valores de corte para el diagnóstico fueron determinados con glucosa en ayuno ≥ 90 mg/dl (5 mmol/L), ≥ 165 mg/dl (9.2 mmol/L) en la 1ª hora poscarga, ≥ 145 mg/dL (8.1 mmol/L) en la 2ª hora, y ≥ 125 mg/dL (6.9 mmol/L) a la 3ª hora poscarga. Con dos valores fuera de rango, las mujeres fueron diagnosticadas con DMG^{80, 81}.

Asimismo, en 1979, el National Diabetes Data Group (NDDG) definió a la DMG como un tipo independiente de diabetes mellitus y adoptó el criterios de diagnóstico propuestos por O'Sullivan, convirtiendo los valores de glucosa en sangre total al equivalente en plasma, resultando los siguientes puntos de corte: ≥ 105 mg/dl (5.8 mmol/L) en ayuno, ≥ 191 mg/dl (10.6 mmol/L) en la 1ª hora poscarga, ≥ 165 mg/dL (9.2 mmol/L) en la 2ª hora y ≥ 148 mg/dL (8.1 mmol/L) a la 3ª hora poscarga.

En 1982, Carpenter y Coustan recomendaron realizar una carga con 50 g de glucosa y realizar la medición a la 1ª hora. Si el valor era mayor a 140mg/dl entonces se continuaba con la curva de tolerancia normal a la glucosa (TNG) con 100 g de glucosa de acuerdo con criterios diagnósticos de O'Sullivan. Ellos midieron la glucosa plasmática por el método de glucosa oxidasa, y los valores de corte que recomendados fueron ≥ 95 mg/dl en ayuno, ≥ 180 mg/dl 1ª hora poscarga, ≥ 155 mg/dl a la 2ª hora y ≥ 140 mg/dL a la 3ª hora poscarga. Con dos o más valores fuera del límite se establecía el diagnóstico de DMG⁸².

En 1998, la ADA actualizó los criterios diagnóstico de DMG y adoptó los valores de corte de 100 g con 3 horas propuesto por Carpenter y Coustan⁸³. Es importante mencionar que se han documentado diferentes cambios para los criterios diagnóstico, sin embargo, los más utilizados son los de la ADA⁸⁴.

Por su lado, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), ha propuesto criterios para el diagnóstico y la clasificación de hiperglucemia en el embarazo, una glucosa basal igual o mayor de 92 mg/dL pero menor de 126 mg/dL se diagnostica como DMG. Si la glucosa basal es mayor de 92

mg/dL se deberá realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) con 75 g de glucosa; los valores diagnósticos de DMG entre las semanas 24 y 28 de gestación son: glucemia a la 1ª hora de la poscarga de glucosa ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) y a las 2 horas ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L) y uno o más valores de glucosa fuera de rangos se diagnostica como DMG^{80, 85}.

De igual manera, se diseñó el estudio de Hiperglicemia y resultados adversos en el embarazo (HAPO) para definir qué grado de intolerancia a la glucosa tenía que ser diagnóstico para DMG en función de la morbilidad perinatal. Al mismo tiempo, el estudio HAPO también propuso que los criterios fueran universales, y por este motivo el estudio fue multicéntrico y multiétnico. Se indicaron los puntos de corte que se recomiendan para el diagnóstico de DMG: 1) se han definido como las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1.75 veces la de la media de la población en relación a 3 variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C de cordón superiores al percentil 90; 2) son inferiores a los de Carpenter y Coustan (tabla No. 2); y 3) un solo punto anormal, ya sea la glucosa basal, 1 ó 2 hora poscarga, será suficiente para el diagnóstico de DMG⁸⁶.

La OMS y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, recomiendan el uso de 75 g de glucosa para la CTOG entre las 24-28 SDG y los criterio de diagnóstico de DMG son los recomendado por IADPSG⁸⁷.

Entre otras asociaciones esta la Sociedad Australiana de Diabetes en el Embarazo (ADIPS), la Asociación Canadiense de Diabetes (CDA) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG)⁸⁸.

Prueba de un paso

Consiste en realizar una CTOG con la paciente en ayuno nocturno de al menos 8 horas, entre las 24-28 SDG, con una carga oral de glucosa de 75 g y medición de

glucosa plasmática en la primera y segunda hora postcarga. El diagnóstico de DMG se realiza con un valor por arriba de los valores de referencia (Tabla 2).

Prueba de dos pasos

Paso 1: Se inicia con la paciente sin necesidad de ayuno, entre las 24-28 semanas de gestación y con una carga oral de glucosa de 50 g, con medición de glucosa plasmática a la hora. Si el nivel de glucosa plasmática medido a la primera hora postcarga es ≥ 140 mg/dL, se continúa con el segundo paso.

Paso 2: La CTOG con 100 g de glucosa, se debe realizar cuando la paciente está en ayuno nocturno de al menos 8 horas, posteriormente se hace la medición de glucosa plasmática basal y postcarga en la primera, segunda y tercera hora. El diagnóstico de DMG se realiza con dos valores por arriba de los valores de referencia (Tabla 2).

Criterios Diagnóstico para DMG

| Criterio | Prueba | GI (g) | GI ayuno | GI 1° hora postcarga | GI 2° hora postcarga | GI 3° hora postcarga | Criterio DMG |
|------------|---------|--------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| O'Sullivan | 2 pasos | 100 | ≥ 90 (5) | ≥ 165 (9.2) | ≥ 145 (8.1) | ≥ 125 (6.9) | 2 \geq |
| Carpenter | 2 pasos | 100 | ≥ 95 (5.3) | ≥ 180 (10) | ≥ 155 (8.6) | ≥ 140 (7.8) | 2 \geq |
| OMS | 1 paso | 75 | ≥ 92 (5.1) | ≥ 180 (10.0) | ≥ 153 (8.5) | ---- | 1 \geq |
| IADPSG | 1 paso | 75 | ≥ 92 (5.1) | ≥ 180 (10.0) | ≥ 153 (8.5) | --- | 1 \geq |
| ADA | 1 paso | 75 | ≥ 92 (5.1) | ≥ 180 (10.0) | ≥ 153 (8.5) | --- | 1 \geq |
| ADA | 2 pasos | 100 | ≥ 95 (5.1) | ≥ 180 (10.0) | ≥ 155 (8.5) | ≥ 140 (7.8) | 2 \geq |
| ADIPS | 1 paso | 75 | ≥ 92 (5.1) | ≥ 180 (10.0) | ≥ 153 (8.5) | --- | 1 \geq |
| CDA | 1 paso | 75 | ≥ 95 (5.3) | ≥ 191 (10.6) | ≥ 160 (8.9) | ---- | 1 \geq |
| ACOG | 2 pasos | 100 | ≥ 95 (5.3) | ≥ 180 (10) | ≥ 155 (8.6) | ≥ 140 (7.8) | 2 \geq |

Tabla 2. Los criterios diagnóstico son los puntos de cohorte que se utilizan para identificar la DMG. GI: glucosa. SDG: semanas de gestación. Valores de corte mostrados en mg/dl (mmol/L).

Los criterios diagnóstico de un paso para DMG se basan en la IADPSG, y el de dos pasos en Carpenter y Coustan ⁵⁷.

2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA DMG

El embarazo fisiológico se caracteriza por múltiples cambios metabólicos que promueven, al inicio de la gestación, el aumento del tejido adiposo, y al final, el aumento en la concentración de ácidos grasos libres. La sensibilidad a la insulina se reduce en un 56% en el embarazo fisiológico y la producción de glucosa endógena basal aumenta un 30% en el tercer trimestre^{89,90}. Ante esto, la secreción de insulina incrementa del 200% al 250%, con el fin de mantener los niveles normales de glucosa en la madre.

En la DMG se presentan dos trastornos metabólicos principales: la disfunción de las células β pancreáticas y la resistencia a la insulina (RI).

2.5.1 DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

La principal función de las células beta de Langerhans en los islotes pancreáticos es almacenar y secretar insulina en respuesta a la carga de glucosa sanguínea. Además de regular el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, promueve la división y crecimiento celular; sin embargo, la disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos se presenta cuando éstas pierden la capacidad de detectar la concentración de glucosa en sangre o de liberar suficiente insulina en respuesta al exceso de nutrientes ⁹¹.

En mujeres con DMG se presenta esta disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos es aproximadamente del 80% ⁹².

La disfunción de las células β pancreáticas de la madre da como resultado insuficiente insulina para restablecer la homeostasis de la glucosa durante el embarazo. Es pertinente recordar que la insulina modula esta homeostasis de la glucosa estimulando la captación de glucosa en los tejidos periféricos, inhibiendo la producción de glucosa por el hígado, y suprimiendo la liberación de lípidos almacenados del tejido adiposo. La célula beta pancreática es incapaz de

compensar la resistencia a la insulina en el embarazo y como resultado se incrementa la glucosa sérica⁹³ (Figura 3).

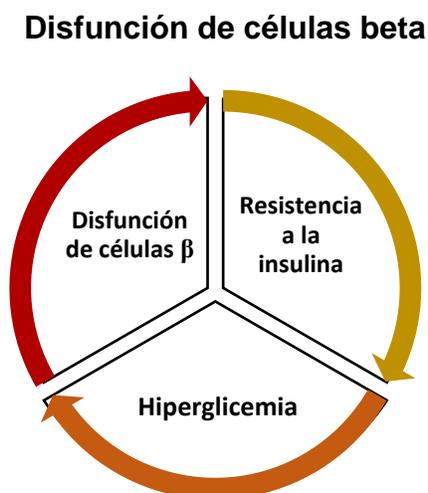


Figura 3. Retroalimentación positiva entre la disfunción de las células beta pancreáticas, la resistencia a la insulina y la hiperglicemia.

2.5.2 RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es un estado en que las células que generalmente responden a la insulina no logran una respuesta biológica normal. En un embarazo fisiológico, se produce una condición de resistencia a la insulina progresiva en la madre, provocada por hormonas placentarias como el lactógeno placentario humano (hPL), cuya concentración aumenta hasta 30 veces^{94,95}, la hormona de crecimiento placentario (hPGH) que aumenta de 6 a 8 veces⁹⁶, progesterona, cortisol y prolactina^{97, 98}. Esta RI tiene el objetivo de garantizar que el feto reciba los nutrientes adecuados para su crecimiento y desarrollo.

Dentro de la fisiopatología de la DMG se han descrito alteraciones en algunas vías de señalización importantes como:

- La falla en la señalización de insulina, resultando en una deficiente traslocación del transportador GLUT4, principal transportador para introducir la glucosa en el adipocito. Se ha reportado que en músculo esquelético de mujeres con DMG se reduce un 65% la captación de glucosa y en el embarazo normal un 40% ⁹⁹.
- Una marcada reducción en la autofosforilación en residuos de tirosina del receptor de insulina y, como resultado, disminuye la activación de los sustratos del receptor de insulina (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, IRS-5 y IRS-6). La fosforilación del IRS-1 y del receptor de insulina (IR) son fundamentales para la captación de glucosa en tejido muscular, hepático y adiposo. Se ha reportado que la fosforilación de IRS-1 disminuye del 30-35% en mujeres embarazadas obesas y del 52% en pacientes con DMG¹⁰⁰.
- El aumento en la fosforilación de serina-treonina en residuos del IR e IRS-1. En estudios *in vitro*, la resistencia a la insulina correlaciona positivamente con la fosforilación de serina 307/312 del IRS-1. La fosforilación de serina-312 en el IRS-1 aumentó hasta el 62% en DMG¹⁰¹.
- Al fosforilar serinas en IRS-1, disminuye la actividad de la fosfatidilinositol 3 Cinasa (PI3K), y por lo tanto, la traslocación del transportador GLUT4. También hay una disminución de la traslocación del GLUT4 cuando se fosforilación serina/treonina en PI3K, la cual consta de una subunidad reguladora (p85) y una subunidad catalítica (p110), esta última tiene acceso a los sustratos fosfatidilinositol 4 fosfato (PI4-P) y fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PI4,5P) en la membrana, los cuales son fosforilados en la posición 3 del inositol, generando los productos de fosfatidilinositol 3,4 difosfato (PI3,4-biP) y fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PI3,4,5-triP), este último sirve de unión para cinasas de serina como el PDK1 (cinasas dependientes de fosfoinositidos-1 y 2 y Akt) que se recluta en la membrana y es fosforilada

en los residuos de serina-473 y treonina-308, disminuyendo la síntesis de glucógeno, proteínas y la adipogénesis (Figura 4).

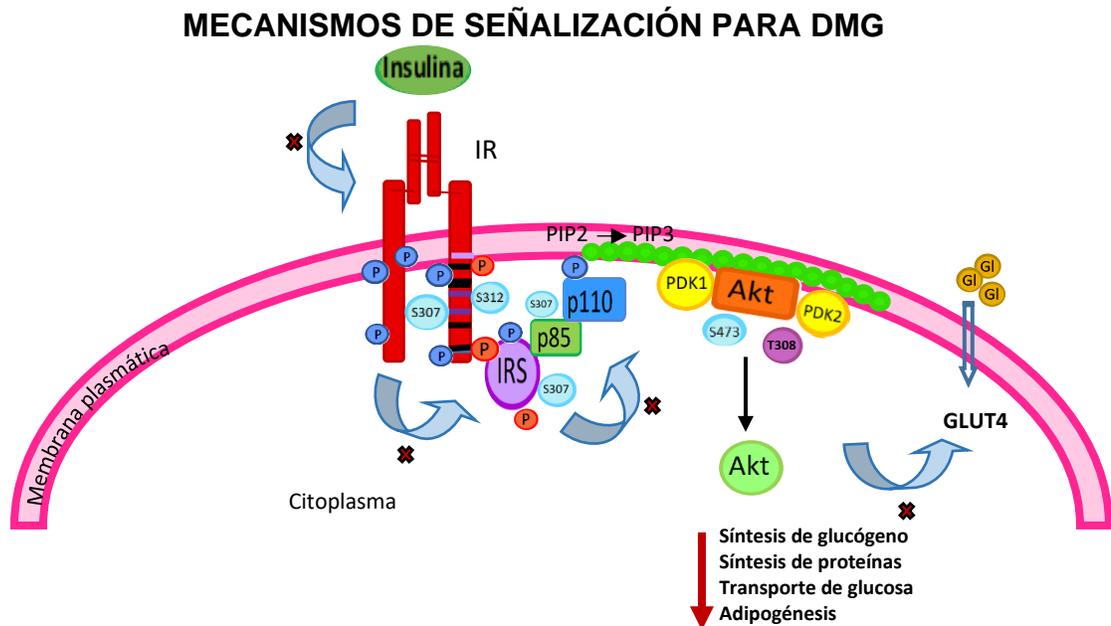


Figura 4. La traducción de señales falla cuando no hay una correcta señalización de insulina, y por consiguiente no hay traslocación del transportador GLUT4. Al fosforilar serinas en IRS-1 y serina/treonina en PI3K, se disminuye la actividad de la fosfatidilinositol 3 Cinasa (PI3K), y por lo tanto, la traslocación del transportador GLUT4. Finalmente cuando se fosforila en los residuos de serina-473 y treonina-308 disminuye la síntesis de glucógeno, proteínas y la adipogénesis.

Capítulo 3 El Tejido Adiposo en DMG

El tejido adiposo se clasifica en dos tipos, el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón (TAM). El TAB está formado por adipocitos uniloculares, mientras que el TAM por adipocitos multiloculares.

3.1. Tejido Adiposo Blanco, obesidad e inflamación

La obesidad se caracteriza por una hipertrofia del TAB, que a su vez se relaciona con un ambiente inflamatorio. En el desarrollo de resistencia a la insulina se ha señalado una participación importante del TAB, el cual, además de ser el principal reservorio de energía en forma de triacilglicéridos (TG), juega un papel fundamental en el mantenimiento del balance energético. Los adipocitos maduros del TAB muestran el perfil de expresión requerido para la síntesis de TG, captación de glucosa, lipogénesis y lipólisis.

El tejido adiposo visceral (TAV) es un tipo de TAB formado por diversas estirpes celulares como células inmunes, endoteliales, adipocitos maduros, preadipocitos, fibroblastos, y en la fracción del estroma vascular también hay macrófagos, los cuales se clasifican en dos tipos; M1 con propiedades proinflamatorias, y M2, con un perfil antiinflamatorio. En el TAV la cantidad de macrófagos está relacionada con su tamaño, y existe una correlación directa entre el tamaño del TAV y el número de macrófagos infiltrados en este tejido, de manera, que en el TAV de individuos obesos existe una mayor cantidad de macrófagos M1 que en individuos con peso normal.

Los macrófagos son las células inmunes más abundantes en el TAV que contribuyen a la inflamación inducida por la obesidad, constituyendo hasta el 40% de todas las células del tejido adiposo. Se ha encontrado un aumento de

macrófagos en el TAV en individuos obesos como consecuencia del aumento en los niveles de ácidos grasos libres, colesterol y lipopolisacáridos.

Los macrófagos M1 y los ácidos grasos libres son los principales responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias tales como interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que contribuyen a la inflamación local y sistémica, además de favorecer la resistencia a la insulina. Se ha descrito también que los preadipocitos tienen la capacidad para diferenciarse a macrófagos¹⁰². Ambos tipos celulares (preadipocitos y macrófagos) presentan características comunes, como la capacidad de secreción de citocinas proinflamatorias.

Otra citocinas secretadas por parte de los adipocitos son las quimiocinas como la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) que se produce en directa proporción a la adiposidad, induciendo un incremento en la infiltración de monocitos sanguíneos al TAV¹⁰³.

En la obesidad se encuentran elevadas diversas adipocinas proinflamatorias, las cuales inducen lipólisis, liberando ácidos grasos libres (AGL), que activan la vía IRF/STAT, siendo el principal mecanismo de señalización para activar a los receptores tipo Toll (TLRs) en adipocitos y macrófagos M1. Los TLRs juegan un papel importante en el reconocimiento específico de patógenos. El receptor tipo Toll-4 (TLR-4) reconoce lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram negativas, mientras que el receptor tipo Toll-2 (TLR-2) reconoce lipopéptidos y lipoproteínas de bacterias Gram positivas. Los TLRs activan rutas de señalización comunes que culminan con la translocación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), el cual es una proteína clave en la cascada inmune e inflamatoria.

El proceso inflamatorio es promovido entonces por los TLRs a través de la producción de citocinas como el TNF- α , IL-6, e IL1- β (Figura No.5).

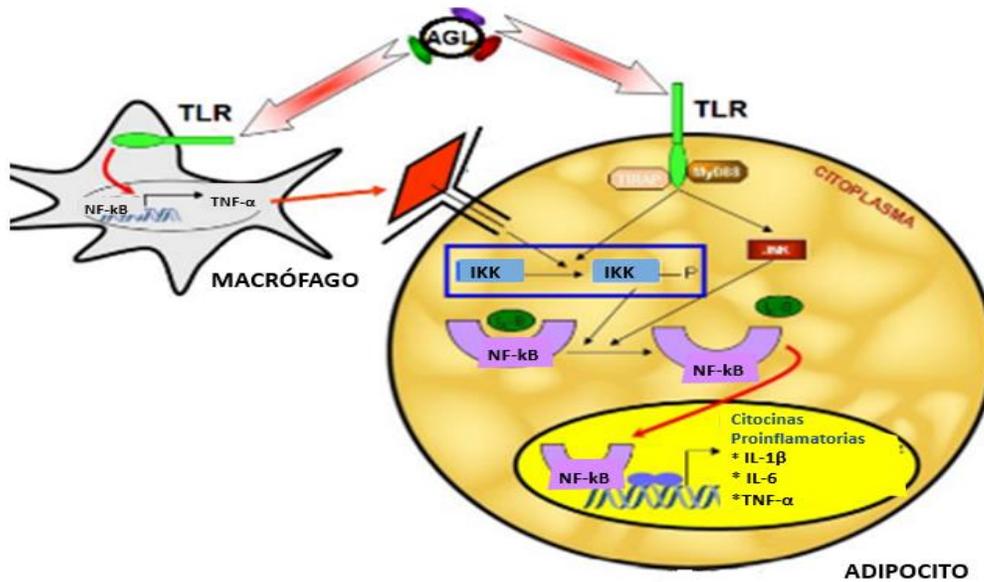


Figura 5. TLRs activados por macrófagos y adipocitos. AGL: ácidos grasos libres, TNF-R: receptor del factor de necrosis tumoral, JNK: cinasa N-terminal de c-Jun; IKK: Inhibidor del Factor Nuclear kappa-B.

Las adipocinas proinflamatorias afectan la vía de señalización de insulina e inhiben su liberación en las células β del páncreas. Estas citocinas inducen resistencia a la insulina al disminuir la actividad tirosina quinasa del IR y al aumentar la fosforilación de la serina en el IRS-1 a través de la vía STAT3-SOCS3 que degrada el IRS-1 e impiden la síntesis y la traslocación del GLUT4¹⁰⁴. De esta forma, el proceso proinflamatorio tiene efecto en la acción de la insulina^{105,106}.

3.2. Adipocinas secretadas por el tejido adiposo

Se reconoce al tejido adiposo como órgano endocrino con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas^{107,108}. Se han identificado numerosas moléculas secretadas por el TAV llamadas adipocinas. Las adipocinas son muy diversas y varias de ellas están relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo al antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1RA), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 y MCP-1¹⁰⁹.

Las adipocinas intervienen en diferentes procesos biológicos como la ingesta y el balance energético (leptina) y la función vascular¹¹⁰, la regulación de la presión sanguínea (angiotensinógeno, angiotensina, resistina, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), en el metabolismo lipídico (proteína de unión al retinol 4 [RBP-4], apolipoproteína E [ApoE], lipoproteína lipasa [LPL]), en la homeostasis de glucosa (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, proteína estimulante de acilación), en la angiogénesis el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), prostaglandina E2¹¹¹, resistina y visfatina^{112,113}, entre otras (Figura 6).

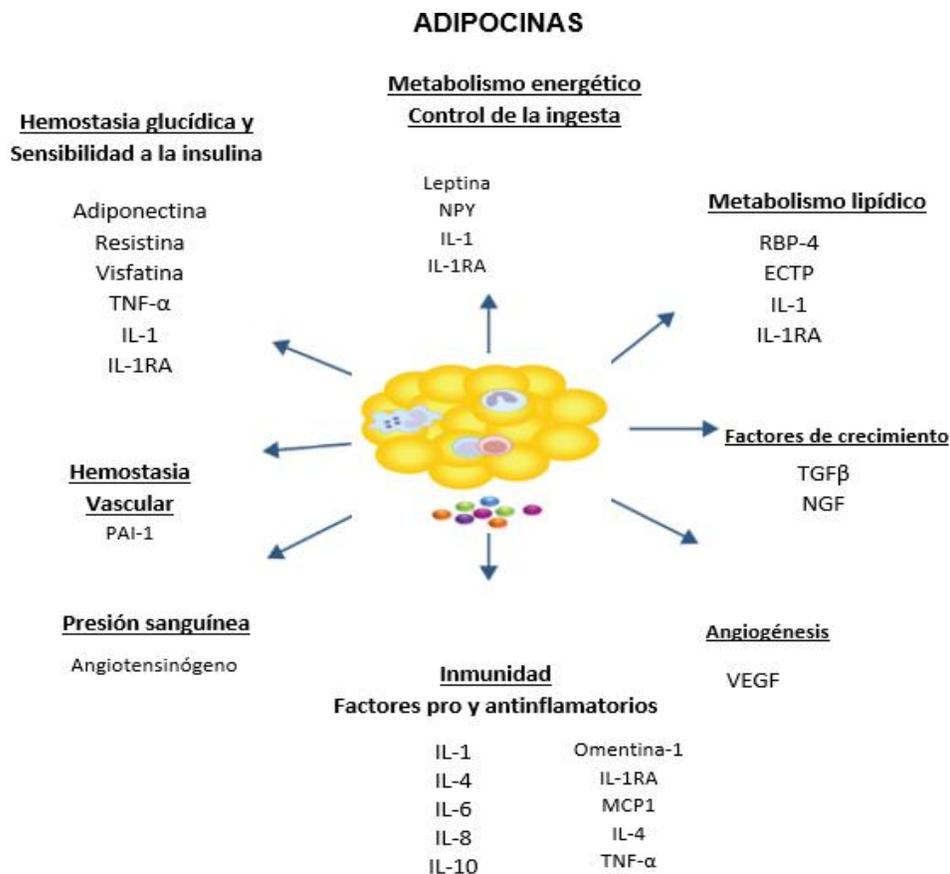


Figura 6. Adipocinas secretadas por el tejido adiposo: neuropéptido Y (NPY), Interleucina 1 (IL-1), Antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), Proteína de unión al retinol 4 (RBP-4), proteína transferidora del ésteres de colesterol (ECPT), factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Interleucina 10 (IL-10), Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α), inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1). Modificado de referencia ¹¹⁴.

3.3. Disfunción del tejido adiposo en DMG

Durante el embarazo, se requiere una expansión adecuada del tejido adiposo, vital para apoyar el suministro de nutrientes al feto; sin embargo, en mujeres obesas, la capacidad de expansión hipertrófica del tejido adiposo durante el embarazo está asociada con la resistencia a la insulina y con la disfunción del tejido adiposo conduciendo a una inflamación subclínica. Además, los adipocitos hipertróficos secretan cantidades elevadas de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-8 y MCP ¹¹⁵. El aumento en la secreción de estas citocinas proinflamatorias, junto con la hipoxia y muerte celular de los adipocitos hipertróficos, promueve una alta tasa de infiltración de monocitos en TAV y la activación de macrófagos. Esta respuesta inflamatoria provoca resistencia a la insulina local y sistémica, pues los mediadores proinflamatorios pueden migrar a la circulación materna. Se sabe que hay una correlación positiva entre IMC, adipocinas, y el desarrollo de diabetes en embarazos de mujeres obesas ¹¹⁶.

Se han observado mayores niveles de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 en embarazos obeso y se asocia con el desarrollo de DMG^{117, 118}. Otros estudio sugieren que la relación entre el crecimiento hipertrófico del tejido adiposo y la inflamación es un factor fundamental que causa resistencia a la insulina; sin embargo, el mecanismo subyacente por el cual favorece el desarrollo de DMG no se ha dilucidado por completo^{119,120}.

Diversos estudios reportan la disfunción de este tejido en mujeres con DMG, las cuales tienen un aumento en la masa grasa comparadas con mujeres con TNG de peso normal¹²¹. De manera semejante Liu, Yanping y cols., reportaron un aumento en el porcentaje de masa grasa en mujeres embarazadas con sobrepeso comparadas con las de peso normal. Aquellas mujeres que presentaron porcentaje de masa grasa por arriba del 28% se asociaron directamente con mayor riesgo de desarrollar DMG ¹²². En el estudio realizado por Rojas Rodríguez y cols., que la expansión del tejido adiposo está alterada en mujeres con GDM al encontrarse

mayor tamaño en los adipocitos del TAV, menor densidad capilar y menor expresión de adipocitos maduros que en mujeres con TNG¹²³.

En otro estudio realizado en 2018 se analizaron a 39 mujeres 6 años después de tener DMG. De ellas, 31 mostraron eran TNG y 8 mostraron alteración en el metabolismo de la glucosa (AMG). El IMC fue el mejor parámetro que diferenció a ambos grupos, siendo de 26.2 en TNG y de 32.9 en AMG. Se observó que mujeres con AMG tenían alteraciones en el tejido adiposo como mayor volumen de los adipocitos y mayor número de mastocitos¹²⁴.

Adicionalmente, varios estudios han informado que la disfunción del tejido adiposo puede cambiar a lo largo de la vida, y que la capacidad de diferenciación de los preadipocitos a menudo disminuye con el aumento en la edad, particularmente en el tejido adiposo subcutáneo (TAS). Esto puede contribuir al aumento de la adiposidad central y la acumulación de lípidos ectópicos.

Los mecanismos relacionados con la obesidad puede acelerar los fenotipos del envejecimiento en el tejido adiposo, el cual, de forma sinérgica con la obesidad, puede exacerbar el estado proinflamatorio, afectando a varios tejidos^{125,126}.

La disfunción del TAV también se caracteriza por cambios en la expresión de numerosas adipocinas. En mujeres obesas con DMG se han encontrado mayores concentraciones de TNF- α y leptina en el tercer trimestre de gestación comparadas con mujeres embarazadas delgadas y sin alteraciones en el metabolismo de glucosa. El incremento en la concentración de TNF- α desde el inicio hasta el final del embarazo ha sido el mejor predictor de resistencia a la insulina en el embarazo, comparado con leptina, cortisol, lactógeno placentario, gonadotropina coriónica, estradiol, progesterona y prolactina.

Por otro lado, la obesidad genera estrés en el retículo endoplásmico que conduce a la activación de la cinasa de c-jun NH2-terminal (JNK). La hiperglucemia estimula la

generación de especies reactivas de oxígeno en los adipocitos, con lo cual se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias. En particular, las cinasas JNK e IKK controlan las vías de respuesta inflamatoria más relevantes. Además, las personas obesas tienen un mayor número de macrófagos M1 en TAV en comparación con personas delgadas.

Así, el proceso inflamatorio en tejido adiposo puede ocasionar una desregulación en la secreción de adipocinas y la desregulación de adipocinas puede a su vez incrementar el proceso inflamatorio. En tal sentido, en tejido adiposo en mujeres con DMG se ha descrito un incremento de moléculas proinflamatorias en comparación con mujeres embarazadas sanas¹²⁷ (Figura 7).

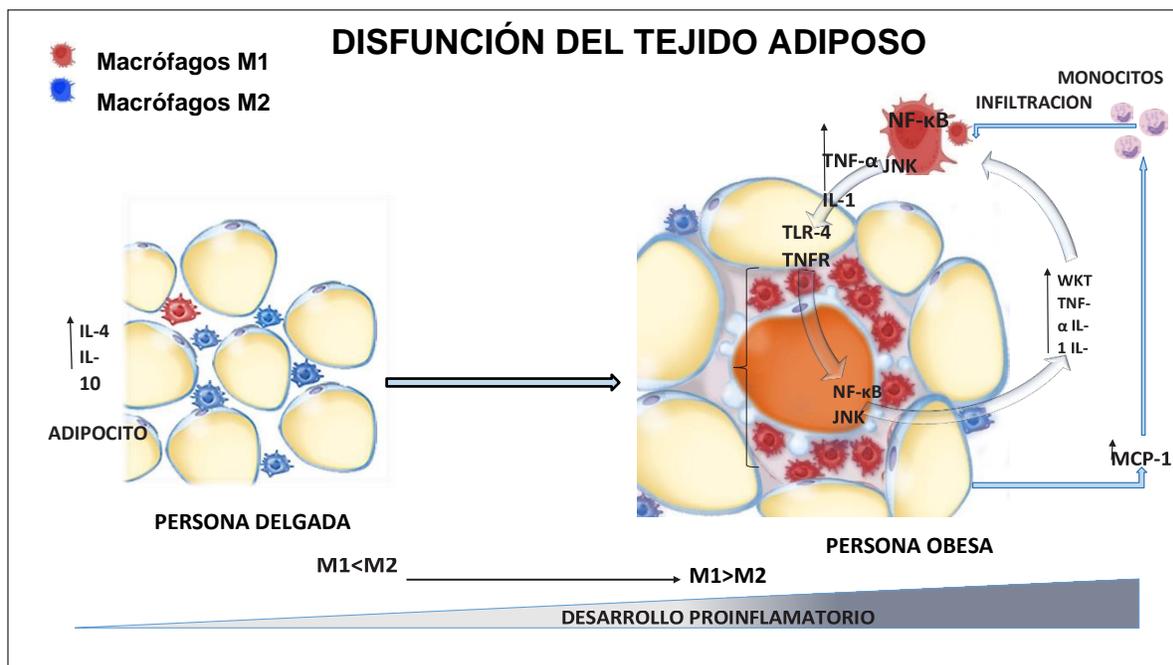


Figura 7. En el tejido adiposo de personas delgadas predominan los macrófagos M2. En personas obesas y con DMG los macrófagos M1 activan vías proinflamatorias NF-κB y JNK, lo que contribuye a una mayor producción de citocinas proinflamatorias.

Capítulo 4 Omentina-1

La adipocina omentina-1 fue identificada en 2003 en TAV¹²⁸. Su gen se localiza en el cromosoma 1q22-23^{129,130} y posee una secuencia polipeptídica de 313 aminoácidos¹³¹. Es una proteína hidrofílica en la porción amino terminal entre los aminoácidos 17 y 18, y cuenta con peso molecular aproximado de 34.98 kDa. Su índice de inestabilidad es de 37.3 (molécula estable) y tiene una vida media de 30 horas¹³².

Se le conoce con otros nombres como intelectina-1, receptor de lactoferrina intestinal, lectina endotelial o lectina unida a galactofuranosa¹³³. Existe un homólogo de omentina-1 que comparte identidad de aminoácidos del 83% llamada omentina-2, cuyo gen se localiza en el mismo cromosoma. Souza Batista y cols. en 2007 descubrieron que solamente omentina-1 se encuentra en circulación sanguínea con mediciones detectables¹²⁸.

4.1. Estructura de Omentina-1

La omentina-1 es una proteína glicosilada¹³⁴ con estructura globular formada con dos láminas β dobladas rodeadas por siete hélices α y varias regiones en espiral. Existe como trímero unido por puentes disulfuro a través de Cys-31 y Cys-48; cada monómero tiene tres iones de calcio de los cuales dos se encuentran dentro de la proteína y uno está expuesto en la superficie y participa directamente en la unión a glicanos (Figura 8)^{135,136}. Este último ion en la coordinación de los grupos hidroxilo de los carbohidratos y en la estabilización de su estructura^{90,137}.

Omentina-1

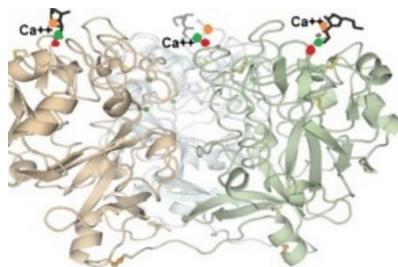


Figura 8. Estructura cuaternaria de la omentina-1. Color verde, café y gris (monómeros); círculos en color rojo, verde y naranja iones Ca^{2+} .

4.2. Biosíntesis de omentina-1

La omentina-1 se sintetiza principalmente en las células del estroma vascular del TAV^{138,139}, endoteliales, vasculares, intestino delgado, corazón, timo, ovarios, testículos, mastocitos, corazón, pulmones, ovario y placenta^{140,141,131}.

Yang y cols., midieron la concentración sérica de omentina-1 y observaron niveles desde 100 ng a 1 g/mL^{138,142,143}. Estas cifras pueden variar debido al tipo de ensayo utilizado para su medición, a la condición fisiopatológica de las personas y al sexo, siendo su concentración mayor en mujeres que en hombres¹⁴⁴. Actualmente no se han identificado receptores específicos de omentina-1, pero, se ha sugerido que se une a carbohidratos o glicolípidos¹⁴⁵.

4.3. Funciones de Omentina-1

La omentina-1 ha sido utilizada como biomarcador en enfermedades cardiovasculares (ECV), sobrepeso, obesidad,¹⁴⁶ resistencia a la insulina, DMT2,¹⁴⁷ inflamatorias^{148,149}, artritis reumatoide, cáncer, síndrome de ovario poliquístico, pre-eclampsia, osteoporosis, etc.¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

- **ECV**

En ECV como la fibrilación auricular se ha estudiado la expresión de omentina-1 y se ha reportado una menor expresión génica en tejido adiposo epicardio en pacientes con el padecimiento comparados con pacientes sin fibrilación auricular¹⁵². En pacientes con buena circulación colateral coronaria, el nivel plasmático de omentina-1 es significativamente mayor que en aquellos con mala circulación colateral coronaria. Adicionalmente, los niveles de omentina-1 se correlaciona

positivamente con la concentración de colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL) e inversamente con TG e IMC¹⁵³.

- **Obesidad**

Auguet y cols. informaron que los niveles séricos de omentina-1 fueron significativamente más bajos en mujeres obesas que en mujeres de peso normal, y que esta concentración correlaciona inversamente con marcadores del metabolismo de la glucosa ¹⁵⁴. Además, la expresión de omentina-1 en el TAV fue significativamente menor en las mujeres con obesidad mórbida y sus concentraciones correlacionaron inversamente con inflamación crónica, niveles de glucosa e IMC.

La relación inversa encontrada entre omentina-1 y obesidad también se ha reportado en adolescentes entre 15 y 16 años e inclusive en niños. Suwala y cols., informaron que en niñas obesas fue significativamente menor la concentración sérica de omentina-1 que en las de peso normal ($p < 0.0001$). Se correlacionó de forma negativa la concentración sérica de omentina-1 con el peso, IMC, insulina, HOMA-IR. inversamente con el IMC, circunferencia de la cintura, niveles de insulina y HOMA-IR. Estos resultados muestran que la concentración sérica de omentina-1 esta disminuida en adolescentes y adultos obesos. Por el contrario, la reducción del peso corporal induce un aumento de la concentración sérica de omentina-1¹⁵⁵. De Souza Batista y cols. realizaron su investigación incluyendo sujetos con sobrepeso y obesidad y también reportaron correlaciones significativamente negativas de omentina-1 con el IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, niveles de insulina sérica y el HOMA-IR ^{156,157}.

- **Alteraciones en la glucosa**

En cuanto a las alteraciones en el control glicémico, varios autores han documentado menores niveles de omentina-1 en suero en pacientes obesos y con síndrome metabólico¹⁵⁸. La correlación entre los niveles séricos de omentina-1 con

aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares es significativamente inversa y más acentuada en pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica, en quienes los valores disminuyen gradualmente con el avance de la enfermedad ¹⁵⁹.

Polkowska y col., observaron que la concentración sérica de omentina-1 en niños con la diabetes tipo 1 fue significativamente menor que en niños sanos. Adicionalmente, se ha informado que la expresión de omentina-1 en TAV es significativamente menor en pacientes con intolerancia a la glucosa y en TDM2 que en pacientes con TNG¹⁶⁰.

- **Omentina e inflamación**

Se ha reportado que omentina-1 tiene un papel importante en el proceso antiinflamatorio, ya que se ha observado que disminuye en pacientes con enfermedades inflamatorias como la de Crohn¹³¹, artritis reumatoide¹⁶¹ y síndrome de ovario poliquístico¹⁵. En individuos con sobrepeso y obesidad los niveles circulantes de omentina-1 correlacionaron negativamente con el IMC, circunferencia de cintura y concentraciones de leptina sérica.

Barker y cols. estudiaron dos grupos; el primero con mujeres con TNG= 44 subdivididas en obesas (17), y no obesas (27) y el segundo grupo con mujeres con DMG=39 igualmente subdivididas en obesas (18)y no obesas (21). Las mujeres con TNG obesas y con DMG no obesas presentaron niveles circulantes de omentina-1 significativamente más bajos que las no obesas con TNG. Al respecto, las pacientes con DMG obesas también presentaron concentraciones más bajas de omentina-1 sérica, que las mujeres con DMG no obesas ($p < 0.05$). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas de omentina-1 entre los grupos obesos con TNG y DMG y además, los niveles maternos de omentina-1 se correlacionan inversamente con el peso al nacer e índice ponderal del feto ¹⁶².

Diferentes estudios reportan que omentina-1 aumenta la síntesis de Akt, la cual es una proteína cinasa que juega un papel importante como segundo mensajero en

múltiples funciones celulares, por ejemplo, el metabolismo de la glucosa, proliferación celular y apoptosis¹⁵⁷. Yang y cols. señalan que, en estudios *in vitro*, la omentina-1 aumenta el transporte de glucosa inducida por insulina en adipocitos tanto de TAS como de TAV a través del aumento en la fosforilación de Akt ^{163,164}.

Por otro lado, omentina-1 disminuye la activación de proteína C reactiva (CRP) y NF-κB, observando una acción antiinflamatoria¹⁶⁵.

En personas delgadas, se ha reportado niveles circulantes y de expresión en TAV de omentina-1 significativamente más altos que en personas con sobrepeso u obesidad.¹⁵⁷.

- **Síndrome de ovario poliquístico**

De igual manera, se han reportado niveles plasmáticos de omentina-1 significativamente más bajos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que en mujeres sanas¹⁶⁶.

4.4. Vías de señalización

La omentina-1 es una hormona capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en tejidos como el músculo y el hígado¹⁵⁷, incrementando la actividad del sustrato del IRS-1 mediante la inhibición de la vía mTOR-p70S6K y activamente a cinasas de adenina mono fosfato (AMPK)¹⁶⁷. La AMPK está presente en la mayoría de los órganos incluyendo el hígado, músculo esquelético, corazón, hipotálamo e incluso en las células adiposas. Además, AMPK participa en la regulación de la glucólisis, en la entrada de glucosa, en la oxidación de lípidos, en la síntesis de ácidos grasos, en la síntesis de colesterol y en la gluconeogénesis ¹⁶⁸. Yang y cols., observaron que omentina-1 aumenta el consumo de glucosa mediado por la insulina en adipocitos viscerales y subcutáneos, incrementa la fosforilación de AKT y el aumento en el transporte de glucosa, síntesis de glucógeno y la adipogénesis (Figura 9). Adicionalmente, omentina-1 en circulación sanguínea

también puede ejercer sus efectos biológicos en células endoteliales, musculares, pancreáticas, adiposas, etc.^{138,169}.

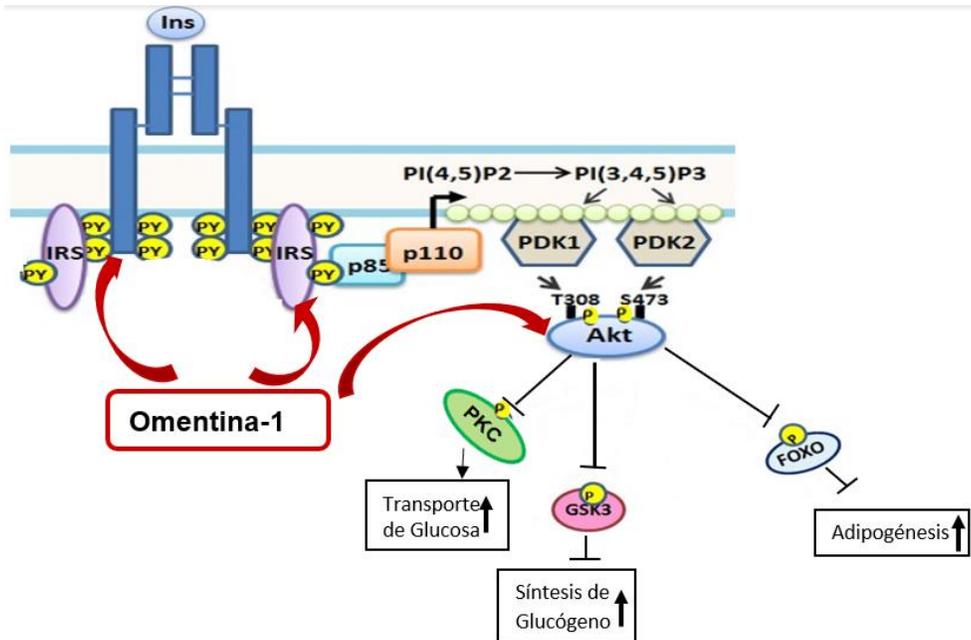


Figura 9. Vía de señalización de Omentina-1: aumenta la fosforilación de IRS y, después de varias cascadas de señalización, activa Akt, lo cual converge en un mayor transporte de glucosa, glucogénesis y adipogénesis. Modificado de la referencia¹⁶⁵.

Diversos estudios indican que los diferentes niveles de omentina-1 en tejidos y en circulación están estrechamente relacionados con la diabetes, obesidad, aterosclerosis, inflamación y enfermedades relacionadas, como el síndrome metabólico, SOP, cáncer y enfermedades cerebro-cardiovasculares. Por lo que, se ha reportado que omentina-1 tiene efectos sobre el mantenimiento del metabolismo corporal, en particular con la sensibilidad a la insulina y efectos pleiotrópicos como, antiinflamatorios y antiateroscleróticos, a través de las vías de señalización intracelulares de Akt/AMPK/ NF-Kb y proteína cinasa activada por mitógenos (ERK,

JNK yp38), por tanto, omentina-1 puede abrir una nueva ventana terapéutica para combatir estas enfermedades¹⁷⁰ Fig.10.

EFFECTOS BENEFICOS DE OMENTINA-1

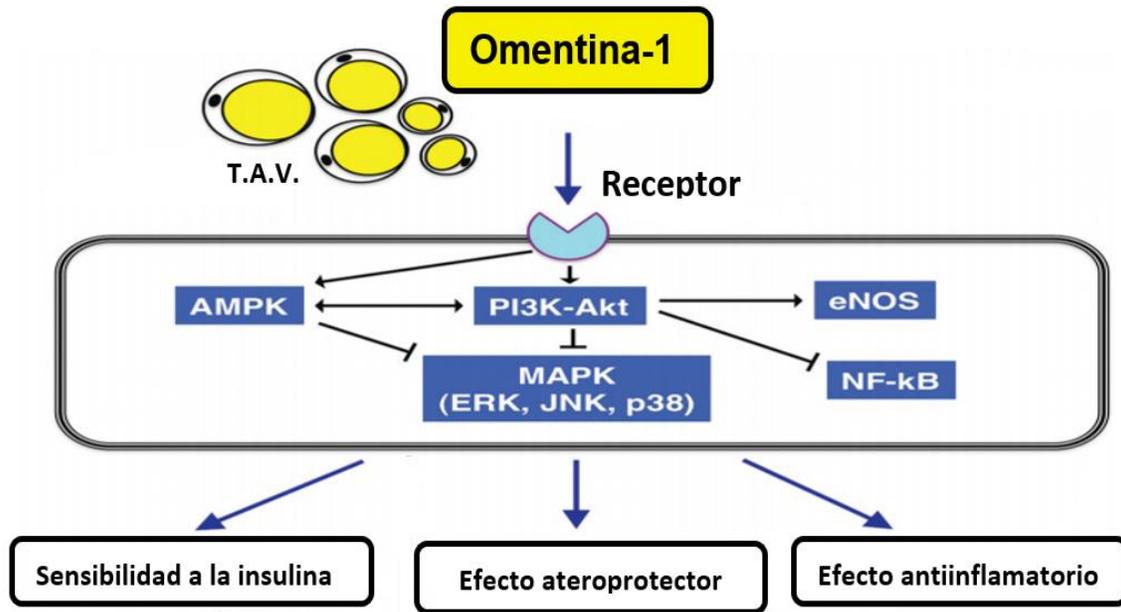


Figura 10. Efectos benéficos de la omentina-1. Abreviaturas: Proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK); Proteína cinasa de Adenina Mono Fosfato (AMPK); Sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS); cinasa regulada por señales extracelulares (ERK); Cinasa N-terminal c-Jun (JNK); Factor nuclear-kappa B (NF-κB); Fosfoinositído 3-cinasa (PI3K).

4.5. En DMG

Barker G. y cols., cuantificaron los niveles de omentina-1 en plasma de mujeres grupos con TNG y DMG y subdivididas en no obesas y obesas. Observaron que la concentración de omentina-1 fue significativamente más bajas en mujeres con DMG no obesas y con pacientes obesas con TNG comparadas con aquellas mujeres no obesas con TNG. Respectivamente al grupo con DMG, las pacientes obesas presentaron menores niveles de omentina-1 en relación con las no obesas. No

identificaron diferencia en los niveles de omentina-1 entre mujeres obesas con NGT o DMG. En los cuatro grupos no hubo diferencia significativa en la edad materna, la edad gestacional y los niveles de glucosa e insulina en el momento del parto. La expresión de omentina-1 en TAV y placenta de 22 mujeres con TNG fue significativamente mayor en mujeres no obesas en comparación con obesas, sin embargo, no se presentó diferencia significativa en la expresión de omentina-1 en placenta y TAV entre los grupos de DMG y TNG. Además, los autores midieron los niveles de omentina-1 en plasma materno para observar el efecto del embarazo en 13 mujeres con TNG a las 11 y 28 SDG y 7 semanas de posparto y encontraron mayores concentraciones significantes a las 11 SDG con respecto a las 28 SDG y 7 semanas posparto. Los niveles maternos de omentina-1 se correlacionaron negativamente con el peso fetal al nacer y con el índice ponderal fetal ¹⁶².

Bao-Long P. y Run-Mei M. relacionaron los niveles en suero de omentina-1 de 85 mujeres con TNG y 85 con DMG, ambos subdivididos en obesas y no obesas. Reportaron que el nivel sérico de omentina-1 fue significativamente más bajo en el grupo de DMG obesas y no obesas en relación con el grupo de TNG no obesas. Se observó una asociación inversa entre omentina-1 con los niveles séricos de glucosa, TG, IMC (antes del parto y durante el embarazo) e insulina. Además, un HOMA-IR ≥ 2 se asoció con una disminución significativa en los niveles de omentina-1 en suero. Omentina-1 correlacionó positivamente con HDL ¹⁷¹.

Sally K. Abell y cols. diseñaron un estudio longitudinal, en el que evaluaron a mujeres entre 12 y 15 SDG hasta la resolución del embarazo con TNG $n=78$ y DMG $n=25$. Al igual que Barker y Baolong también, demostraron que la concentración sérica de omentina-1 ($p<0.02$) fue significativamente disminuida en el grupo de DMG comparado con mujeres con TNG, sin diferencia entre los grupos en la edad materna, paridad, tabaquismo, IMC o antecedentes familiares de DM2 entre los grupos ($p <0.05$) y que omentina-1 se correlacionó negativamente con la CTNG en la 1^o y 2^o hora poscarga¹⁷².

Panayoula C. Tsiotra y cols. cuantificaron diferentes adipocinas en mujeres con TNG y DMG, ambos grupos subdivididos en obesas y no obesas. Las mujeres del grupo de DMG obesas y no obesas mostraron niveles séricos de omentina-1 significativamente más bajos en comparación con el grupo de TNG no obesas. Esta diferencia permaneció después del ajuste por edad y por los niveles de glucosa en ayuno ($p=0.035$) y se correlacionó negativamente con el IMC. Los niveles séricos de TNF- α e IL-6 no difirieron significativamente entre los grupos, aunque TNF- α fue significativamente mayor en mujeres obesas (TNG y DMG) en comparación con las mujeres no obesas de ambos grupos. (4.59 ± 0.49 pg / ml frente a 3.18 ± 0.34 pg / ml, $p = 0.04$). Ellos también reportaron la expresión de ARNm de Omentina-1 en TAV en los grupos con TNG (no obesas y obesas) y DMG (obesas), fue significativamente mayor comparado con el TAS (de 50 a 100 veces, $p<0.01$), sin embargo, la expresión de ARNm de omentina-1, en placenta fue casi indetectable en todos los grupos.

Radziśław Mierzyński y cols. determinaron los niveles de omentina-1 en cuatro grupos: 1) mujeres con embarazo fisiológico y TNG; 2) mujeres con DMG que dieron a luz a término; 3) mujeres con DMG que tenían síntomas de amenaza aborto y dieron a luz a término y 4) mujeres con DMG y parto prematuro (antes de las 37 SDG). Las concentraciones de omentina-1 fueron significativamente menores en los grupo de DMG y reportaron una tendencia hacia niveles más bajos de omentina-1 en el grupo de parto prematuro, en comparación con el grupo TNG¹⁷³.

Xaynaly Souvannavong-Vilivong y cols., reportaron que las mujeres con DMG tenían niveles séricos de omentina-1 más bajos en comparación con mujeres con embarazo normal (EN). Las mujeres con DMG tenían mayores niveles de glucosa plasmática. En este trabajo también se evaluó la expresión placentaria de omentina-1; sin embargo, no fue significativamente diferente entre mujeres con EN y DMG¹⁷⁴

Table No. 3.

En la Tabla 3 se muestran un resumen los trabajos sobre omentina-1 en DMG.

OMENTINA-1 EN DMG

| Año | Autores | País | Tamaño muestra (n) | Tipo de muestra | [Omentina-1] TNG ng/mL | [Omentina-1] DMG ng/mL | P | Ref. |
|------|-----------------------------------|-----------|--------------------|-----------------|--|--|-------------------------|------|
| 2012 | Gillian Barker y Ratana Lim | Australia | TNG=44 DMG=39 | Plasma | No obesas= 19.5 ± 2.3 Obesas= 7.1 ± 0.9 | No obesas = 12.1 ± 1.4 Obesas = 8.2 ± 1.2 | <0.05 | 162 |
| 2016 | Pan Balong Ma Runmei | China | TNG= 85 DMG= 85 | Suero | Total= 355.9 ± 42.6 No obesas= 284 ± 57 Obesas= 255 ± 61 | Total= 216 ± 51.3 No obesas= 245 ±63 Obesas= 202 ±70 | <0.05 <0.05 <0.05 | 171 |
| 2017 | Abell Sally Shorakae Solmaz | Australia | TNG= 78 DMG= 25 | Suero | 52.01 (41.09-69.9) | 40.4 (31.5-56.9) | <0.02 | 172 |
| 2018 | Panayoula Tsiotra, Halvatsiotis P | Grecia | TNG= 44 DMG= 39 | Suero | No obesas=31.8 ± 6.6 Obesas= 20.2 ± 3.5 | No obesas= 17.6 ± 2.4 Obesas= 19.2 ± 1.6 | <0.05 | 106 |
| 2018 | Mierzynski R. Dominik DBuski | Polonia | TNG= 55 DMG= 63 | Suero | 469 (307-799) | 432 (195-687) | <0.01 | 173 |
| 2019 | Souvannavong Vilivong X. | Tailandia | TNG= 37 DMG= 37 | Suero | 14.2 ± 5.1 | 11.2 ± 7.9 | 0.002 | 174 |

Tabla 3. Estudios realizados de Omentina-1 en DMG.

JUSTIFICACIÓN

La DMG es la alteración metabólica obstétrica que se presenta con mayor frecuencia en nuestro país representando más del 90% de los casos de diabetes que complican un embarazo. Además, cada año se incrementa esta complicación como consecuencia del aumento de la obesidad en edades reproductivas. Este problema se asocia con resultados maternos y neonatales adversos, además las pacientes con diabetes mellitus gestacional tienen mayor riesgo de padecer DM2 y enfermedad cardiovascular en los años siguientes a su embarazo. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico del padecimiento no se conoce con exactitud. De ahí nuestro interés en entender mejor su fisiopatogenia al estudiar la participación del tejido adiposo a través de la secreción de una adipocina descrita recientemente que es la omentina-1 y su relación con el proceso inflamatorio, el cual ha sido relacionado con las alteraciones metabólicas.

OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Comparar los niveles circulantes de omentina-1, su expresión en tejido adiposo visceral y su relación con el proceso inflamatorio entre mujeres embarazadas con y sin DMG.

6.2 Objetivos Específicos

Determinar la concentración sérica materna de omentina-1, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL1-RA en pacientes con DMG y embarazadas con TNG mediante ensayos de detección multianálisis utilizando ensayos Custom Luminex® (Invitrogen™) y ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Analizar la expresión génica de omentina-1, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL1-RA, TLR2, TLR4, NF- κ B e I κ BKB en tejido adiposo visceral de pacientes con DMG y TNG por medio de retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR).

Identificar si los niveles circulantes de omentina-1 y su expresión en TAV se relacionan con el proceso inflamatorio sistémico y del TAV en la DMG y embarazo TNG.

HIPÓTESIS

7.1. Hipótesis General

En DMG tanto la concentración sérica de omentina-1 como su expresión en TAV son menores que en embarazadas con TNG y estos niveles se relacionan con el proceso inflamatorio sistémico y del TAV de la DMG.

7.2. Hipótesis Específicas

La concentración sérica de omentina-1, IL-10 e IL1-RA es menor y la de TNF- α , IL-1 β e IL-6 es mayor en pacientes con DMG en comparación con embarazadas con TNG.

La expresión génica en tejido adiposo visceral de omentina-1, TNF- α , IL-10, IL1-RA es menor y la de IL-1 β , IL-6, IL-10, IL1-RA, TLR2, TLR4, NF-kB e IKBKB es mayor en pacientes con DMG en comparación con embarazadas con TNG.

Los niveles circulantes de omentina-1 y su expresión en TAV se relacionan con el proceso inflamatorio sistémico y del TAV de la DMG.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Esta investigación fue aprobada por el Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de registro: **R-2018-785-026**, (**ANEXO I**), financiado por el mismo instituto (**ANEXO II**) y por la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Es un estudio transversal comparativo. Todas los participantes dieron su consentimiento informado por escrito (**ANEXO III**). Para el grupo control, pacientes de 18 a 38 años con feto único y embarazo normotenso y euglucémico, mujeres que estaban programadas para cesárea electiva a término (37 a 41 semanas de gestación) fueron invitadas para participar en este estudio (las indicaciones para la cesárea fue presentación transversal, pélvica, cesárea previa, sospecha de macrosomía por ecografía a las 38 semanas de gestación). Atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Centro Médico La Raza, IMSS (Ciudad de México), y el Hospital de Ginecología y Obstetricia 221, IMSS (Toluca, Estado de México). Mujeres con diabetes o hipertensión pregestacional e inmunosupresores, autoinmunes, tiroideos, renales, hepáticos, enfermedades infecciosas o hábitos de tabaquismo y alcoholismo, así como los embarazos complicados por anomalías fetales y gemelares fueron excluidos del estudio.

Todas las mujeres fueron evaluadas para DMG a las 24-28 semanas de gestación, y las mujeres con cribado negativo se clasificaron en el grupo con TNG. Las mujeres con DMG fueron diagnosticadas según la Asociación Internacional de Diabetes y Criterios de los Grupos de Estudio de Embarazo (uno o más valor de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (CTOG), con niveles de glucosa en ayuno ≥ 92 mg/dL, 1 h glucosa ≥ 180 mg/dL ó 2 h glucosa ≥ 153 mg/dL. El tratamiento para la DMG comenzó con terapia nutricional (1600-1800 kcal / día, restringiendo los carbohidratos al 35-40%) y actividad física moderada (30 min de ejercicio aeróbico de intensidad moderada al menos 5 días a la semana), con evaluaciones del control glucémico con glucosa en ayunas y glucemia posprandial a las 2 h en intervalos de 2 a 4 semanas.

Mujeres que no lograron el control glucémico con la dieta (niveles de glucosa en ayuno > 95 mg/dl / L y sangre posprandial valores de glucosa > 120 mg/dl a las 2 h se inició la terapia farmacológica. De los casos de DMG, el 33% (n = 38) fueron tratados solo con dieta y ejercicio, y el 14% (n = 16) recibió insulina, 41% (n = 48) metformina, o 12% (n = 14) una combinación de ambos para alcanzar los objetivos glucémicos.

Un cuestionario de referencia incluyó información sobre embarazos actuales y previos a partir de registros médicos, características demográficas como la edad materna, antecedentes de DMG e historia familiar de DMT2 en un familiar de primer grado. El índice de masa corporal (IMC) de la madre antes del embarazo se calculó a partir del peso y la estatura previos al embarazo autoinformados obtenidos durante la primera visita de la gestación. El IMC se calculó utilizando el peso del sujeto en kilogramos dividido por el cuadrado de su altura en metros, y se recalculó al momento del parto. El aumento de peso gestacional materno (APG) fue obtenido por la diferencia entre el último peso registrado antes del parto y el peso informado antes del embarazo (**ANEXO IV**).

Análisis bioquímico

El día programado para cesárea de la madre, se tomaron muestras de sangre en ayunas para análisis bioquímicos, obtenidas por venopunción, junto con las muestras para pruebas de laboratorio de rutina. Las muestras se dejaron coagular durante al menos 30 minutos antes de centrifugar de 15 min a 1000 g. Las alícuotas de suero se congelaron a -70 ° C hasta el ensayo (**ANEXO V**). Los niveles de glucosa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos fueron medido en muestras frescas en equipo ARCHITECT Plus c4000, Analizador de química clínica (Abbot Diagnostics, Abbott Park, IL, Estados Unidos). Los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se utilizó la fórmula de Friedewald¹⁷⁵.

LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE OMENTINA-1

Se realizó por duplicado con un kit de inmunoensayo ligado a enzimas de BioVendor R&D Productos (Brno, República Checa). Con una sensibilidad de 0.5 ng/ml, el factor de dilución utilizado fue 40X (4 µl de muestra + 156 µl del diluyente). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores al 10%.

Omentina-1, los estándares, controles de calidad y muestras se incuban a 37 °C en pocillos de microplacas pre-recubiertos con anticuerpo policlonal anti-omentina-1 humano. Después de 120 minutos de incubación y lavado, se añade el anticuerpo policlonal anti-omentina-1 humano biotilado y se incuba a 37 °C durante 30 minutos. Después de otro lavado, se agrega el conjugado estreptavidina-HRP. Después de 30 minutos de incubación a 37 °C y el último paso de lavado, se agrega el sustrato (TMB) y se incuba durante 10 minutos.

La reacción se detiene mediante la adición de una solución ácida y se mide la absorbancia del producto amarillo resultante. La absorbancia es proporcional a la concentración de omentina-1. Se construye una curva estándar trazando los valores de absorbancia frente a las concentraciones de los estándares, y las concentraciones de muestras desconocidas se determinan mediante interpolación con la curva estándar (**ANEXO VI**).

Se midieron las citocinas séricas IL-1RA, IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10 e insulina por duplicado mediante inmunoensayo multiplex utilizando tecnología Magpix (Milliplex Mapa, Billerica, MA, EE. UU.). Este equipo es capaz de medir y cuantificar simultáneamente hasta 50 analitos en un solo micropocillo cuando se utiliza con perlas magnéticas, con sensibilidades de 4, 0.05, 1, 0.45 y 0.5 pg/mL, respectivamente. El interensayo calculado y los coeficientes de variación intraensayo fueron todos <10%. La resistencia a la insulina se calculó utilizando el modelo de homeostasis por el método de evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), donde $HOMA-IR = \text{concentración de insulina en ayunas } [\mu U / mL] \times \text{concentración de glucosa en ayunas } [mmol / L] / 22.5$ ¹⁷⁶.

Obtención de TAV

Durante el procedimiento quirúrgico, se tomaron muestras de aproximadamente 1 cm³, del TAV (omento) de 50 mujeres TNG pareadas con 50 pacientes con DMG por edad. Este procedimiento se obtuvo dentro de los diez minutos posteriores al nacimiento del bebé y con ayuda de pinzas estériles se lava el TAV con agua tratada con dietilpirocarbonato para eliminar la sangre y otros fluidos, posteriormente se hicieron fragmentos que se colocaron en reactivo TRIzol® (In-vitrogen™, Carlsbad, CA, EE. UU.). Los criotubos fueron transportados en un contenedor con hielo seco a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI y se almacenaron a -70 ° C hasta la extracción del ARN (**ANEXO VII**).

ÁCIDOS NUCLEICOS

Extracción de ARN

El ARN total se aisló del TAV usando Direct-zol™ RNA MiniPrep (Zymo Research Corp, CA, EE. UU). De acuerdo con el protocolo del fabricante (**ANEXO VIII**).

Cuantificación del RNA

Las concentraciones de ARN fueron cuantificadas usando un espectrofotómetro (NanoDrop 2000, Thermo Fisher Scientific, DE, EE. UU.). La calidad del ARN se determinó mediante la relación A260 / A280. Considerando como RNA de pureza óptima aquellas muestras con un cociente de entre 2.0 a 2.2 y aquellas con valores > 1.7 corresponden a muestras con una pureza aceptable. (**ANEXO IX**).

Obtención de cDNA

Se utilizó un µg de ARN para convertir a ADNc utilizando el kit SuperScript®III First Strand (Invitrogen™, Carlsbad, CA, EE. UU.) de acuerdo con las recomendaciones

del fabricante. La retrotranscripción se realizó en un termociclador (Veritti, AB) utilizando el kit SuperScript® III First-Strand (Invitrogen™). La transcriptasa inversa SuperScript® III está diseñado para reducir la actividad de RNAsa y proporcionar mayor estabilidad térmica. La enzima se utiliza para sintetizar cDNA en un intervalo de temperatura de 42–55 °C, lo que proporciona una mayor especificidad, mayor producción de cDNA y más cantidad de producto. La síntesis de cDNA se realiza mediante RNA seleccionado poli(A)⁺ cebado con Oligo(dT).

Reacciones de la retrotranscripción

1° Reacción

- 1 µg RNA
- 1 µl Primer (oligo dT)
- 1 µl Annealing Buffer

} 65 °C / 5 minutos

2° Reacción

- 10 µl 2x First-Strand Reaction Mix
- 2 µl Super script^R III/Rnase OUTTM enzima Mix

} 50 °C / 50 minutos

La reacción terminó a 85 °C / 5 minutos

Ensayo de expresión

La reacción de PCR en tiempo real se realizó en el equipo StepOnePlus™ utilizando ensayos Taqman® Gene Expression y Taqman® Universal PCR Máster Mix preparando cada reacción como se muestra en **la Tabla 4**. Se utilizaron sondas TaqMan de IL-1β, IL-1RA, IL-6, IL-10, TLR-2, TLR-4, TNF-α, NF-Kb, IKKB y omentina-1.

REACCIÓN DE EXPRESION

- 10 ML DE MÁSTER MIX
- 1 ML DE ENSAYOS TAQMAN
- 7 ML DE AGUA
- 2 ML DE cDNA

20 ML VOLUMEN TOTAL DE
REACCIÓN

Tabla 4. Reacción de expresión en RT-PCR.

Cuantificación del RNA

Para determinar la cantidad y calidad del RNA extraído, las muestras se cuantificaron en un espectrofotómetro-UV Nanodrop 2000® (Thermo Scientific) utilizando el cociente de la relación de las lecturas de la absorbancia a 260 y 280 nm, considerando como RNA de pureza optima aquellas muestras con un cociente de entre 2.0 a 2.2 y aquellas con valores > 1.7 corresponden a muestras con una pureza aceptable. Para el cociente 260/230, un valor >1.5 permite considerar la muestra de RNA como aceptable (**ANEXO IX**).

Obtención de cDNA

La retrotranscripción se realizó en un termociclador (Veritti, AB) utilizando el kit SuperScript® III First-Strand (Invitrogen™). La transcriptasa inversa SuperScript® III está diseñado para reducir la actividad de RNAsa y proporcionar mayor

estabilidad térmica. La enzima se utiliza para sintetizar cDNA en un intervalo de temperatura de 42–55 °C, lo que proporciona una mayor especificidad, mayor producción de cDNA y más cantidad de producto. La síntesis de cDNA se realiza mediante RNA seleccionado poli(A)⁺ cebado con Oligo(dT).

Reacciones de la retrotranscripción

1° Reacción

- 1 µg RNA
- 1 µl Primer (oligo dT)
- 1 µl Annealing Buffer

} 65 °C / 5 minutos

2° Reacción

- 10 µl 2x First-Strand Reaction Mix
- 2 µl Super script^R III/Rnase OUTTM enzima Mix

} 50 °C / 50 minutos

La reacción terminó a 85 °C / 5 minutos

Análisis de expresión

El nivel de expresión se cuantificó mediante una PCR en tiempo real utilizando Taqman® Gene Expression Assays y Taqman® Universal PCR Máster Mix (Applied Biosystems™, Foster City, CA, USA) según el protocolo del fabricante. La PCR en tiempo real se realizó con StepOnePlus™ Sistema de PCR en tiempo real (Applied Biosystems™, Foster Ciudad, CA, EE. UU.). Se utilizó el método $2^{-\Delta CT}$ de cuantificación relativa para determinar el cambio de veces en el ARNm. Las expresiones con la transcripción GAPDH como control endógeno mediante la ecuación $2^{-\Delta CT}$ donde: $-\Delta Ct = (Ct \text{ gen de interés} - Ct \text{ gen endógeno})$. Todos los cebadores y sondas se adquirieron de Applied Biosystems™: omentin-1 (Hs00914745_m1), IL-1 β (Hs01555410_m1), IL-6 (Hs00985639_m1), TNF α (Hs01113624_g1), IL-1RA (Hs00893626_m1), IL-10 (Hs00961622_m1), TLR2

(Hs02621280_s1), TLR4 (Hs00152939_m1), NF-κB (Hs00765730_m1), IKκB (Hs01559460_m1) y GAPDH (PN 4326317E) (**ANEXO X y ANEXO XI**).

REACCIÓN DE EXPRESION

- 10 ML DE MÁSTER MIX
- 1 ML DE ENSAYOS TAQMAN
- 7 ML DE AGUA
- 2 ML DE cDNA

20 ML VOLUMEN TOTAL DE
REACCIÓN

Tabla 4. Reacción de expresión en RT-PCR.

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogórov-Smirnov y se observó que no tenían una distribución normal, por lo que el análisis estadístico se realizó con pruebas no paramétricas. Los datos cualitativos fueron expresados con n y % y los cuantitativos con mediana y rangos intercuartílicos. Para evaluar diferencias de datos porcentuales entre los grupos de estudio se empleó la prueba de chi cuadrada (X^2). La U de Mann-Whitney se utilizó para evaluar diferencias de variables cuantitativas entre los grupos. La corrección de posibles factores de confusión fue realizada con análisis de covarianza. Se realizó una regresión múltiple para determinar qué variables se asociaron independientemente con las concentraciones maternas de omentina-1 y sus niveles de ARNm en TAV. Usamos IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) para análisis estadístico y un $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

9.1. Características generales y bioquímicas.

En este estudio participaron 115 mujeres con TNG (grupo control) y 116 mujeres con DMG. En este último grupo, se presentaron subgrupos en función de los distintos tratamientos recibidos; no obstante, se realizó un análisis estratificado y se observó que el tratamiento no influyó en las variables dependientes.

Las características generales del grupo control y del grupo DMG estudio se muestran en la Tabla 5. Las mujeres con DMG presentaron significativamente mayor edad, peso e IMC previo y al final del embarazo, antecedentes familiares de DMT2, DMG y multigestas, y menor edad gestacional y ganancia de peso en comparación con el grupo control.

| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | CONTROL <i>n</i> = 115 | DMG <i>n</i> = 116 | p |
|---|---------------------------|-----------------------|--------|
| Edad (años) | 26.0 (22-32) | 33.0 (29-37)* | <0.001 |
| Peso previo al embarazo (Kg) | 60.0 (54-65.3) | 74.0 (63-84.5))* | <0.001 |
| IMC previo al embarazo (Kg/m ²) | 25.3 (22.3-27.3) | 29.4 (26.6-33.9))* | <0.001 |
| Peso final del embarazo (Kg) | 70.5 (65-75) | 82.0 (72-92))* | <0.001 |
| IMC final del embarazo (Kg/m ²) | 29.5 (27.1-31.6) | 33.3 (30.1-36.3))* | <0.001 |
| Ganancia de peso en el embarazo (Kg) | 10.0 (7-12) | 8.2 (5.5-11.0))* | 0.002 |
| Semanas de Gestación (SDG) | 39.0 (38-39-8) | 38.0 (37.3-38.6))* | 0.000 |
| Gestas: n (%) | | | |
| Primigesta | 39 [33.9] | 23 [19.8] | 0.035 |
| Multigesta | 76 [66.1] | 93 [80.2]* | |
| Previa DMG: n (%) | | | 0.001 |
| Si | 1.0 [0.9] | 6 (5.2) | |
| No | 114 [99.1] | 110 [94.8] | |
| Historia familiar de DMT2: n (%) | | | 0.001 |
| Si | 10 [12.2] | 61 [52.6] | |

| | | | |
|-----------|------------|-----------|--|
| No | 105 [87.8] | 55 [49.4] | |
|-----------|------------|-----------|--|

Tabla 5. Características generales. Valores presentados con mediana y rangos intercuartílicos y con número y porcentaje.

Los parámetros bioquímicos en suero se presentan en la Tabla 6. En DMG, la concentración de glucosa, triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad fueron significativamente más elevadas, y la lipoproteínas de alta densidad fue menor comparadas con el grupo control. No hubo diferencia en colesterol total y en lipoproteínas de baja densidad.

| Parámetros Bioquímicos | CONTROL n = 115 | DMG n = 116 | p |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------|----------|
| Glucosa (mg/Dl) | 74.0 (64-83) | 84.5 (74-92.7)* | 0.000 |
| Colesterol total (mg/Dl) | 224 (195-254) | 214 (195-257.5) | 0.443 |
| Triglicéridos (mg/Dl) | 253 (200-310) | 276 (218-350.5)* | 0.015 |
| HDL (mg/Dl) | 95.0 (77-116) | 87.0 (62.5-104.5)* | 0.003 |
| LDL (mg/Dl) | 76.6 (57.8-99) | 76.0 (44.3-122.1) | 0.708 |
| VLDL (mg/Dl) | 50.6 (40-62.6) | 55.2 (43.6-70.1)* | 0.021 |

Tabla 6. Parámetros bioquímicos. Lipoproteínas de alta densidad (HDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL), Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Valores presentados por la mediana y rangos intercuartílicos.

9.2. En suero

9.2.1 Omentina-1

En mujeres con DMG, la concentración sérica de omentina-1 fue significativamente menor en comparación con mujeres del grupo control [436 (360.1-501.7) ng/mL y 477.1 (391.2-582.4) ng/mL, respectivamente] como se muestra en la Figura 11.

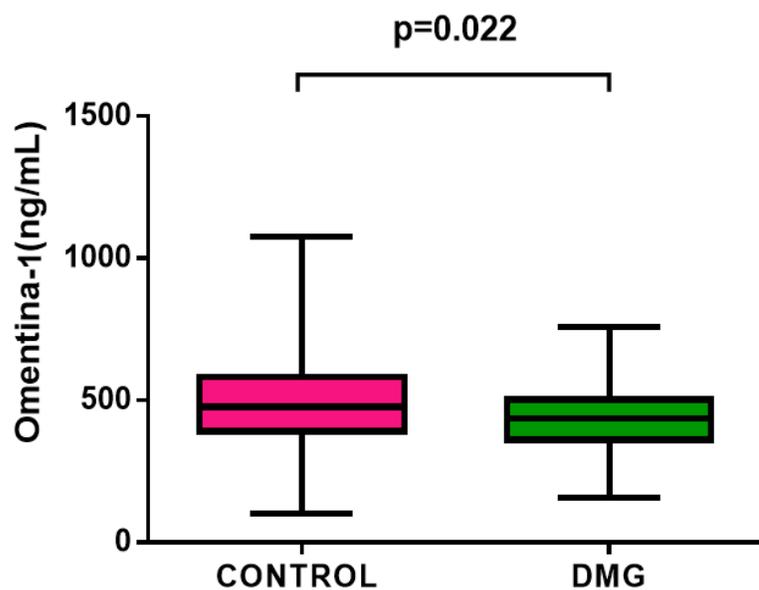


Figura 11. Concentración de omentina- 1 en suero. Datos presentados con mediana y rangos intercuartílicos.

9.2.2 IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10 y TNF- α

En el grupo de DMG, se observaron niveles significativamente aumentados de IL-1 β , IL-1RA e IL-10 en comparación con controles (Figura 12).

En mujeres con DMG, las concentraciones de IL-6 y TNF- α tendieron a ser mayores que en el grupo control; sin embargo, no hubo diferencia estadística (Figura 13).

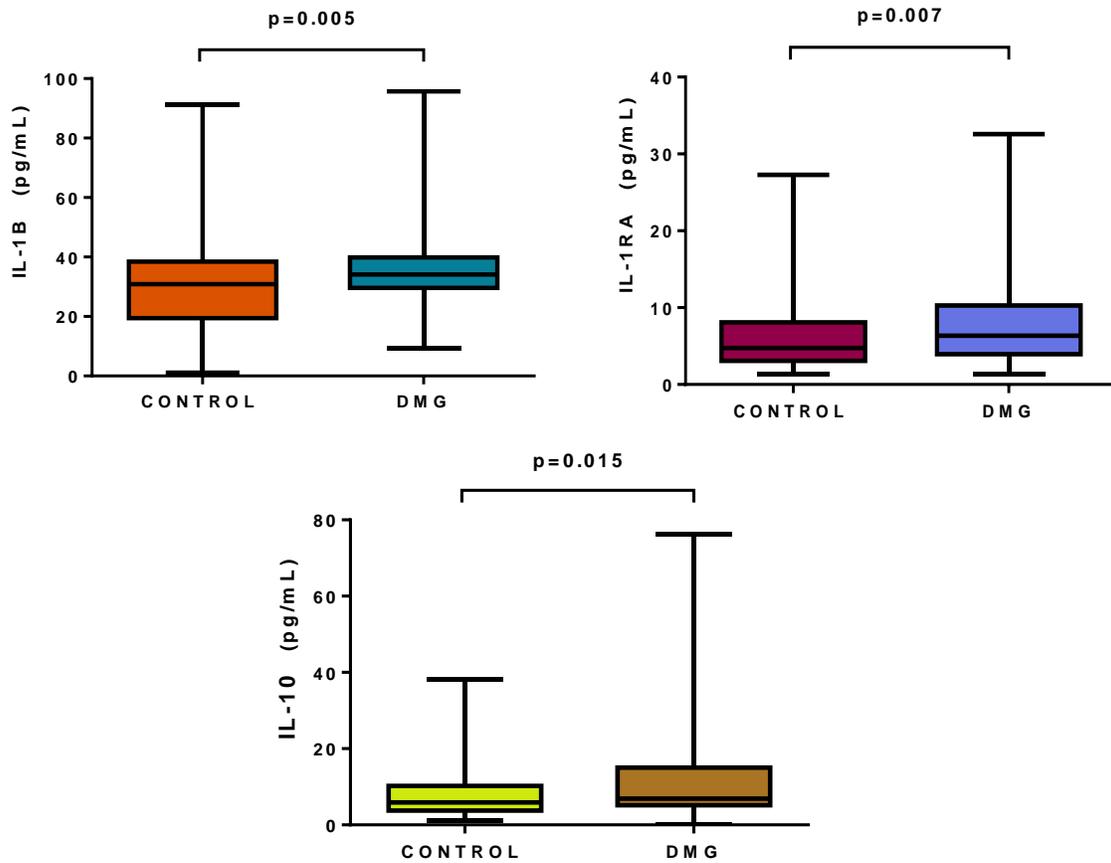


Figura 12. Concentraciones de IL-1 β , IL-1RA e IL-10 en los grupos de estudio. Datos representados con mediana y rangos intercuartílicos

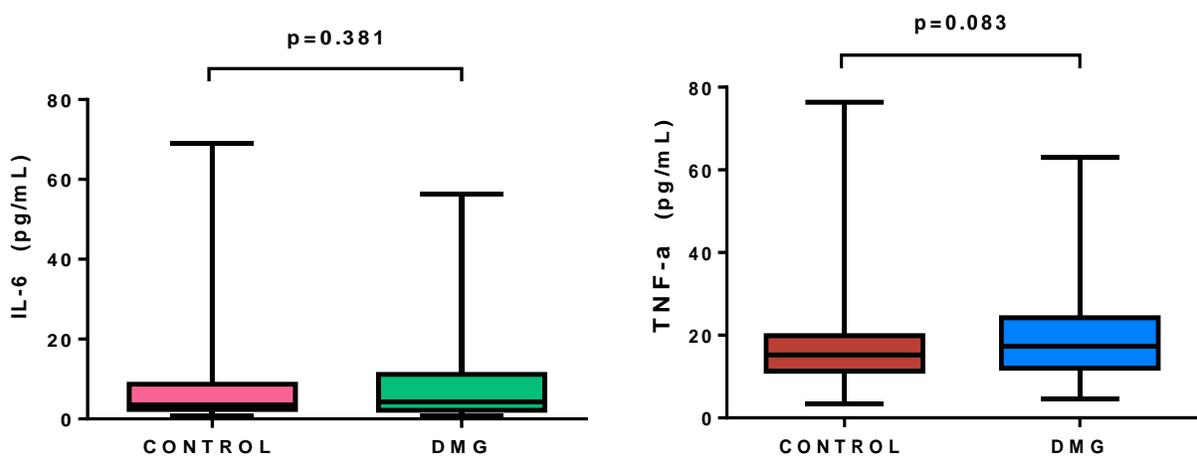


Figura 13. Concentraciones de IL-6 y TNF- α en los grupos de estudio. Los datos son representados con mediana y rangos intercuartílicos

9.3. Expresión En T.A.V.

9.3.1 Omentina-1

La expresión génica de omentina-1 en TAV se evaluó en 50 mujeres con DMG y 50 controles. En el grupo de DMG, la expresión de omentina-1 fue tendió a ser menor que en el grupo control; no obstante, no hubo significancia estadística (Figura 14).

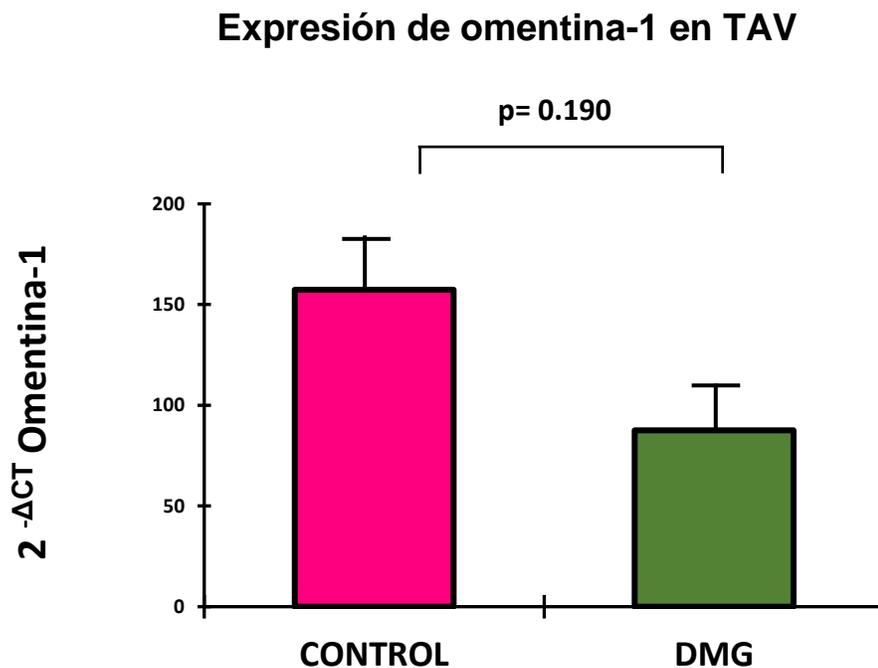


Figura 14. Expresión de omentina-1 en TAV en los grupos de estudio. Los datos son representados con media y error estándar de la media (EEM).

9.3.2 IL-1 β , IL-6, IL-10, TLR2, TLR4

La expresión en el TAV de IL-1B, IL-6 e IL-10 fue significativamente más baja en mujeres con DMG comparadas con el grupo control.

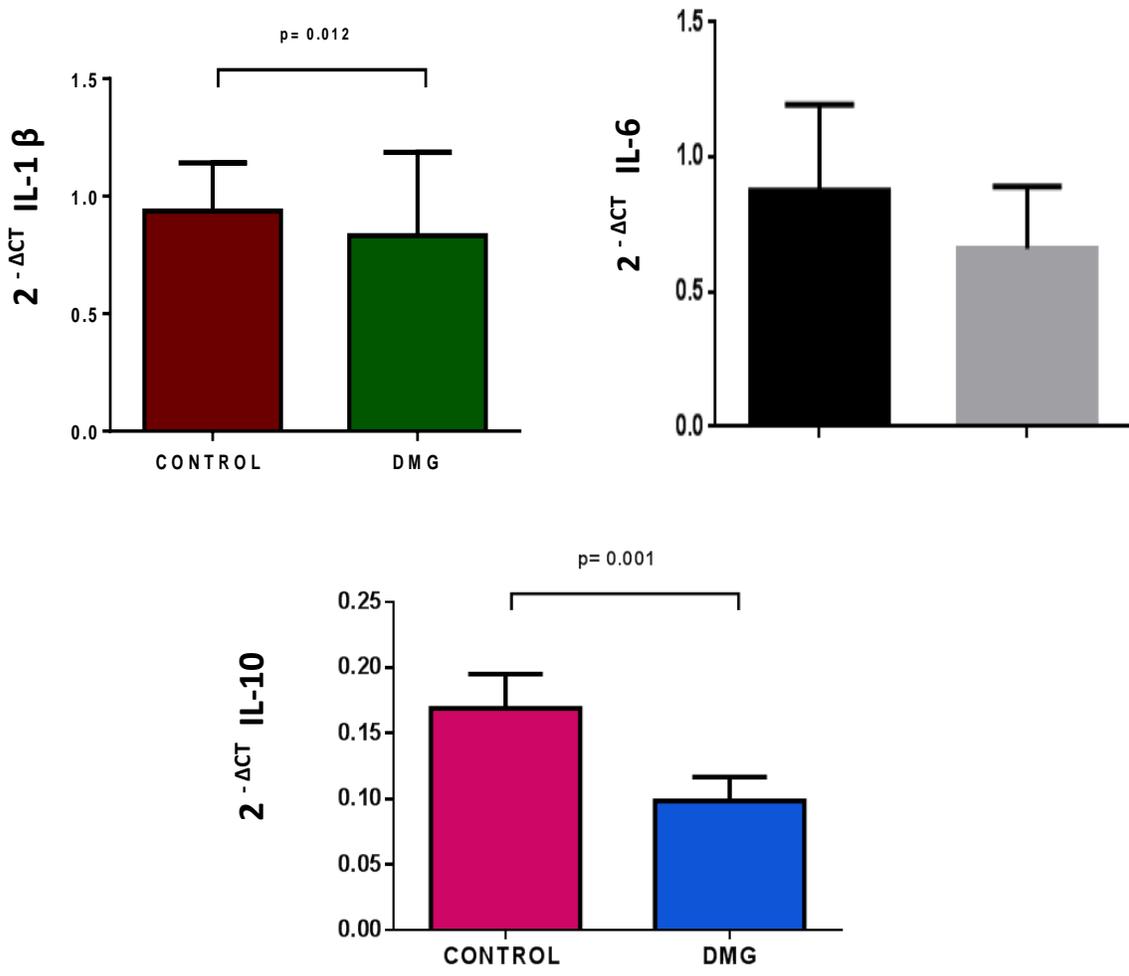


Figura 15. Expresión de IL-1β, IL-6 e IL-10 en TAV en los grupos de estudio. Los datos son representados con media y error estándar de la media (EEM).

La expresión de TLR-2 y TLR-4 fue significativamente menor en DMG comprada con la de los controles (Figura 16).

Por otro lado, se presentó una disminución no significativa en la expresión de IL-1RA, TNF-α, IKKB y NF-kB en TAV en el grupo con DMG frente al grupo control (Tabla 17).

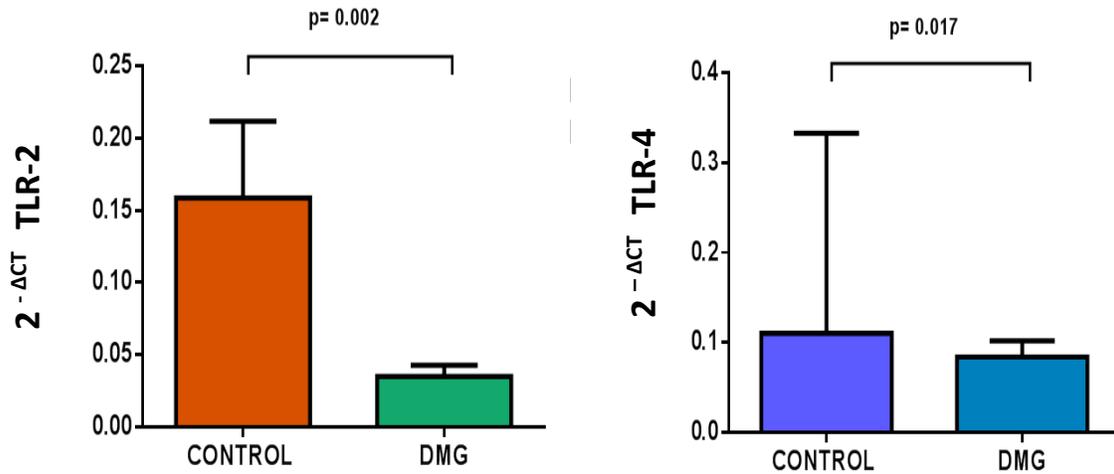


Figura 16. Expresión de TLR-2 y TLR-4 en TAV en los grupos de estudio. Los datos son representados con media y error estándar de la media (EEM).

| Expresión | Control | DMG | p |
|--------------------------------|---------------|---------------|-------|
| IL-1RA | 0.165 (0.050) | 0.083 (0.031) | 0.052 |
| TNF-α | 0.051 (0.021) | 0.037 (0.010) | 0.767 |
| IKKB | 0.211 (0.047) | 0.168 (0.031) | 0.099 |
| NF-kB | 0.554 (0.126) | 0.479 (0.104) | 0.202 |

Tabla 7. Niveles de expresión de IL-1RA, TNF- α , IKKB y NF-kB en TAV en los grupos de estudio. Los datos son mostrados con media y error estándar de la media.

9.4. Cocientes factor proinflamatorio/factor antiinflamatorio

Al tomar en cuenta los cocientes factor proinflamatorio/factor antiinflamatorio en la expresión génica del TAV, siendo NF-kB, TNF- α , o IKKB los proinflamatorios e IL-10 el antiinflamatorio, se observó diferencia estadísticamente significativa de estos tres cocientes entre los grupos.

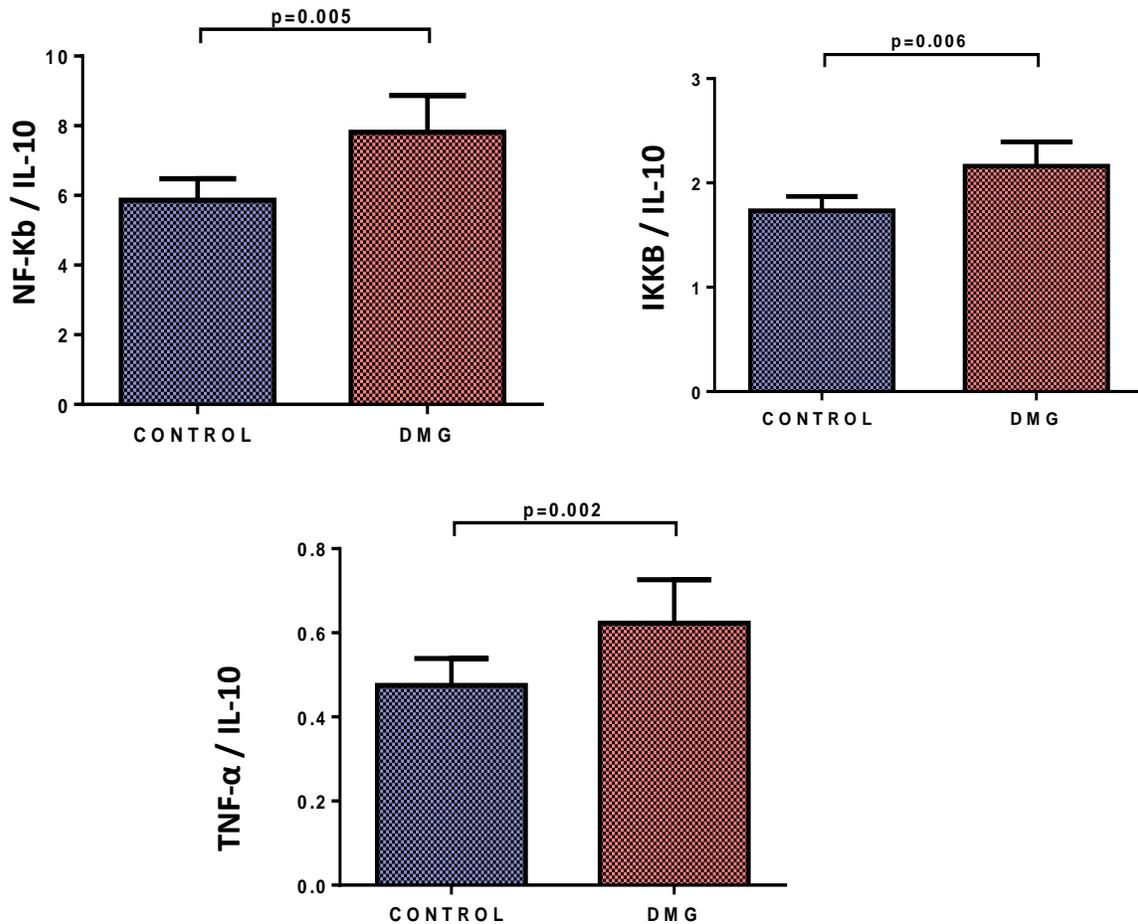


Figura 17. Cocientes factor proinflamatorio/factor antiinflamatorio en la expresión génica del TAV. Los datos son representados con media y error estándar de la media (EEM).

9.5. Coeficiente de correlación de omentina-1 en suero

9.5.1 Con expresión de omentina-1 en TAV.

Las correlaciones se evaluaron en todas las pacientes (n= 231), en DMG y en el grupo control. Se observó una correlación positiva pero no significativa entre la concentración de omentina-1 en suero y su expresión en TAV en todas las pacientes, y se mantuvo en el grupo de DMG. En el grupo control se presentó una correlación negativa de omentina-1 en suero con su expresión en TAV (Figura 18).

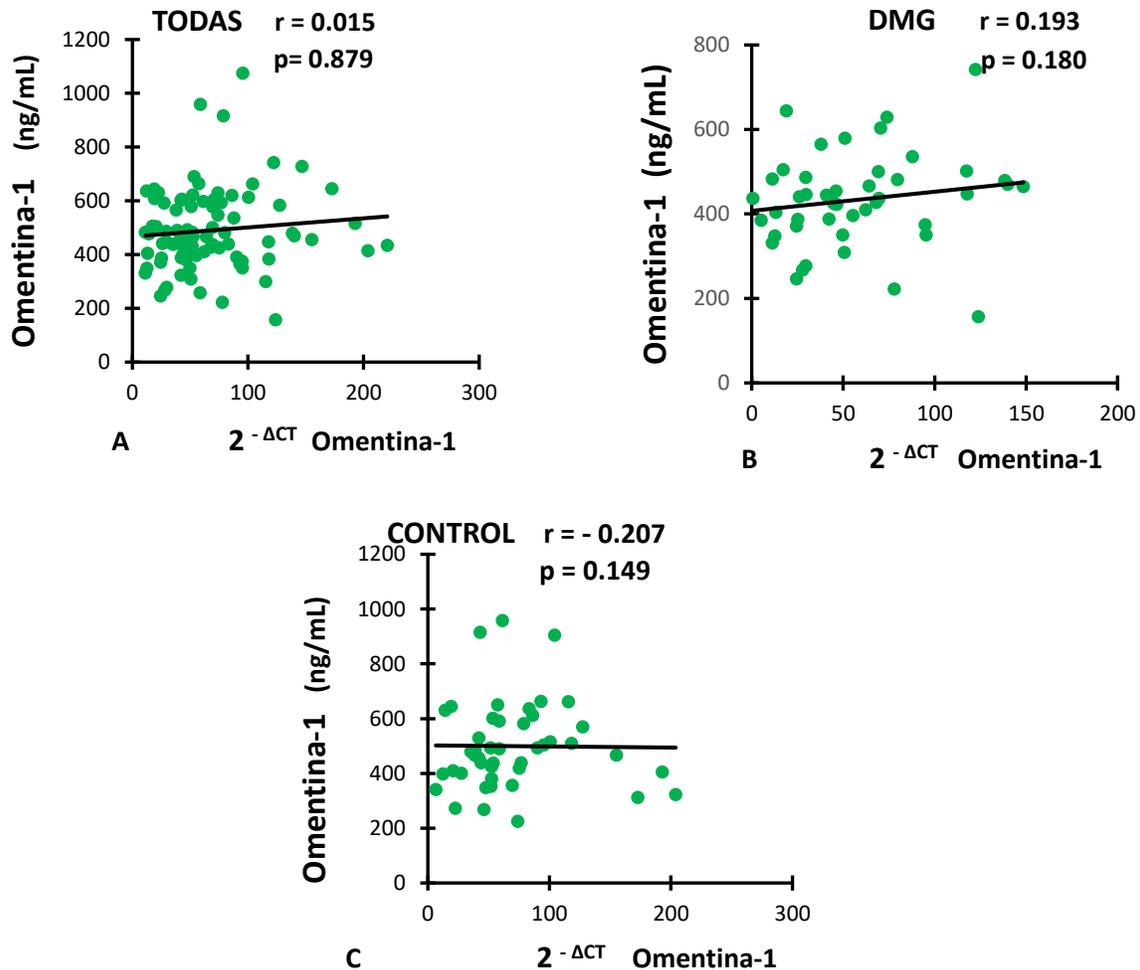


Figura 18. Correlación de omentina-1 en suero con su expresión en TAV.

9.5.2. Con características clínicas y bioquímicas.

La omentina-1 circulante se asoció negativamente con el IMC previo y al final de la gestación en todas las pacientes. Esta correlación del IMC previo y al final de la gestación permanece en el grupo control (Figura 19).

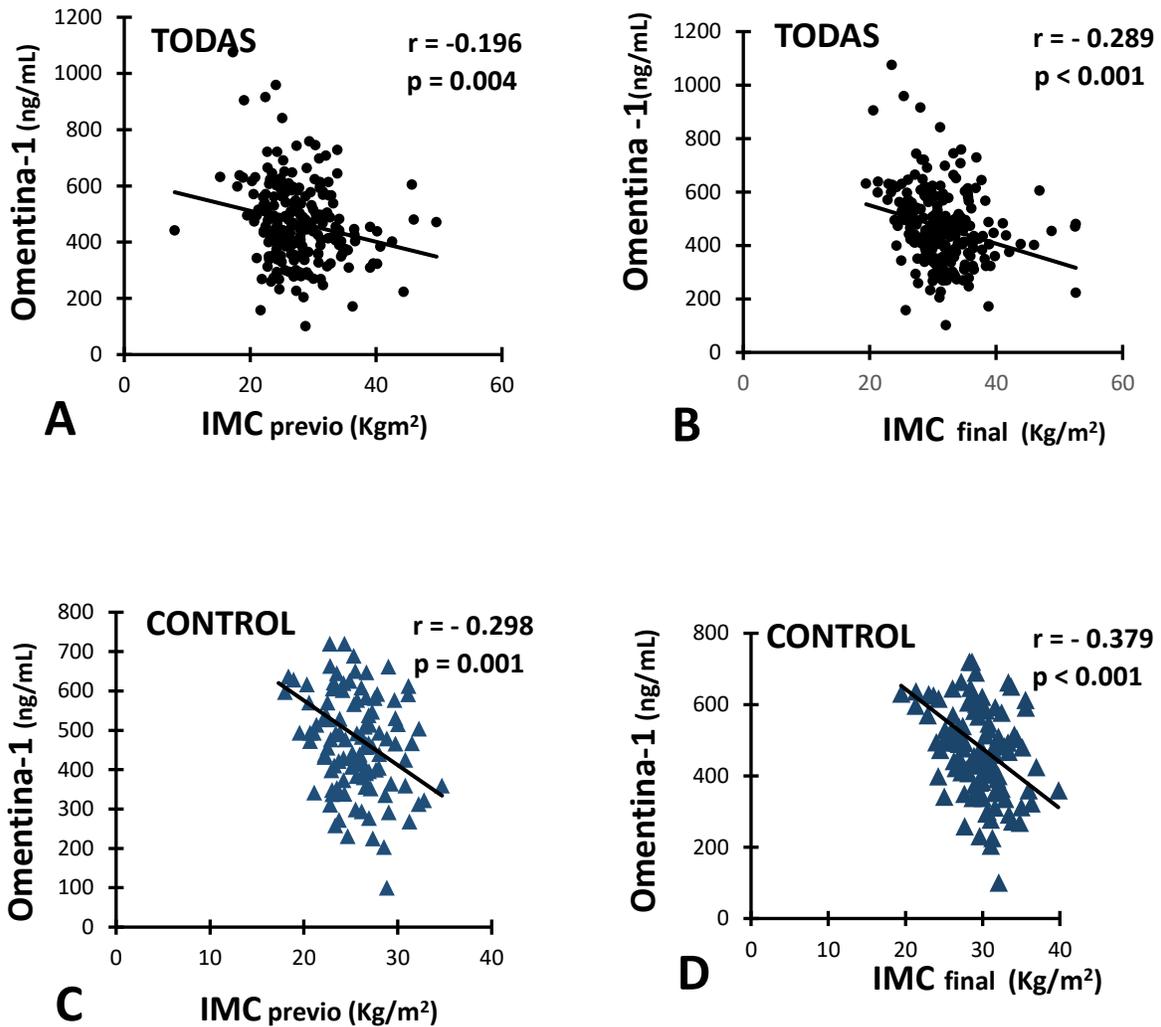


Figura 19. Correlación de omentina-1 en suero con el IMC previo y al final de la gestación.

Respecto a las características bioquímicas, en todas las pacientes los niveles circulantes de omentina-1 correlacionaron positiva y significativamente con HDL, y negativamente con HOMA-RI (Figura 20).

Además, la correlación de omentina-1 en suero fue directamente proporcional con la concentración de triglicéridos y de VLDL (Figura 21).

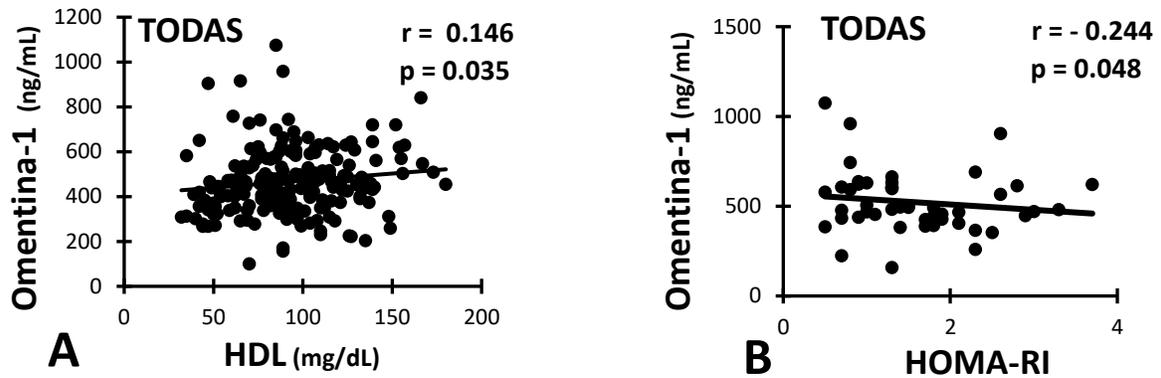


Figura 20. Correlación de omentina-1 en suero HDL y HOMA-RI.

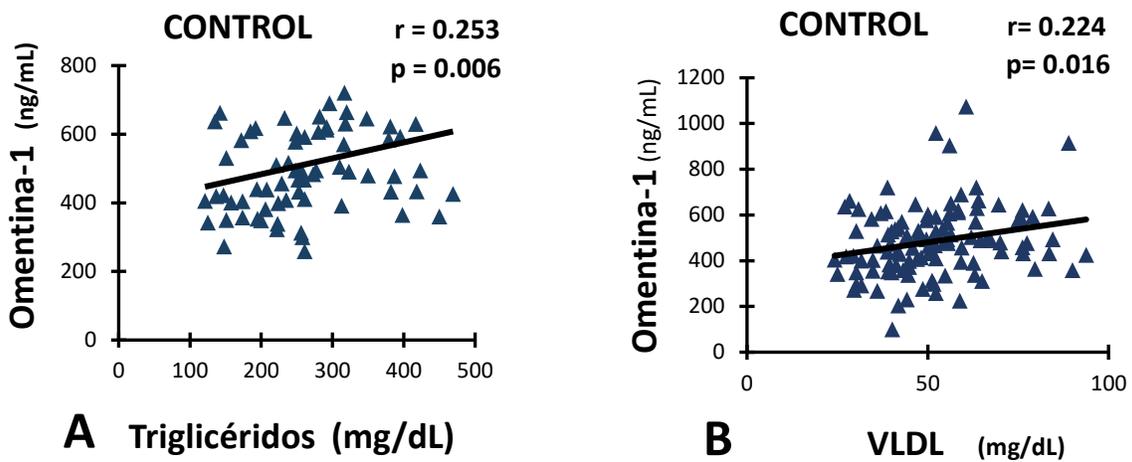


Figura 21. Correlación de omentina-1 en suero con triglicéridos y VLDL.

9.5.3. Con citocinas

En el grupo control se observó una correlación negativa de omentina-1 sérica con la expresión en TAV de IL-1 β , IL1RA y TNF- α (Figura 22).

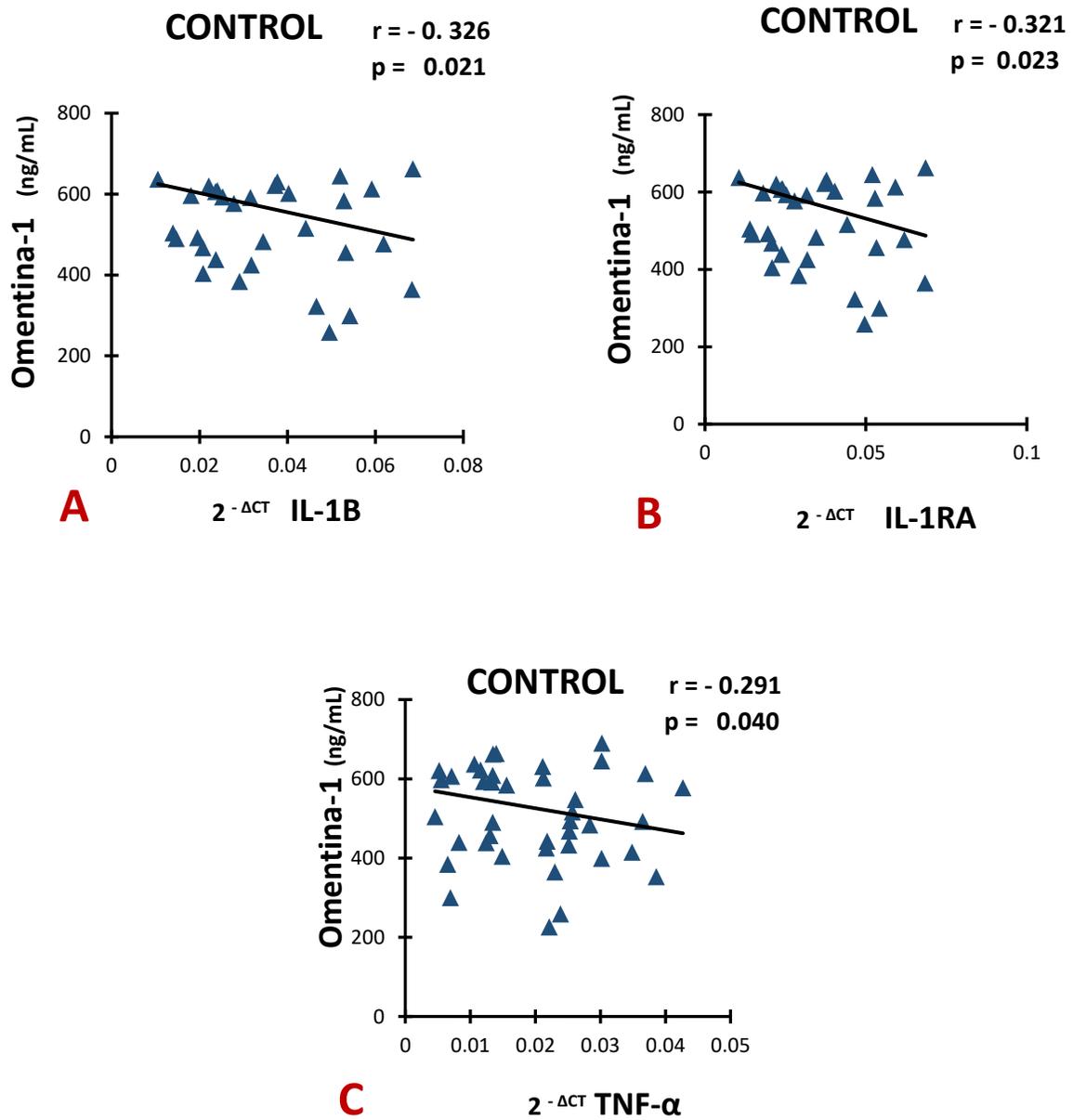


Figura 22. Correlación de omentina-1 en suero con la expresión génica en TAV de IL-1 β , IL-1RA y TNF- α .

9.6 Coeficiente de correlación en la expresión en T.A.V de Omentina-1

En la expresión de omentina-1 hay correlación estadísticamente significativa con la expresión de TLR-4, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10, NF-kB, IKKB, TNF- α y TLR-2 en todas las pacientes y en DMG, mientras que en el grupo control se mantienen las correlaciones con TLR-4, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10, NF-kB e IKKB (Tabla 8).

| PARÁMETRO | TODAS | | CONTROL | | DMG | |
|--|----------|--------|---------|--------|----------|--------|
| | n= 100 | | n= 50 | | n= 50 | |
| Valor | r | p | r | p | r | p |
| TLR4 | 0.377** | <0.001 | 0.326* | 0.021 | 0.405** | 0.004 |
| IL-1β Exp. | 0.507** | <0.001 | 0.507** | <0.001 | 0.450** | 0.001 |
| IL-1RA Exp. | 0.405** | <0.001 | 0.502** | <0.001 | 0.291* | 0.041 |
| IL-6 Exp. | 0.362** | <0.001 | 0.373** | 0.008 | 0.305* | 0.031 |
| IL-10 Exp. | 0.405** | <0.001 | 0.488** | <0.001 | 0.286* | 0.044 |
| NF-kB Exp. | 0.403** | <0.001 | 0.444** | 0.001 | 0.350* | 0.013 |
| IKKB Exp. | 0.412** | <0.001 | 0.343* | 0.015 | 0.406** | 0.003 |
| TNF-α Exp. | 0.373** | <0.001 | 0.229 | 0.110 | 0.471** | <0.001 |
| TLR2 Exp. | 0.330** | <0.001 | 0.210 | 0.143 | 0.413** | 0.003 |
| IL-1B (pg/mL) | 0.060 | 0.555 | 0.054 | 0.710 | 0.082 | 0.571 |
| IL-1RA (pg/mL) | -0.198* | 0.048 | -0.003 | 0.983 | -0.268 | 0.060 |
| IL-6 (pg/mL) | -0.228* | 0.022 | -0.122 | 0.398 | -0.250 | 0.080 |
| IL-10 (pg/mL) | -0.305** | 0.002 | -0.130 | 0.369 | -0.391** | 0.005 |
| TNF-α (pg/mL) | -0.088 | 0.386 | -0.045 | 0.759 | -0.096 | 0.507 |

Tabla 8. Correlaciones de omentina-1 en TAV con los demás marcadores de estudio tanto en TAV como en circulación.

9.7. Regresión múltiple.

Los niveles séricos omentina-1 se establecieron como variable dependiente. En modelos de interacciones significativas solamente fueron identificados el IMC al final del embarazo para todas las mujeres al igual que el IMC al final del embarazo para el grupo control, p= 0.018 y p=0.010 (Tabla 9).

| Omentina-1 Suero | Todas | | | Control | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|--------|--------|---------------|-------|--------|--------------|--------|---------------|
| | IMC final | HOMA | HDL | IMC final | TG | VLDL | IL-1 β | IL-1RA | TNF- α |
| Correlaciónβ | -0.291 | -0.163 | -0.067 | -0.360 | 0.285 | -0.133 | -0.153 | -0.171 | -0.007 |
| Valor p | 0.018* | 0.177 | 0.576 | 0.010* | 0.184 | 0.531 | 0.432 | 0.422 | 0.960 |

Tabla 9. Regresión múltiple de omentina-1 sérica.

Se estableció la expresión de omentina-1 como variable dependiente y a variables independientes con interacciones significativas en todas las pacientes de TLR-2, TLR-4, IL-1 β , IL-6, IL-10, y NF-kB, así, en el grupo control, la edad, IL-1 β , IL-1RA, IL-6 y NF-kB y finalmente en el grupo de DMG a TLR-4 e IL-1 β (todos $p < 0.05$). Cuadro No.10.

| Omentina-1 | Todas $n=100$ | | Control $n=50$ | | DMG $n=50$ | |
|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | Correlación β | p | Correlación β | p | Correlación β | p |
| Edad | 0.037 | 0.476 | 0.127 | 0.001* | 0.114 | 0.064 |
| TLR-2 | 0.390 | 0.001* | | | -0.101 | 0.178 |
| TLR-4 | -0.754 | 0.001* | -0.046 | 0.620 | -0.491 | 0.048* |
| IL-1 β | 0.345 | 0.001* | -0.443 | 0.000* | 1.207 | 0.004* |
| IL-1RA | 0.042 | 0.764 | 0.387 | 0.001* | -0.521 | 0.199 |
| IL-6 | -0.544 | 0.000* | -0.684 | 0.000* | -0.138 | 0.161 |
| TNF- α | 0.007 | 0.965 | | | 0.145 | 0.187 |
| IL-10 | 0.616 | 0.000* | 0.191 | 0.061 | 0.14 | 0.908 |
| IKKB | -0.126 | 0.415 | -0.094 | 0.327 | 0.546 | 0.029* |
| NF-kB | 0.902 | 0.000* | 1.331 | 0.000* | 0.035 | 0.874 |

Tabla 10. Asociaciones positivas entre omentina-1.

| | β | Error STD | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | Inferior | Superior |
|--|---------|--------------|-------|----|--------------|--------|----------|----------|
| Edad | 0.146 | 0.055 | 6.954 | 1 | 0.008 | 1.157 | 1.038 | 1.289 |
| IMC previo | 2.122 | 0.946 | 5.035 | 1 | 0.025 | 8.350 | 1.308 | 53.30 |
| IMC final | -1.85 | 0.933 | 3.953 | 1 | 0.047 | 0.156 | 0.025 | 0.974 |
| SDG | -0.34 | 0.190 | 3.237 | 1 | 0.072 | 0.711 | 0.490 | 1.031 |
| Ganancia peso | 0.817 | 0.407 | 4.039 | 1 | 0.044 | 2.265 | 1.020 | 5.025 |
| Gestas | 0.295 | 0.233 | 1.598 | 1 | 0.206 | 1.343 | 0.850 | 2.120 |
| Glucosa | 0.018 | 0.012 | 2.171 | 1 | 0.141 | 1.018 | 0.994 | 1.043 |
| Triglicéridos | 0.049 | 90.11 | 0.000 | 1 | 1.000 | 1.051 | 0.000 | 5.375 |
| HDL | -0.01 | ,010 | 1.455 | 1 | 0.228 | 0.988 | 0.969 | 1.007 |
| VDL | -0.21 | 450.59 | 0.000 | 1 | 1.000 | 0.806 | 0.00 | . |
| IL-1β= suero | 0.001 | 0.010 | 0.003 | 1 | 0.956 | 1.001 | 0.981 | 1.020 |
| IL1RA= suero | 0.027 | 0.053 | 0.261 | 1 | 0.610 | 1.028 | 0.926 | 1.141 |
| IL-10= suero | 0.013 | 0.015 | 0.725 | 1 | 0.394 | 1.013 | 0.983 | 1.044 |

9.8. Regresión logística.

Tabla 11. Regresión logística.

De acuerdo con la regresión logística, se determinó que la edad, el IMC previo y al final del embarazo, y la ganancia de peso en el embarazo son variables de predicción para DMG (Tabla 11).

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que simultáneamente se determina la expresión en tejido adiposo y niveles séricos de omentina-1 y factores inflamatorios en mujeres con DMG al momento del parto. Además, este estudio determinó correlaciones entre ellas y los parámetros maternos. Encontramos que los niveles séricos de omentina-1 son más bajos en la DMG en comparación con EN, y se correlacionó negativamente con IMC y HOMA-IR en todas las mujeres; sin embargo, no hubo diferencia después ajuste por factores maternos como la edad y el IMC, y el resultado del análisis de regresión múltiple mostró que el IMC afecta los niveles de omentina-1. De acuerdo con esto, se ha demostrado que en condiciones de aumento de adiposidad, incrementa los parámetros del adipocito visceral, incluida el área, el ancho, la altura y el perímetro están relacionados con la disminución sérica en los niveles de omentina-1 [23].

Estudios de casos y controles relacionan los niveles de omentina-1 entre las mujeres con DMG y EN y han tenido resultados variables. Barker y cols. y otros investigadores han encontrado que omentina-1 materna fue significativamente menor en mujeres con DMG en comparación con los controles [8-12]. Es de destacar que en el estudio las mujeres fueron clasificadas de acuerdo con su IMC, el nivel de omentina-1 fue significativamente menor solo en el subgrupo no obeso de mujeres con DMG. Por otro lado, Abell y cols. en un estudio longitudinal, encontraron que omentina-1 menor a 38.66 ng / mL a las 12-15 semanas de gestación se asoció con un riesgo cuatro veces mayor para GDM [13]. Sin embargo, Lewandowski cols. Y Franz y cols. no encontraron ninguna diferencia en omentina-1 en mujeres con GDM [14, 15]. El desacuerdo entre diferentes estudios podría deberse a la definición de DMG, IMC materno, diseño del estudio, las diferentes edades gestacionales en el momento de la extracción de sangre materna, la heterogeneidad metodológica seleccionados para el análisis, y los diferentes tratamientos utilizados para GDM.

En este estudio, el tratamiento farmacológico no afecta significativamente los niveles de adipocinas.

Curiosamente, en este estudio, la síntesis de ARNm de omentina-1 no fue significativamente diferente en el TAV de las mujeres embarazadas con DMG en comparación con los controles. Del mismo modo, Barker cols. y Tsiotra cols. informaron que la expresión de ARNm de omentina-1 de TAV es comparable entre los grupos con EN y con GDM [8, 9]. Esta es una evidencia de que omentina-1 no tiene un papel en la modulación de la disfunción de los adipocitos en la DMG. Barker cols. demostraron que la obesidad preexistente materna fue asociada con una menor expresión y liberación de omentina-1 en el TAV. Varios estudios han mostrado que los niveles séricos de adipocinas reflejan su expresión en TAV, el cual disminuye en paralelo con el aumento del TAV [23-25].

Sin embargo, en este estudio, la expresión de ARNm de omentina-1 no fue correlacionado con sus niveles séricos, lo que indica que los niveles séricos de omentina-1 podría estar principalmente correlacionado con su secreción de otros tejidos, como en la placenta. Recientemente ha sido mostrado que la placenta es la principal fuente de niveles de omentina-1, y su expresión en este tejido está disminuida en DMG en comparación con EN no obesas [8].

Omentina-1 es una adipocina recientemente descubierta originalmente identificada como una lectina soluble ligada a galactofuranosa, y posteriormente identificado a partir del tejido adiposo omental humano de un ADNc [3]. Omentina-1 se expresa abundantemente en la fracción vascular estromal del TAV, así como células vasculares, intestino, y placenta. Se ha demostrado que omentina-1 estimula absorción de glucosa en adipocitos cultivados *in vitro* en respuesta a la insulina, lo que sugiere que puede mejorar la sensibilidad a la insulina. Los niveles circulantes de omentina-1 están disminuidos en personas obesas, en pacientes con DM2, con síndrome metabólico y en el embarazo [4, 5]. Adicionalmente, se ha informado que omentina-1 tiene propiedades antiinflamatorias. En humanos las células endoteliales inhiben TNF- α que induce inflamación vascular y en células del

músculo liso vascular inhibe TNF- α , activando la producción de superóxido, lo que sugiere un papel protector en la enfermedad vascular [6, 7].

Además, en ratones obesos inducidos por una dieta alta en grasas, omentina-1 disminuyó la inflamación en tejido adiposo, y en macrófagos atenúa su activación inducida por lipopolisacáridos mediante la inhibición de la señalización de TLR4 / MyD88 / NF- κ B [26, 27]. La creciente evidencia sugiere que la DMG es un estado proinflamatorio sistémico. Se ha demostrado que los proinflamatorios citocinas como IL-1 β , TNF- α e IL-6 aumentan en GDM confiriendo resistencia a la insulina en el hígado, músculo esquelético y endotelio vascular 16/18. En este estudio, los niveles séricos de IL-1 β , IL-1RA, así como IL-10, fueron más altas en la DMG en comparación con mujeres con EN. Sin embargo, esta significancia no continuó después de ajustar las características maternas. Nosotros también observamos que las mujeres obesas con DMG tenían niveles más altos de IL-1RA que las mujeres no obesas, y que el IMC materno estaba en correlación con los niveles séricos de IL-1 β , IL-1RA y TNF- α , lo que sugiere que una de las principales fuentes de producción de citocinas es el tejido adiposo, aunque también se ha documentado que la unidad fetoplacentaria también puede ser una fuente importante de TNF- α [2, 28]. Además, los niveles séricos de omentina-1 no fueron asociados con factores inflamatorios circulantes.

El tejido adiposo de mujeres con DMG muestra una fisiología alterada; los adipocitos muestran un mayor tamaño celular, y el tejido adiposo muestra una densidad capilar reducida y también aumentó la expresión de marcadores de disfunción endotelial y citocinas inflamatorias en comparación con EN [29]. Sin embargo, aún queda por determinar si la expresión de estos factores precede al desarrollo de DMG o es secundaria a las alteraciones metabólicas en pacientes con DMG. En este estudio, encontramos que la expresión de ARNm de TLR2, TLR4, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10 en TAV fue menor, y la relación TNF- α / IL-10 fue mayor, en GDM en comparación con los controles. Sin embargo, después de controlar por las características maternas, únicamente la expresión de IL-10 permaneció significativamente menor

en las participantes con DMG, lo que indica además estado antiinflamatorio alterado en pacientes con DMG. De acuerdo con esto, varios estudios han demostrado una disminución niveles de IL-10 en mujeres con DMG [30].

Tanto la edad como el IMC antes del embarazo incrementan el riesgo de GDM. Demostramos que la expresión de TAV TLR2, TLR4, TNF- α y NF- κ B se correlacionó positivamente con la materna edad, y la expresión de NF- κ B se asoció positivamente con IMC antes del embarazo en mujeres con DMG.

El NF- κ B es un regulador primario de respuesta inflamatoria. Este factor nuclear existe en forma dimérica inactiva en el citoplasma. unido por las proteínas inhibidoras I κ Bs. Después de la activación por estímulos como patógenos, señales de activación de células T y citocinas proinflamatorias, las I κ B se fosforilan por la I- κ B-quinasa β (IKK β), lo que permite que la NF- κ B se transloque al núcleo y activa la transcripción de varios genes, incluidas las citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión.

Estudios recientes reportan un papel de NF- κ B y TLR en el envejecimiento, la obesidad y resistencia a la insulina [31-33]. En GDM, varios estudios han informado una mayor expresión del ARNm de TLR4 y NF- κ B en placenta [34]. Por otro lado, se ha mostrado que una elevada expresión de TLR2 en células mononucleares de sangre periférica de mujeres con DMG [35], altos niveles de glucosa y de grasas saturadas aumentan la expresión de TLR en estas células [33, 36]. En este estudio, también informamos asociaciones entre la expresión de ARNm omentina-1 y los marcadores inflamatorios en TAV en todas las mujeres, EN y DMG, y la significancia entre las correlaciones continuaron después del ajuste con características maternas, lo que indica que la expresión de estas adipocinas está vinculada entre sí independientemente de GDM. De manera interesante, en el grupo de EN pero no en mujeres con DMG, la expresión de omentina-1 se correlacionó positivamente con la expresión de citocina antiinflamatoria de IL-1RA y se correlacionó negativamente con citocinas proinflamatorias IL1 β e IL-6, lo que sugiere que omentina-1 tiene propiedad antiinflamatoria. Una explicación de las diferentes

asociaciones entre la expresión de omentina-1 y citocinas entre mujeres con DMG y sin DMG podría deberse a que se observa una hipertrofia en adipocitos en personas con DMG, lo que podría contribuir a una falla en los niveles de expresión de adipocinas [29].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, los análisis de datos transversales no pueden hacer inferencias causales con respecto a las relaciones entre omentina-1 y factores inflamatorios en DMG. En segundo lugar, hubo diferencias en la edad y IMC entre grupos, aunque se hicieron ajustes para estas variables. En tercer lugar, no medimos la secreción de adipocinas de tejido adiposo obtenidas de las estudiadas mujeres. Se ha sugerido que la expresión del gen IL-1 β en el tejido adiposo es independiente de la transcripción genética. Además, las adipocinas maternas se midieron en el momento de cesárea en solo una población, hubo una falta de HbA1c, y todos los pacientes con DMG recibieron apoyo una vez diagnosticada, incluida la dieta, el ejercicio y el tratamiento farmacológico. La influencia de estos tratamientos sobre los niveles de citocinas no es clara y deben tenerse en cuenta para estudios futuros.

Por lo tanto, serán necesarios grandes estudios prospectivos de cohorte para proporcionar evidencias sobre la asociación en la expresión del TAV y la liberación de las adipocinas examinadas en la DMG.

CONCLUSIONES

Las concentraciones séricas y los niveles de expresión de omentina-1 no están relacionadas directamente a la DMG; no obstante, las mujeres con DMG tienen un estado inflamatorio alterado en VAT. Además, no se observó una asociación sistémica entre omentina-1 y factores inflamatorios, pero sí una asociación entre sus niveles de expresión génica en todas las mujeres, indicando que la expresión de estas adipocinas se relaciona independientemente de la DMG.

ANEXO I

APROBACIÓN DEL PROYECTO

24/4/2018

sirelcis.imss.gob.mx/s2/scnic/protocolos/dictamen/2603



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Martes, 24 de abril de 2018

Ref. 09-B5-61-2800/201800/ 0 0 9 8 9

Dra. Renata Patricia Saucedo García
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas Siglo XXI (U INVEST MED ENF
ENDOCRINAS S XXI)
Nivel Central

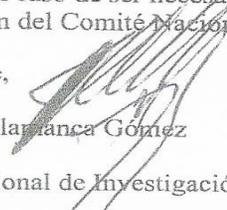
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **COMPARACION DE NIVELES CIRCULANTES DE OMENTINA-1, DE SU EXPRESION EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y DE SU RELACION CON PROCESO INFLAMATORIO ENTRE MUJERES EMBARAZADAS CON Y SIN DIABETES GESTACIONAL**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2018-785-026.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salazar Gómez
Presidente
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

Se envía Dictamen

SN/ iah. F-CNIC-2018-13

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 cndic@cis.gob.mx

ANEXO II

FINANCIAMIENTO FIS

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y
POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DIVISIÓN DE EVALUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN



OFICIO No. 09 B5 61 61 2800 /2018/2998

Ciudad de México a 30 de noviembre de 2018

DRA. RENATA PATRICIA SAUCEDO GARCÍA

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo
UMAE Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda Gutierrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

PRESENTE

Número en el Fondo: **FIS/IMSS/PROT/G18/1826**

Tengo el agrado de informarle que en los términos del "Concurso de Apoyo Financiero para el Desarrollo de Protocolos de Investigación en Salud del IMSS" Convocatoria 2018, **se aprobó** su solicitud para recibir apoyo financiero por la cantidad de **\$500,000.00** (Quinientos mil pesos 00/100 M.N.) para el protocolo de investigación: **"COMPARACION DE NIVELES CIRCULANTES DE OMENTINA-1, DE SU EXPRESION EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y DE SU RELACION CON PROCESO INFLAMATORIO ENTRE MUJERES EMBARAZADAS CON Y SIN DIABETES GESTACIONAL"**. El financiamiento que se le ha otorgado, estará vigente a partir del 1 de febrero de 2019 y hasta por dos años sin prórrogas, y solo se podrá ejercer cuando haya entregado la carta compromiso, para lo cual es necesario que usted ingrese en el Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS), imprima la carta, la firme, la ingrese al Sistema en formato digital a la brevedad, y después entregue la original en el Fondo de Investigación en Salud (FIS) para formalizar su Convenio Específico de Financiamiento. Se le recuerda que tiene usted el compromiso de enviar semestralmente los Informes ordinarios y extraordinarios que se le soliciten.

Aprovecho la oportunidad para felicitarle y le invito a continuar realizando actividades de investigación de calidad y congruentes con los problemas de salud de la población, procurando la difusión de sus resultados a través de publicación en revistas que cumplan con los criterios internacionales de calidad.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,


DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ
Coordinador de Investigación en Salud



Con copia para:

- Dr. Carlos Fredy Cuevas García, Director de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.
- Dr. Mario Humberto Vargas Becerra, Jefe de la División de Desarrollo de la Investigación.
- Ing. Sergio Valencia Castro, Jefe de División de Control y Seguimiento Financiero de la Investigación.

FSG/CADM/MICCM
amng

ANEXO III



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

| | |
|---------------------------------------|--|
| Nombre del estudio: | COMPARACION DE NIVELES CIRCULANTES DE OMENTINA-1, DE SU EXPRESION EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y DE SU RELACION CON PROCESO INFLAMATORIO ENTRE MUJERES EMBARAZADAS CON Y SIN DIABETES GESTACIONAL |
| Patrocinador externo: | No aplica |
| Lugar y fecha: | |
| Número de registro: | |
| Justificación y objetivo del estudio: | <p>La diabetes gestacional es la diabetes del embarazo. Es una enfermedad en la que durante el embarazo se elevan los valores de azúcar (glucosa) en la sangre. Si no se trata, la diabetes gestacional puede causar problemas en la madre y el bebé. Por lo general desaparece después de tener al bebé; pero la mujer corre más riesgo de tener diabetes más adelante en la vida. Las mujeres con exceso de peso antes de embarazarse tienen mayor propensión a desarrollarla. Cuando hay un exceso de peso se acumula grasa a la altura de la cintura. Esta grasa produce unas sustancias llamadas hormonas que viajan por la sangre a otros sitios donde ejercen distintas acciones. Se piensa que estas sustancias están alteradas cuando hay un exceso de peso y que están implicadas en la aparición de diabetes gestacional. De ahí nuestro interés en estudiar a estas sustancias en la grasa acumulada a la altura de la cintura y en sangre en mujeres a las que se les realiza cesárea para el nacimiento de sus hijos.</p> <p>Este estudio pretende comparar distintas hormonas en sangre y en la grasa ubicada a la altura de la cintura entre mujeres que tienen diabetes en el embarazo y embarazadas sin diabetes gestacional a las que se les realiza cesárea para el nacimiento de sus bebés.</p> |
| Procedimientos: | Toma de muestra de sangre venosa de alguno de sus brazos antes de la realización de la cesárea, cuando se obtenga sangre para sus estudios de rutina ordenados por su médico y obtención de grasa a la altura de la cintura durante la cesárea, después del nacimiento de su hijo, antes de cerrar el corte realizado a su piel. La cantidad de sangre obtenida será equivalente a dos cucharadas soperas y la cantidad de grasa será equivalente a una cucharadita. |
| Posibles riesgos y molestias: | <p>Los riesgos y molestias asociados con la toma de la muestra de sangre son dolor en el sitio donde se coloca la aguja y la aparición de moretones.</p> <p>En cuanto a la recolección de la grasa a la altura de la cintura, el ginecólogo la obtiene durante la cesárea y no requiere ningún tipo de corte adicional en su piel ni en ningún otro órgano, por lo cual no representa ningún riesgo adicional al de la cesárea.</p> |
| Posibles beneficios que | Directamente usted no obtiene ningún beneficio de este estudio, sólo colaborará a aumentar el conocimiento científico sobre la diabetes gestacional. |

| | |
|--|---|
| recibirá al participar en el estudio: | |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: | Se le proporcionará información actualizada sobre tratamientos actuales o que surjan durante la investigación |
| Participación o retiro: | Usted es libre de participar o no en el estudio sin represalias. Se le brindarán respuestas a cualquier duda y tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto. |
| Privacidad y confidencialidad: | No se identificará su identidad en las presentaciones o publicaciones que surjan de este estudio, sus muestras se identificarán con claves y todos los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma confidencial. |
| En caso de colección de material biológico (si aplica): | |
| <input type="checkbox"/> | No autoriza que se tome la muestra. |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. |
| Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): | En caso de algún daño causado por la investigación se dispone de tratamiento médico |
| Beneficios al término del estudio: | Proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: | |
| Investigador Responsable: | Dra. Renata Patricia Saucedo García, matricula 99091877, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913 |
| Colaboradores: | <p>Dra. Lourdes Basurto Acevedo, matricula 8973806, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913</p> <p>Dr. José G. Cruz Duran, matrícula 7480806, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, Tel. 57245900 Ext. 23710</p> <p>Dr. Edgardo Puello Tamara, matrícula 10260374, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, Tel. 57245900 Ext. 23710</p> <p>Dr. Marcelino Hernández Valencia, matricula 8404321, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913</p> |

Dr. Arturo Zárate Treviño, matrícula 121126, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

ANEXO IV

HOJA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Folio: _____

Número de Afiliación: _____ Edad: _____ Fecha: _____

Referida por: _____ Tel: _____ Cel: _____

Diagnóstico: _____ Fecha Dx de DMG: _____

Ocupación: _____ SDG: _____ FUR: _____

Presión Arterial: _____ (mm/Hg) FC: _____ FR: _____ Fecha: _____

Gestas: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____ Alergias: _____ Cuáles: _____

Peso previo al embarazo: _____ (kg) Talla: _____ (m) IMC: _____ Tiene DM2: _____

Peso actual al embarazo: _____ (Kg) Talla: _____ (m) IMC: _____

Antecedentes con DMG: (SI) _____ (NO) _____ Padres: _____ Hermanos: _____ Quién: _____

Recibió tratamiento para DMG: (SI) (NO) Cuál: _____ Inicio: _____ Terminó: _____

Dosis de insulina: _____ Tipo de dieta: _____ Inicio: _____ Terminó: _____

Peso del bebe previo: _____ (kg) Fecha de nacimiento: _____ Talla: _____ Anomalía: _____

Peso del bebe actual: _____ (Kg) Fecha de nacimiento: _____ Talla: _____ Anomalía: _____

Sexo: (Mujer) (Hombre) FC: _____ FR: _____ PC: _____ PT: _____ Hijo no.: _____

PA: _____ Pie: _____ Apgar: _____

Tomo Vitaminas: (SI) (NO) Cuáles: _____ Cuándo: _____ Durante: _____

Alcoholismo previo al embarazo: (SI) (NO) Cuánto: _____ Actual: _____ Cantidad: _____ Durante: _____

Tabaquismo previo al embarazo: (SI) (NO) Cuánto: _____ Actual: _____ Cantidad: _____ Durante: _____

Drogadicción previo al embarazo: (SI) (NO) Cuánto: _____ Actual: _____ Cantidad: _____ Durante: _____

Actividad física previo al embarazo: (SI) (NO) Cuánto: _____ Actual: _____ Cuánto: _____ Durante: _____

Ligera: _____ Moderada: _____ Severa: _____ Cuál: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Tuberculosis: (SI) (NO) Tipo:

Hipertensión: (SI) (NO)

Preeclampsia: (SI) (NO) Tipo:

Cardiopatías: (SI) (NO) Cuál

Nefropatías: (SI) (NO) Cuál

Otras:

EXPOSICIÓN A GENOTÓXICOS

Pesticidas: SI) (NO) Cuál

Disolventes: SI) (NO) Cuál

Rayos X: SI) (NO)

ROS: SI) (NO)

Agentes alquilantes: SI) (NO)

Luz UV: SI) (NO) Cuál

Agentes antitumorales: SI) (NO) Cuál

ANTECEDENTES

FAMILIARES

Tuberculosis: (SI)(NO)

Hipertensión: (SI)(NO)

Preeclampsia: (SI)(NO)

Cardiopatías: (SI)(NO)

Nefropatías: (SI)(NO)

Otras:

TIPOS DE MUESTRAS OBTENIDAS: SANGUÍNEA: () T.A.V. () _____

ANEXO V

EXTRACCIÓN DE MUESTRA SANGUÍNEA

La toma de muestras debe ser después de un período de ayuno de 8-12 horas, previo consentimiento informado.



ANEXO VI

TÉCNICA PARA ALMACENAR MUESTRAS DE TEJIDO ADIPOSO VISCERAL



Previo consentimiento informado. En el quirófano el ginecólogo extrae el TAV (epiplón) entre 2-3 cm y éste se coloca en solución DEP para eliminar la sangre y otros contaminantes.



Posteriormente se fracciona el TAV en cajas Petri y se coloca en criotubos que contienen 1 ml de reactivo de Trizol, el cual debe estar a temperatura ambiente.



Verificar que el tejido adiposo quede completamente inmerso en el reactivo de Trizol, sin saturar el tubo con la muestra. Finalmente se colocan los tubos eppendor en gradillas, las cuales han3 sido debidamente identificadas y se guardan en congelación a -80°C.

Nota: Todo material a utilizar debe ser previamente estéril.

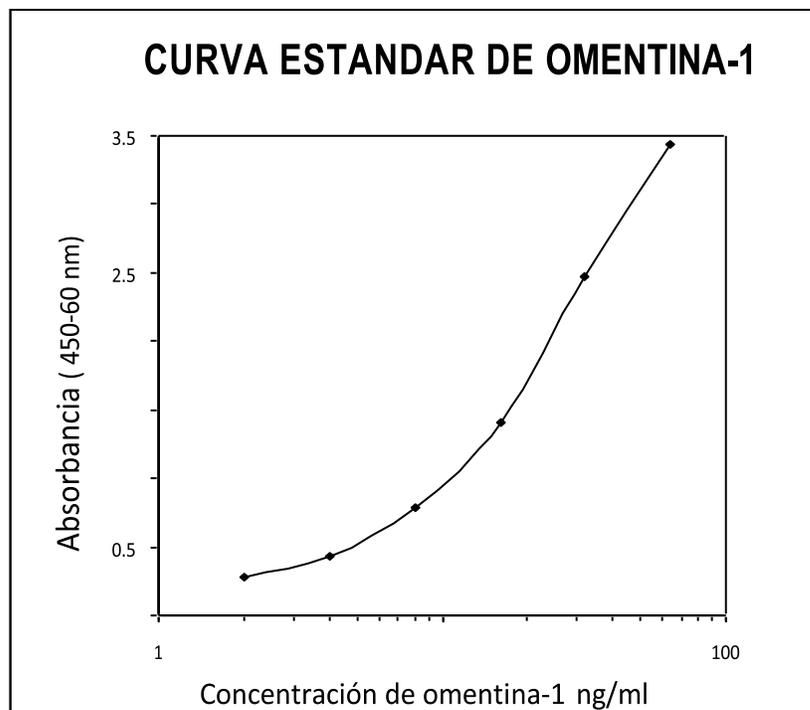
ANEXO VII

MEDICIÓN DE OMENTINA-1 EN SUERO

1. Pipetear 100 μ l de estándares diluidos [^], controles de calidad, tampón de dilución (blanco) y muestras por duplicado, en los pocillos correspondientes**.
2. Incubar la placa a 37 ° C durante 2 horas sin agitar.
3. Lavar los pocillos 3 veces con solución de lavado (0.35 ml por pocillo).
4. Añadir 100 μ l de solución de anticuerpo marcado con biotina en cada pocillo.
5. Incubar la placa a 37 ° C durante 30 minutos sin agitar.
6. Lavar los pocillos 3 veces con solución de lavado (0.35 ml por pocillo).
7. Añadir 100 μ l de conjugado estreptavidina-HRP en cada pocillo.
8. Incubar la placa a 37 ° C durante 30 minutos sin agitar.
9. Lavar los pocillos 3 veces con solución de lavado (0.35 ml por pocillo).
10. Añadir 100 μ l de solución de sustrato en cada pocillo. Cubrir con aluminio.
11. Incubar la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente. El tiempo de incubación puede extenderse (hasta 20 minutos) si la temperatura de reacción es inferior a 20°C. No agitar la placa durante la incubación.
12. Detener el desarrollo de color añadiendo 100 μ l de solución Stop. La absorbancia debe leerse dentro de los 5 minutos siguientes.
13. Determinar la absorbancia de cada pocillo en un lector de microplacas establecido en 450 nm, con la longitud de onda de referencia establecida en 630 nm. Reste las lecturas a 630 nm de las lecturas a 450 nm.

Nota [^] **Preparar curva estándar**

| <i>Vol. Dilución + Vol. Estándar</i> | <i>Concentración</i> |
|--------------------------------------|----------------------|
| Stock | 64 ng/ml |
| 250 μ l + stock | 32 ng/ml |
| 250 μ l + 32 ng/ml | 16 ng/ml |
| 250 μ l + 16 ng/ml | 8 ng/ml |
| 250 μ l + 8 ng/ml | 4 ng/ml |
| 250 μ l + 4 ng/ml | 2 ng/ml |



| | Tira 1+2 | Tira 3+4 | Tira 5+6 | Tira 7+8 | Tira 9+10 | Tira 11+12 |
|----------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| A | Estándar 64 | Blanco | Muestra 8 | Muestra 16 | Muestra 24 | Muestra 32 |
| B | Estándar 32 | Muestra 1 | Muestra 9 | Muestra 17 | Muestra 25 | Muestra 33 |
| C | Estándar 16 | Muestra 2 | Muestra 10 | Muestra 18 | Muestra 26 | Muestra 34 |
| D | Estándar 8 | Muestra 3 | Muestra 11 | Muestra 19 | Muestra 27 | Muestra 35 |
| E | Estándar 4 | Muestra 4 | Muestra 12 | Muestra 20 | Muestra 28 | Muestra 36 |
| F | Estándar 2 | Muestra 5 | Muestra 13 | Muestra 21 | Muestra 29 | Muestra 37 |
| G | QC ALTO | Muestra 6 | Muestra 14 | Muestra 22 | Muestra 30 | Muestra 38 |
| H | QC BAJO | Muestra 7 | Muestra 15 | Muestra 23 | Muestra 31 | Muestra 39 |

ANEXO VIII

TÉCNICA PARA ÁCIDOS NUCLEICOS

EXTRACCIÓN

Mantener todas las muestras siempre en hielo

1. Sacar las muestras del revco y dejarlas en hielo
2. Triturar finamente el tejido adiposo con ayuda de tijeras
3. Transferir l muestra a cada tubo eppendor de 1.5 ml, debidamente rotulado
4. Centrifugar a 12,000 g por 10 minutos (4°C previo enfriamiento de la centrifuga).
5. Eliminar el exceso de grasa de cada muestra
6. Colocar 700 µl de la fase acuosa y transferirlo a un nuevo tubo eppendor 1.5 ml

PURIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

- a) Al tubo anterior (6) colocar 700 µl de etanol frío (1:1) y mezclar en vórtex
- b) En un tubo colector poner la columna zymo-spin II colocar 800 µl de la mezcla anterior (a)
- c) Centrifugar 1 minuto a 13000 g

TRATAMIENTO CON DNAsa

1. Lavar la columna anterior con 400 µl de **wash buffer** y centrifugar 1 minuto a 13,000 g

2. Adicionar directamente en la columna de cada muestra **80 µl de la solución (A)**

3.

| Solución (A) | 1 reacción | 13 reacciones | 25 reacciones |
|------------------------------------|------------|----------------------|----------------------|
| 5 µl Enzima DNAsa | 5 µl | 65 µl | 135 µl |
| 75 µl Solución buffer de digestión | 75 µl | 975µl | 1875 µl |

4. Incubar a temperatura ambiente 15 minutos

5. Centrifugar 1 minuto a 13000 g

6. Lavar la columna con 400 µl de solución **pre-wash** y centrifugar 1 minuto a 13000 g (Repetir este paso **2** veces).

7. Lavar la columna con 700 µl de solución **wash** y centrifugar **2** minuto a 13000 g.

8. Trasferir la columna a otro tubo eppendor 1.5 sin tapa

9. Colocar directamente en la columna 15 µl de agua libre de RNAsa Y DNAsa

10. Centrifugar 1 minuto a 13000 g

11. Obtención de RNA eluido de alta calidad.

ANEXO IX

Calidad del ARN de TAV en mujeres con TNG (tabla verde) y DMG (tabla roja)

| No. | FOLIO | Concentración ng/μl = C1 | 260/280 | 260/230 |
|------------|--------------|-------------------------------------|----------------|----------------|
| 1 | 22 | 211.7 | 1.91 | 1.60 |
| 2 | 24 | 1322.1 | 1.94 | 2.08 |
| 3 | 25 | 887 | 1.93 | 1.75 |
| 4 | 26 | 1875.2 | 1.95 | 1.91 |
| 5 | 27 | 1546.5 | 1.94 | 2.04 |
| 6 | 29 | 1564.0 | 1.93 | 2.13 |
| 7 | 30 | 1340.2 | 1.93 | 1.82 |
| 8 | 31 | 3466.1 | 1.95 | 2.05 |
| 9 | 33 | 2758.4 | 1.95 | 2.15 |
| 10 | 35 | 1367.7 | 1.93 | 2.01 |
| 11 | 36 | 792.1 | 1.93 | 2.03 |
| 12 | 37 | 811.9 | 1.92 | 1.95 |
| 13 | 40 | 353.5 | 1.92 | 2.01 |
| 14 | 41 | 283.2 | 1.92 | 1.65 |
| 15 | 42 | 313.3 | 1.92 | 1.95 |
| 16 | 43 | 958.9 | 1.95 | 1.93 |
| 17 | 44 | 700.9 | 1.91 | 1.90 |
| 18 | 45 | 1638.3 | 1.94 | 2.04 |
| 19 | 46 | 843.3 | 1.92 | 1.98 |
| 20 | 48 | 817.3 | 1.91 | 1.98 |
| 21 | 49 | 885.0 | 1.92 | 1.96 |
| 22 | 50 | 947.1 | 1.92 | 1.86 |
| 23 | 52 | 717.6 | 1.90 | 1.99 |
| 24 | 53 | 795.3 | 1.90 | 2.04 |
| 25 | 54 | 1695.5 | 1.53 | 1.94 |
| 26 | 56 | 214 | 1.65 | 1.99 |
| 27 | 58 | 1646.8 | 1.96 | 2.01 |
| 28 | 59 | 336.8 | 1.97 | 1.80 |
| 29 | 60 | 1326.9 | 1.98 | 2.00 |
| 30 | 61 | 1729.5 | 1.99 | 2.01 |
| 31 | 63 | 2176.2 | 1.96 | 2.04 |
| 32 | 64 | 1315.0 | 1.93 | 1.90 |
| 33 | 65 | 829 | 1.83 | 1.81 |
| 34 | 66 | 1327.7 | 1.91 | 1.99 |

| | | | | |
|-----------|------------|---------------|-------------|-------------|
| 35 | 67 | 329.3 | 1.88 | 1.81 |
| 36 | 69 | 2377.8 | 1.92 | 2.01 |
| 37 | 78 | 360.5 | 1.95 | 1.71 |
| 38 | 84 | 4207.1 | 1.99 | 2.15 |
| 39 | 88 | 1396.9 | 1.97 | 1.95 |
| 40 | 89 | 930 | 1.98 | 1.89 |
| 41 | 90 | 1179.8 | 1.97 | 1.97 |
| 42 | 91 | 2168.1 | 1.99 | 2.03 |
| 43 | 93 | 2236.7 | 1.97 | 2.04 |
| 44 | 96 | 2205.6 | 1.98 | 2.09 |
| 45 | 99 | 446.6 | 1.97 | 1.91 |
| 46 | 103 | 837 | 1.98 | 1.98 |
| 47 | 105 | 3326.7 | 1.96 | 2.12 |
| 48 | 113 | 1225.2 | 1.97 | 2.06 |
| 49 | 116 | 261.5 | 1.97 | 1.80 |
| 50 | 118 | 148 | 1.96 | 1.89 |

PUREZA con 260/280:

con 260/230:

Pura ácidos nucleicos generalmente producen una proporción 260/280 de $\sim 1,8$ y un ratio de 260/280 de $\sim 2,0$ para el ADN y ARN, respectivamente.

índice de pureza del 260/230 es una segunda medida de la pureza del ADN con los valores de un ácido "puro" nucleicos comúnmente en el rango de 1.8-2.2.

260: Concentración de RNA. Máximo de absorción de 260 nanómetros

280: Indica la cantidad de proteínas en la muestra.

230: Indica los compuestos fenólicos que hay en la muestra

260/280: Muestra con alta pureza de RNA está entre 2.0-2.3, (1.8-1.9) <2.0 indica presencia de proteínas.

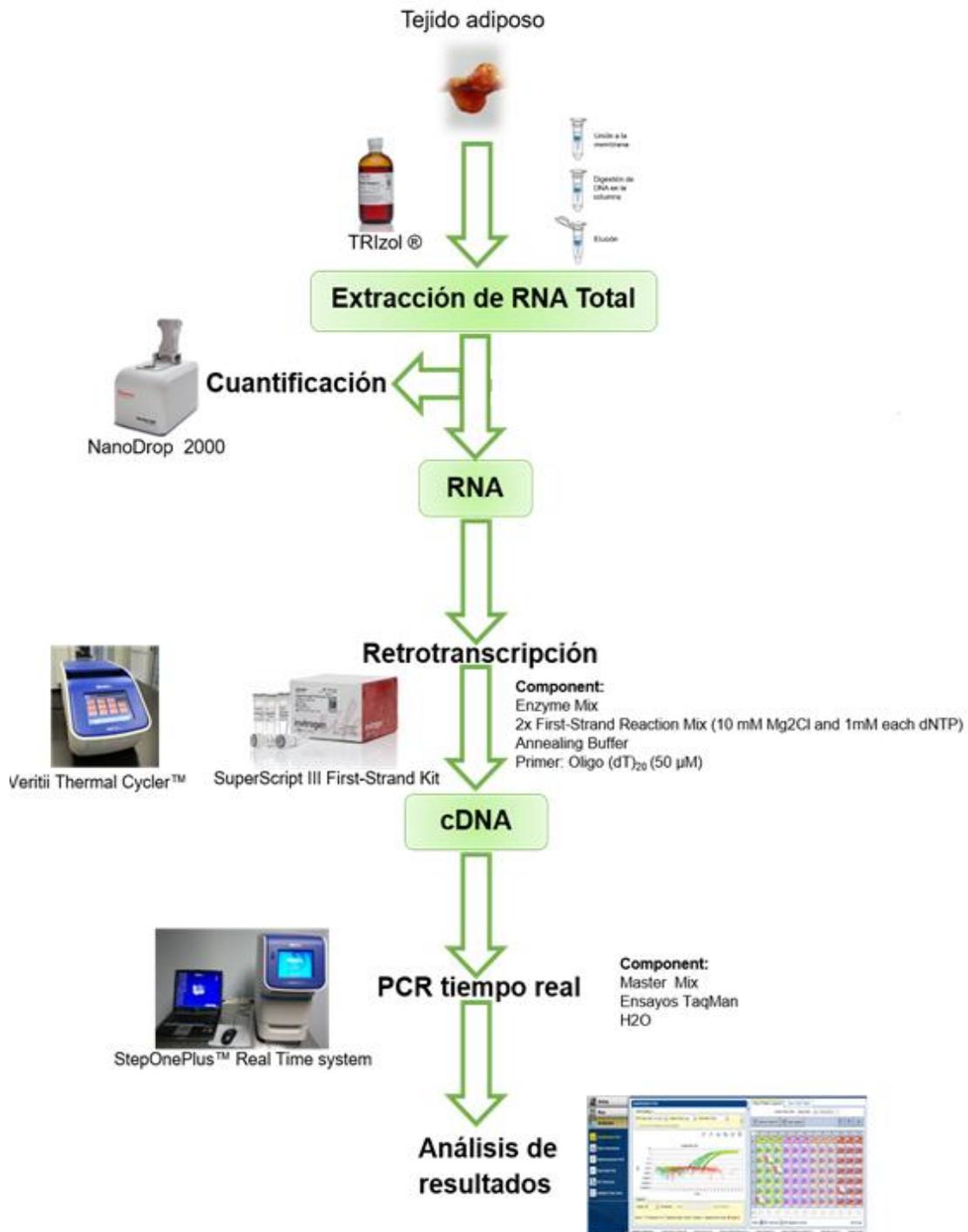
260/230: Muestra con alta pureza de RNA está entre 1.8-2.0 <1.8 2.0 indica presencia de fenoles.

| No. | FOLIO | Concentración ng// μ l = C ₁ | 260/280 | 260/230 |
|-----|-------|---|---------|---------|
| 1 | 23 | 410.5 | 1.94 | 1.83 |
| 2 | 47 | 2015.5 | 1.96 | 2.00 |
| 3 | 55 | 1110.5 | 1.94 | 2.04 |
| 4 | 68 | 1460.2 | 1.95 | 2.03 |
| 5 | 203 | 484.9 | 1.95 | 1.88 |
| 6 | 206 | 2220.6 | 1.95 | 2.08 |
| 7 | 209 | 700.9 | 1.97 | 2.03 |
| 8 | 212 | 765.5 | 1.95 | 2.07 |
| 9 | 214 | 1230 | 1.96 | 2.01 |
| 10 | 215 | 555.4 | 1.95 | 2.09 |
| 11 | 216 | 795 | 1.95 | 2.09 |
| 12 | 217 | 1027 | 1.96 | 2.11 |
| 13 | 218 | 777.9 | 1.95 | 2.10 |
| 14 | 219 | 1042.3 | 1.93 | 2.07 |
| 15 | 220 | 456 | 1.95 | 2.09 |
| 16 | 221 | 980.3 | 1.93 | 2.09 |
| 17 | 222 | 266.9 | 1.98 | 1.81 |
| 18 | 223 | 365.2 | 1.95 | 1.87 |
| 19 | 224 | 1942 | 1.95 | 2.11 |
| 20 | 225 | 541.7 | 1.95 | 1.90 |
| 21 | 226 | 2114.3 | 1.95 | 2.09 |
| 22 | 228 | 1157.5 | 1.95 | 2.06 |
| 23 | 230 | 159.7 | 1.82 | 1.50 |
| 24 | 231 | 1580.4 | 1.96 | 2.12 |
| 25 | 232 | 1294 | 1.96 | 2.03 |
| 26 | 233 | 336.0 | 1.95 | 1.82 |
| 27 | 234 | 1044.6 | 1.98 | 1.96 |
| 28 | 235 | 1162 | 1.99 | 2.11 |
| 29 | 236 | 824.4 | 1.99 | 2.04 |
| 30 | 237 | 2032.7 | 1.96 | 2.10 |
| 31 | 238 | 1336.2 | 1.97 | 2.11 |
| 32 | 240 | 2004.7 | 1.93 | 2.09 |
| 33 | 247 | 1108.5 | 1.97 | 2.00 |
| 34 | 248 | 1362.9 | 1.98 | 2.05 |
| 35 | 259 | 1063.1 | 1.95 | 2.00 |
| 36 | 261 | 1898.5 | 1.95 | 2.10 |
| 37 | 262 | 255.4 | 1.93 | 1.81 |

| | | | | |
|-----------|------------|--------------|-------------|-------------|
| 38 | 264 | 1504.5 | 1.98 | 1.99 |
| 39 | 266 | 489.6 | 1.93 | 1.72 |
| 40 | 270 | 652.2 | 1.94 | 1.90 |
| 41 | 273 | 770.0 | 1.97 | 2.00 |
| 42 | 280 | 2405.5 | 1.97 | 2.12 |
| 43 | 283 | 420.5 | 1.94 | 1.92 |
| 44 | 285 | 1459.5 | 1.94 | 2.12 |
| 45 | 294 | 1780.1 | 1.98 | 2.09 |
| 46 | 303 | 755.2 | 1.99 | 2.10 |
| 47 | 308 | 1455.2 | 1.96 | 2.16 |
| 48 | 310 | 1850.9 | 1.97 | 2.14 |
| 49 | 314 | 212.7 | 1.96 | 1.94 |
| 50 | 318 | 781.4 | 1.98 | 2.08 |

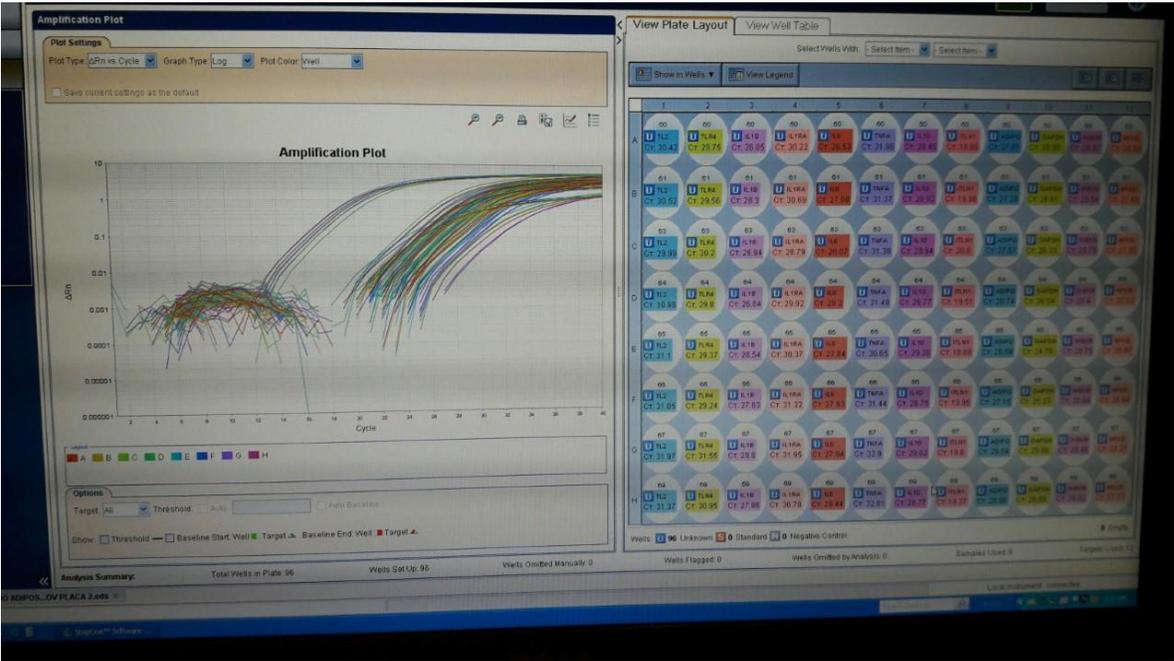
ANEXO X

TÉCNICA DE RT-PCR



ANEXO XI

GRÁFICA DE qRT-PCR



ANEXO XII

1. ARTÍCULO CIENTÍFICO

Journal of Endocrinological Investigation
<https://doi.org/10.1007/s40618-021-01671-9>

ORIGINAL ARTICLE



Omentin-1 and its relationship with inflammatory factors in maternal plasma and visceral adipose tissue of women with gestational diabetes mellitus

M. I. Peña-Cano¹ · J. Valencia-Ortega² · E. Morales-Ávila³ · M. F. Díaz-Velázquez⁴ · R. Gómez-Díaz⁵ · R. Saucedo²

Received: 19 June 2021 / Accepted: 30 August 2021
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2021

Abstract

Purpose To investigate the association of omentin-1 and inflammatory factors in serum and visceral adipose tissue (VAT) of women with gestational diabetes mellitus (GDM) compared to normal pregnant (NP) subjects. Furthermore, to examine their correlation with maternal clinical characteristics.

Methods We compared 116 GDM women to 115 NP women, at the time of cesarean section. Circulating omentin-1 and pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α), and anti-inflammatory cytokines (IL-1RA, IL-10) were examined. Moreover, their mRNA expression in VAT, along with inflammatory factors involved in the NF- κ B pathway (TLR2, TLR4, NF- κ B, IK κ B), were examined.

Results Circulating omentin-1 ($p=0.022$) was lower and circulating IL-1- β , IL-1RA, as well as IL-10 ($p=0.005$, $p=0.007$, and $p=0.015$, respectively), were higher in GDM compared to NP women. Omentin-1 correlated negatively with pre-pregnancy and gestational BMI, and HOMA-IR in all women, but was not associated with cytokines. TLR2, TLR4, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10 mRNA expression in VAT was lower in GDM compared with controls ($p<0.05$ all). In multivariate analysis, BMI at delivery was significantly correlated to omentin-1 concentrations in all and NP subjects. In addition, omentin-1 expression was correlated to inflammatory gene expression in all, GDM and NP, women ($p<0.05$ all).

Conclusion Serum levels and VAT gene expression of omentin-1 are not independently linked to GDM; notwithstanding, GDM women have a VAT-altered inflammatory status. In addition, no systemic association between omentin-1 and inflammatory factors was found, whereas associations between their expression in all women were observed, indicating that expression of these adipokines is linked between them regardless of GDM.

Keywords Gestational diabetes mellitus · Omentin-1 · Cytokines · Visceral adipose tissue · mRNA expression

ANEXO XIII

2. ARTÍCULO CIENTÍFICO

ARTÍCULO ORIGINAL
Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (2): 100-108.



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

Omentin-1 in gestational diabetes and its relationship to the inflammatory process.

María Isabel Peña-Cano,¹ Renata Saucedo,² Jorge Valencia,² Rebeca González-Reynoso,² Erubiel Rosendo Luis-López,³ Mary Flor Díaz-Velázquez³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la concentración sérica de omentina-1 en pacientes con diabetes mellitus gestacional y establecer su relación con el proceso inflamatorio, evaluado a través de la medición de PCR, MCP-1 e TNF-alfa.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, comparativo, con muestreo no probabilístico por conveniencia, efectuado entre enero y diciembre de 2019 en pacientes con diabetes mellitus gestacional y embarazadas sanas atendidas para cesárea electiva en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Centro Médico La Raza, IMSS y en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 221, IMSS, Toluca, Estado de México. A todas se les tomó una muestra de sangre al término del embarazo para cuantificar las concentraciones de adipocina omentina-1 y de las moléculas inflamatorias.

RESULTADOS: Se estudiaron 38 pacientes con diabetes gestacional y 38 sin ésta. Las concentraciones séricas de omentina-1 fueron menores en las primeras *versus* el grupo control [mediana (rango intercuartílico), 449.6 ng/mL (384.4-502.3) *vs* 573.8 ng/mL (439.3-639.2), $p=0.002$]. Esta adipocina se relacionó, de forma inversa, con MCP-1 ($r = -0.317$, $p = 0.017$) e TNF- alfa ($r = -0.280$, $p = 0.037$); sin embargo, no mostró relación con la proteína C reactiva ($r = -0.071$, $p = 0.602$). En el análisis multivariado la variable predictora de omentina-1 fue el IMC al final del embarazo ($\beta = -0.318$, $p = 0.021$).

CONCLUSIÓN: En las pacientes con diabetes mellitus gestacional las concentraciones de omentina-1 fueron menores en comparación con las de embarazadas sanas, circunstancia que se relacionó de forma negativa con moléculas inflamatorias. El índice de masa corporal al final del embarazo influyó en estas observaciones.

PALABRAS CLAVE: Omentina-1; diabetes, gestacional; embarazadas; proteína C reactiva; factor de necrosis tumoral alfa.

¹ Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

² Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

³ División de Obstetricia, Hospital de

ANEXO XIV

3. ARTÍCULO CIENTÍFICO

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon.



P O L I S H G Y N E C O L O G Y

GINEKOLOGIA
POLSKA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGICZNEGO
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE POLISH GYNECOLOGICAL SOCIETY

ISSN: 0017-0011

e-ISSN: 2543-6767

Maternal serum adipokines and inflammatory markers at late gestation and newborn weight in mothers with and without gestational diabetes mellitus

Authors: Renata Saucedo, Jorge Valencia, Luz Elena Moreno-González, María Isabel Peña-Cano, Alejandra Aranda-Martínez, Yolanda García, Mary Flor Díaz-Velázquez, Marcelino Hernández-Valencia

DOI: 10.5603/GP.a2021.0083

Article type: Research paper

Submitted: 2020-05-23

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2021-04-20

ANEXO XV

4. ARTÍCULO CIENTÍFICO

Immune tolerance at the maternal-placental interface in healthy pregnancy and pre-eclampsia

Jorge Valencia-Ortega¹, Renata Saucedo¹, María I. Peña-Cano²,
Marcelino Hernández-Valencia¹ and José G. Cruz-Durán³

¹Endocrine Research Unit, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico

²Faculty of Chemistry, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Mexico

³UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico

Abstract

Aim: The objective of this review is to describe the immunological mechanisms which facilitate maternal tolerance at the maternal-placental interface, and to discuss how these mechanisms are disrupted in pre-eclampsia.

Methods: A literature review was performed based on the analysis of papers available on PubMed. The most important and relevant studies regarding the immunological mechanisms which facilitate maternal tolerance in healthy pregnancy and pre-eclampsia are presented in this article.

Results: The maternal-placental interface is the site where the immune tolerance begins and develops. Within the innate immunity, natural killer cells, macrophages and dendritic cells play a pivotal role in tolerance through regulation of inflammation. On the other hand, within the adaptive immunity, the correct increase of regulatory T cells is crucial for ensuring immune tolerance toward placental cells. Disturbances in maternal tolerance can lead to the appearance of pregnancy complications such as pre-eclampsia, which has a considerable impact on perinatal morbidity and mortality.

Conclusion: Our partial knowledge of immunological mechanisms involved in tolerance at the maternal-placental interface indicates that pre-eclampsia is characterized by alterations of this maternal immune tolerance, which could represent the origin of the disease.

Key words: immune tolerance, placenta, pre-eclampsia, pregnancy, trophoblast.

Introduction

In 1953, in the form of an essay entitled 'Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates', Peter Medawar recognized the paradoxical nature of the immunological relationship between the maternal immune system and the fetal tissues. This is considered the most influential contribution made to the development of the reproductive immunology and established Peter Medawar as an illustrious founding father of this field.¹ At

the present time, some underlying mechanisms of maternal immune tolerance have been elucidated, and its disturbances have been related to pregnancy complications such as pre-eclampsia.²

Pre-eclampsia is a pregnancy complication clinically defined by the new onset of hypertension and organic disturbances after 20 weeks of gestation.³ This disorder affects 2–8% of pregnant women worldwide and it represents one of the leading causes of maternal death and perinatal morbidity.^{4–6} The etiology of pre-eclampsia remains undefined; however, currently, it

ANEXO XVI

5. ARTÍCULO DE DIVULGACION

The image shows the cover of a journal titled 'REVISTA Adipocina'. The cover features a large photograph of a man in a light blue shirt and dark pants crouching in a shallow river, surrounded by lush greenery. The text 'UNIVERSITARIA' is printed vertically in large white letters on a dark background on the left side. At the top, there are three article teasers:

- Adriana Quezada**
De lo cotidiano al arte
- María Isabel Peña y Enrique Morales**
Ormentina-1, adipocina que contribuye a mejorar el metabolismo
- Atrapamiento con láser**
William D. Phillips y Luis A. Orozco

The journal title 'REVISTA Adipocina' is at the top left, and the ISSN number 'ISSN 2594-004X' is at the top right. At the bottom, there is a logo of the 'Universidad Autónoma del Estado de México' and the text 'AÑO 4, NÚM. 25, AGOSTO 2020' on the left side.

REFERENCIAS

1. OMS. Obesity and overweight - World Health Organization Obesity fact sheet from WHO providing key facts and information on ... overweight is BMI-for-age greater than 1 standard deviation above the ... OMS. Published online 2018. <https://www.who.int/www.who.int>
2. (n) R, Edad \bar{X} , IMC años \bar{X} , et al. INEGI. *INEGI-ENSANUT*. 2018;1:38-42. https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
3. Friso S, Choi SW. Epigenetics of obesity. *Adipose Tissue Adipokines Heal Dis Second Ed*. 2014;140:187-198. doi:10.1007/978-1-62703-770-9_13
4. Salaün H, Thariat J, Vignot M, Merrouche Y, Vignot S. Obésité et cancer. *Bull Cancer*. 2017;104(1):30-41. doi:10.1016/j.bulcan.2016.11.012
5. Publica instituto nacional de salud. *Encuesta Nacional de Salud y Nutricion 2018-19 Resultado Nacionales*. Vol 53.; 2018.
6. ENSANUT-ECU. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. *Ensanut-Ecu 2012*. 2014;Tomo 1:5-722.
7. Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 167(4):913-919. doi:10.1016/S0002-9378(12)80011-1
8. Fábry P, Fodor J, Hejl Z, Geizerová H, Balcarová O. Meal frequency and ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1968;2(7561):190-191. doi:10.1016/s0140-6736(68)92622-6
9. Newton KM. Risk factors for coronary heart disease in women. *Nurs Clin North Am*. 2004;39(1):145-163. doi:10.1016/j.cnur.2003.11.009
10. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(1):5-10. doi:10.1515/hmbci-2015-0023
11. Zhang J, Si Q, Li J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome. *Pakistan J Med Sci*. 2017;33(1):8-12. doi:10.12669/pjms.331.11764
12. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):1-10. doi:10.1186/s12958-018-0366-6
13. Song J, Xiang S, Pang C, Guo J, Sun Z. Metabolomic alternations of

- follicular fluid of obese women undergoing in-vitro fertilization treatment. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-12. doi:10.1038/s41598-020-62975-z
14. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):184-188. doi:10.1080/09513590.2017.1391209
 15. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;182(January):27-36. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
 16. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Carretero JIB. Prevalence of “obesity-associated gonadal dysfunction” in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):390-408. doi:10.1093/humupd/dmx012
 17. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome in adult women. *Med Clin (Barc).* 2019;152(11):450-457. doi:10.1016/j.medcli.2018.11.019
 18. Floriano-Sánchez E, Ignacio-Mejía I, Brindis-Hernández FG, et al. Estudio de la regulación transcripcional del cáncer de mama en mujeres mexicanas con sobrepeso y obesidad por microarreglos. *Rev Sanid Milit.* 2019;73(3-4):193-200. doi:10.35366/sm193_4a
 19. Fortner RT, Katzke V, Kühn T, Kaaks R. Obesity and breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:43-65. doi:10.1007/978-3-319-42542-9_3
 20. McLaughlin T, Abbasi F, Kim HS, Lamendola C, Schaaf P, Reaven G. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy, obese women. *Metabolism.* 2001;50(7):795-800. doi:10.1053/meta.2001.24210
 21. Pourranjbar M, Arabnejad N, Naderipour K, Rafie F. Effects of Aerobic Exercises on Serum Levels of Myonectin and Insulin Resistance in Obese and Overweight Women. *J Med Life.* 2018;11(4):381-386. doi:10.25122/jml-2018-0033
 22. Mariona FG. Perspectives in obesity and pregnancy. *Women's Heal.* 2016;12(6):523-532. doi:10.1177/1745505716686101
 23. Katherine J. Stothard, PhD Peter W. G. Tennant, MSc Ruth Bell, MD Judith Rankin P. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies. *Surv Anesthesiol.* 2009;53(5):218-219. doi:10.1097/01.sa.0000358599.18446.b7
 24. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-1036. doi:10.1016/S2213-8587(16)30217-0
 25. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy

- outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):219-224.
doi:10.1097/01.AOG.0000107291.46159.00
26. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. Risiken bei Adipositas in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(16):276-283.
doi:10.3238/arztebl.2018.0276
 27. Edwards LE, Hellerstedt WL, Alton IR, Story M, Himes JH. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: Effects of gestational weight change. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):389-394.
doi:10.1016/0029-7844(95)00446-7
 28. Robinson H, Tkatch S, Mayes DC, Bott N, Okun N. Is maternal obesity a predictor of shoulder dystocia? *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):24-27.
doi:10.1016/S0029-7844(02)02448-1
 29. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015;16(8):621-638. doi:10.1111/obr.12288
 30. Gomes D, von Kries R, Delius M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother-child cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(10):1-21.
doi:10.1371/journal.pmed.1002681
 31. Sánchez-Carrillo V, Ávila-Vergara MA, Peraza-Garay F, Vadillo-Ortega F, Palacios-González B, García-Benavente D. Complicaciones perinatales asociadas con la ganancia excesiva de peso durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(2):64-70.
 32. Sukalich S, Mingione MJ, Glantz JC. Obstetric outcomes in overweight and obese adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):851-855.
doi:10.1016/j.ajog.2006.06.070
 33. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1357-1364. doi:10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41
 34. Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med.* 2005;33(2):100-105. doi:10.1515/JPM.2005.018
 35. Kabiru W, Denise Raynor B. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):928-932.
doi:10.1016/j.ajog.2004.06.051
 36. Espa S, Introducci O, Cient NS. Prenatal control of normal pregnancy. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2018;61(5):510-527. doi:10.20960/j.pog.00141
 37. Kolettis D, Craigo S. Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):389-402. doi:10.1016/j.ogc.2018.01.007

38. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):326-331. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184127
39. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):285-300. doi:10.1016/j.ogc.2009.03.003
40. Averett SL, Fletcher EK. Prepregnancy Obesity and Birth Outcomes. *Matern Child Health J.* 2016;20(3):655-664. doi:10.1007/s10995-015-1865-0
41. DAVID SIMMONS, FRCP M, AIDAN MCEL DUFF, PHD F, HAROLD DAVID MCINTYRE F, MOHAMED ELRISHI M. Gestational Diabetes Mellitus : NICE for the. *Diabetes Care.* 2010;33(1):34-37. doi:10.2337/dc09-1376.
42. Hao M, Lin L. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Endocr J.* 2017;64(5):561-569. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0359
43. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(January):S15-S33. doi:10.2337/dc21-S002
44. Jean Marie Ekoé MR. *The Epidemiology of Diabetes Mellitus.* SEGUNDA. (John Wiley & Sons, ed.). www.wiley.com/wiley-blackwel; 2008.
45. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0098-8
46. Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care.* 1988;11(3):235-238. doi:10.2337/diacare.11.3.235
47. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 2001;91(3):436-440. doi:10.2105/AJPH.91.3.436
48. Hashim M, Radwan H, Hasan H, et al. Gestational weight gain and gestational diabetes among Emirati and Arab women in the United Arab Emirates: Results from the MISC cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1-11. doi:10.1186/s12884-019-2621-z
49. Kouhkan A, Khamseh ME, Moini A, et al. Diagnostic accuracy of body mass index and fasting glucose for the prediction of gestational diabetes mellitus after assisted reproductive technology. *Int J Fertil Steril.* 2019;13(1):32-37. doi:10.22074/ijfs.2019.5505
50. Najafi F, Hasani J, Izadi N, et al. The effect of prepregnancy body mass index on the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(3):472-486. doi:10.1111/obr.12803

51. Callaghan, W. M., Chu SY, Kim, Y. S., Schmid CH, Lau, J., England JL&, Dietz MP. Maternal Obesity and Risk of Gestational. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070-2076. doi:10.2337/dc06-2559a.The
52. Freathy RM, Hayes MG, Urbanek M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: Common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the I. *Diabetes*. 2010;59(10):2682-2689. doi:10.2337/db10-0177
53. Hanne Melchior, Diana Kurch-Bek MM. The Prevalence of Gestational Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;114(15):412-418. doi:10.3238/arztebl.2017.0412
54. Aydın H, Çelik, Yazıcı D, et al. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med*. 2019;36(2):221-227. doi:10.1111/dme.13857
55. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th Edn. Brussels, Belgium.*; 2019. http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
56. Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1492-1498. doi:10.2337/dc11-2267
57. Nankervis A, McIntyre HD, Moses R, Ross GP, Callaway L, Porter C JW. Evidencias y Recomendaciones. *GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA IMSS EMBARAZO*. 2016;(320-10):1-8. <http://www.adips.org/downloads/ADIPSConsensusGuidelinesGDM-03.05.13VersionACCEPTEDFINAL.pdf>
58. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, et al. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia. *Australas Diabetes Pregnancy Soc*. Published online 2008:1-8.
59. Ühl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes - PubMed. *Diabetes Care*. 1998;21:19-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704223/>
60. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. Diagnostic in Obesity and Complications Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity*. 2008;10:194-203. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x
61. Outcomes AP. new england journal. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. doi:10.1056/nejmoa0707943
62. Gorgal R, Gonçalves E, Barros M, et al. Gestational diabetes mellitus: A risk factor for non-elective cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):154-159. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01659.x

63. Tracey, Mud LW and LM. NIH Public Access. *Div Nephrol Hypertens*. 2016;15(3):1-16. doi:10.1007/s11892-015-0579-4.Preeclampsia
64. Olmedo V. Diabetes gestacional : conceptos. *Ginecol Obs Méx*. 2017;62(1):380-390.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000600380&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttp://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000300212%0Ahttp://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisSc
65. Tang JW, Foster KE, Pumarino J, Cameron KA. Perspectives on Prevention of Type 2 Diabetes After Gestational Diabetes : A Qualitative Study of Hispanic , African-American and White Women. *Matern Child Heal J*. Published online 2014. doi:10.1007/s10995-014-1657-y
66. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-1779. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5
67. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchahan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet*. 1996;347(8996):227-230. doi:10.1016/S0140-6736(96)90405-5
68. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- α and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes*. 2008;57(3):606-613. doi:10.2337/db07-1356
69. Guillén-Sacoto MA, Barquiel B, Hillman N, Burgos MÁ, Herranz L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control during pregnancy and neonatal outcomes of twin and singleton pregnancies. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2018;65(6):319-327. doi:10.1016/j.endinu.2018.01.011
70. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): The prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*. 2011;54(7):1670-1675. doi:10.1007/s00125-011-2150-4
71. Wang C, Wei Y, Zhang X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):340-351. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.037
72. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: A large, population-based study in ontario, canada, 1996-2010. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1590-1596. doi:10.2337/dc13-2717
73. Claus Kuhl, MD P. Kuhl C. 1998. Published online 1998:B-19-25.

74. Voormolen DN, Wit L De, Rijn BB Van, et al. Libro De la teoria de enfermeria a la practica.pdf. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1-7.
75. Ruiz-Hoyos BM, Londoño-Franco ÁL, Ramírez-Aristizábal RA. Prevalence of gestational diabetes mellitus based on glucose tolerance test on weeks 24 To 28. Prospective cohort in Armenia, Colombia, 2015-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2018;69(2):108-116. doi:10.18597/rcog.3056
76. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-644. doi:10.1007/s00125-017-4206-6
77. Guillén-Sacoto MA, Barquiel B, Hillman N, Burgos MÁ, Herranz L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control during pregnancy and neonatal outcomes of twin and singleton pregnancies. *Endocrinol Diabetes y Nutr (English ed)*. 2018;65(6):319-327. doi:10.1016/j.endien.2018.01.007
78. O'Sullivan JB MC. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-285.
79. D MWCM, D DRCM. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(7):768-773. doi:10.1016/0002-9378(82)90349-0
80. Lee K, Han Y, Chung J, et al. Treatment of gestational diabetes diagnosed by the IADPSG criteria decreases excessive fetal growth. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(1):19-26. doi:10.5468/ogs.2020.63.1.19
81. Ferreira AF, Silva CM, Antunes D, Sousa F, Lobo AC, Moura P. Diabetes Gestacional : Serão os Atuais Critérios de Diagnóstico Mais Vantajosos ? Gestational Diabetes Mellitus : Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria ? *Acta Med Port*. 2018;31(7):416-424. doi:10.20344/amp.10135
82. Diabetes N, Group D. <1539.Full.Pdf>. 1979;28(December):1039-1057.
83. Malhotra M, Sharma JB, Arora P, Batra S, Sharma S, Arora R. Serum levels of insulin, IGF, BP1 in preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;81(2):151-156. doi:10.1016/S0020-7292
84. Ghazarian M, Luck H, Revelo XS, Winer S, Winer DA. Immunopathology of adipose tissue during metabolic syndrome. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31:172-180. doi:10.5146/tjpath.2015.01323
85. Ríos-Martínez W, María García-Salazar A, Ruano-Herrera L, et al. www.medigraphic.org.mx Complicaciones obstétricas de la diabetes gestacional: criterios de la IADPSG y HAPO. *Volumen*. 2013;28(1):27-32.
86. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio. *Endocrinol y Nutr*. 2010;57(6):277-280. doi:10.1016/j.endonu.2010.03.020

87. Hyperglycaemia R, This R. WHO recommendation on the diagnosis of gestational diabetes in pregnancy. *WHO*. 2018;(March):1-5. <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/antenatal-care/who-recommendation-diagnosis-gestational-diabetes-pregnancy-0>
88. Bos H, Bc V, Brown RN, et al. Diabetes in Pregnancy. *XXX*. 2016;334(334):1-14. doi:10.1016/j.jogc.2016.04.002
89. Tsuji S, Yamashita M, Nishiyama A, et al. Differential structure and activity between human and mouse intelectin-1: Human intelectin-1 is a disulfide-linked trimer, whereas mouse homologue is a monomer. *Glycobiology*. 2007;17(10):1045-1051. doi:10.1093/glycob/cwm075
90. Kozak JJ, Gray HB, Garza-López RA. Structural stability of intelectin-1. *J Phys Chem B*. 2016;120(46):11888-11896. doi:10.1021/acs.jpcc.6b08691
91. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-weir S, Sharma A. The Progression of Diabetes. *Diabetes*. 2001;50(February):154-159.
92. Buchanan TA, Xiang AH, Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus Find the latest version : Science in medicine Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-491. doi:10.1172/JCI200524531.The
93. Assche, F. A., Aerts, L., & Prins FD. A Morphological Study of the Endocrine Pancreas. *Int J Obstet Gynecol*. 1978;85(November 1978):818-820. doi:10.1111/j.1471-0528.1978.tb15835.x
94. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Talamantes F, Robertson M a Y. Effect of Homologous Placental Islets : Implication for Placental Function Pregnancy *. *Endocrinology*. 1993;132(2):879-887.
95. Lombardo MF, De Angelis F, Bova L, et al. Human placental lactogen (hPL-A) activates signaling pathways linked to cell survival and improves insulin secretion in human pancreatic islets. *Islets*. 2011;3(5):250-258. doi:10.4161/isl.3.5.16900
96. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(4):343-356. doi:10.1515/JPEM.2000.13.4.343
97. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409-416. doi:10.1097/MED.0b013e32834c800d
98. Klebe JG, Marushak A, Bock J. H U M A N PLACENTAL LACTOGENIC HORMONE AS A PARAMETER. *Acta Obstet Gynecol*. 1990;69(1):41-43. doi:Klebe, J. G., Marushak, A., & Bock, J. (1990). Human Placental Lactogenic Hormone as a Parameter for Placental Function in Renal Transplanted Women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 69(1),

41–43. doi:10.3109/00016349009021037

99. Jacob E. Friedman¹, John P. Kirwan, Ming Jing, Lorraine Presley and PM, Catalano. Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor- α and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women With Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum. *Diabetes*. 2007;54(3):606-613. doi:10.2337/db07-1356
100. LINDA A. BARBOURMD M, CARRIE E. MCCURDY P, TERI L. HERNANDEZ, RN M. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational RELATING PLACENTAL HORMONES AND INSULIN RESISTANCE OF. *Am Diabetes Assoc*. 2007;30(2):S112-119. doi:10.2337/dc07-s202
101. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem*. 2002;277(2):1531-1537. doi:10.1074/jbc.M101521200
102. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage: Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9850-9855. doi:10.1074/jbc.M210811200
103. Curat CA, Miranville A, Sengene C, et al. Curat 2004, Diabetes. Monocitos pl a macróf TA.pdf. 2004;53(May).
104. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes*. 1992;41(4):465-475. doi:10.2337/diab.41.4.465
105. Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, Raptis SA. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/487081
106. Tsiotra PC, Halvatsiotis P, Patsouras K, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2018;101:157-166. doi:10.1016/J.PEPTIDES.2018.01.005
107. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cint S. White, brown and pink adipocytes: The extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5). doi:10.1530/EJE-13-0945
108. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017;542(7642):450-455. doi:10.1038/nature21365
109. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(7):348-355. doi:10.1016/j.tem.2014.03.009
110. Halberg N, Wernstedt-asterholm I, Scherer PE. The Adipocyte as an

Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):753-768.
doi:10.1016/j.ecl.2008.07.002

111. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the Adipocyte, Free Fatty Acids, and Ectopic Fat in Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus: Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Agonists Provide a Rational Therapeutic Approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):463-478.
doi:10.1210/jc.2003-030723
112. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(9):1-11. doi:10.1111/eci.12997
113. Ali Khan A, Hansson J, Weber P, et al. Comparative secretome analyses of primary murine white and brown adipocytes reveal novel adipokines. *Mol Cell Proteomics.* 2018;17(12):2358-2370. doi:10.1074/mcp.RA118.000704
114. Ràfols ME. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol y Nutr.* 201AD;61(2):100-112.
115. Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10585-10593.
doi:10.1074/jbc.272.16.10585
116. Frieler RA, Ramnarayanan S, Mortensen RM. Nuclear receptor control of opposing macrophage phenotypes in cardiovascular disease. *Front Biosci.* 2012;17(5):1917-1930. doi:10.2741/4028
117. Esposito K, Marfella R, Giugliano D. Plasma Interleukin-18 Concentrations Are Elevated in Type 2 Diabetes [1]. *Diabetes Care.* 2004;27(1):272.
doi:10.2337/diacare.27.1.272
118. Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia.* Published online 2001:164_172.
https://www.researchgate.net/profile/Alexandra_Kautzky-Willer/publication/12061776_Elevated_plasma_leptin_in_gestational_diabetes/links/02e7e51d1a31613799000000.pdf
119. Kafalidis G, Boutsikou T, Briana DD, et al. Adipokines vaspin and omentin-1 are up-regulated in large for gestational age infants at term. *Cytokine.* 2013;62(1):70-74. doi:10.1016/J.CYTO.2013.02.016
120. Tumurbaatar B, Poole AT, Olson G, et al. Adipose Tissue Insulin Resistance in Gestational Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017;15(2):86-92.
doi:10.1089/met.2016.0124
121. Martínez SM, Olivares ET, Loya VC, Morán MR, Romero FG, Carrillo ML. Composición corporal en mujeres con diabetes mellitus gestacional. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77(6):270-276.
122. Liu Y, Liu J, Gao Y, et al. The body composition in early pregnancy is associated with the risk of development of gestational diabetes mellitus late

- during the second trimester. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:2367-2374. doi:10.2147/DMSO.S245155
123. Rojas-Rodriguez R, Lifshitz LM, Bellve KD, et al. Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2015;58(9):2106-2114. doi:10.1007/s00125-015-3662-0
 124. Svensson H, Wetterling L, Andersson-Hall U, et al. Adipose tissue and body composition in women six years after gestational diabetes: factors associated with development of type 2 diabetes. *Adipocyte.* 2018;7(4):229-237. doi:10.1080/21623945.2018.1521230
 125. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* 2009;8(4):339-348. doi:10.1016/j.arr.2009.06.001
 126. Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, Kirkland JL. Physiological aging: Links among adipose tissue dysfunction, diabetes, and frailty. *Physiology.* 2017;32(1):9-19. doi:10.1152/physiol.00012.2016
 127. Blancas-Flores G, Almanza-Pérez JC, López-Roa RI, Alarcón-Aguilar FJ, García-Macedo R, Cruz M. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol méd Hosp Infant Méx.* 2010;67(2):88-97.
 128. Batista CMDS, Yang R, Lee M, et al. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes.* 2007;56(June):1655-1661. doi:10.2337/db06-1506.AFDS
 129. Hsueh W-C, Mitchell BD, Aburomia R, et al. Diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes Care.* 2000;23(5):595-601.
 130. Wolford JK, Bogardus C, Ossowski V, Prochazka M. Molecular characterization of the human PEA15 gene on 1q21-q22 and association with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Gene.* 2000;241(1):143-148. doi:10.1016/S0378-1119(99)00455-2
 131. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin , a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Schäffler, A, Neumeier, M, Herfarth, H, Fürst, A, Schölmerich, J, Büchler, C (2005) Genomic Struct Hum omentin, a new adipocytokine expressed omental adipose tissue Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expression,.* 2005;1732(1-3):96-102. doi:10.1016/j.bbaexp.2005.11.005
 132. Kyte J, Doolittle RF, Diego S, Jolla L. A Simple Method for Displaying the Hydrophobic Character of a Protein. *J Mol Biol ogy.* 1982;157(1):105-132. doi:10.1016/0022-2836(82)90515-0
 133. Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the Novel Gene Intelectin , Which Is Expressed in Intestinal Paneth Cells in Mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;762(3):759-762. doi:10.1006/bbrc.1998.9513

134. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, et al. Human Intelectin Is a Novel Soluble Lectin That Recognizes Galactofuranose in Carbohydrate Chains of Bacterial Cell Wall *. 2001;276(26):23456-23463. doi:10.1074/jbc.M103162200
135. Wesener DA, Wangkanont K, McBride R, et al. Recognition of microbial glycans by human intelectin-1. *Nat Struct & Mol Biol.* 2015;(July):1-11. doi:10.1038/nsmb.3053
136. Tsuji S, Yamashita M, Shinohara T, et al. Differential structure and activity between human and mouse intelectin-1 : Human intelectin-1 is a disulfide-linked trimer , whereas mouse homologue is a monomer. *Biol Chem.* 2001;17(10):1045-1051. doi:10.1093/gob/cwm075
137. Wangkanont K, Wesener DA, Vidani JA, Kiessling LL, Forest KT. Structures of Xenopus Embryonic Epidermal Lectin Reveal a Conserved Mechanism of Microbial Glycan Recognition *. *Biol Chem.* 2016;291(11):5596-5610. doi:10.1074/jbc.M115.709212
138. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2006;290(6):1253-1261. doi:10.1152/ajpendo.00572.2004
139. Uemura Y, Shibata R, Kanemura N, et al. Adipose-derived protein omentin prevents neointimal formation after arterial injury. *TheFASEBJournal.* 2014;29(1):258114-258129. doi:10.1096/fj.14-258129
140. Saddic LA, Nicoloso SM, Gupta OT, et al. Joint analysis of left ventricular expression and circulating plasma levels of Omentin after myocardial ischemia. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):1-11. doi:10.1186/s12933-017-0567-x
141. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue : comparison to omentin in subcutaneous , internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. Published online 2008:810-815. doi:10.1038/sj.ijo.0803790
142. Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, Kucuk SH, Kutanis EE, Yigit O. Serum omentin-1 levels in obese children. *Senay Zengi, Oguzhan Zengi.* Published online 2019:1-5. doi:org/10.1515/jpem-2018-0231
143. Xu T, Li Y, Su Y, Zuo P, Gao Z, Ke K. Serum omentin-1 and risk of one-year mortality in patients with ischemic stroke. *Clin Chim Acta.* Published online 2020:03-07. doi:10.1016/j.cca.2020.03.007
144. Luque-ramı M, Montes-nieto R, Ferna E. Sexual dimorphism in adipose tissue function as evidenced by circulating adipokine concentrations in the fasting state and after an oral glucose challenge. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1908-1918. doi:10.1093/humrep/det097
145. Blouin K, Boivin A. Androgens and body fat distribution &. *J Steroid Biochem*

Mol Biol. 2008;108(5):272-280. doi:10.1016/j.jsbmb.2007.09.001

146. Tekce H, Tekce BK, Aktas G, Alcelik A, Sengul E, Education D. Serum Omentin-1 Levels in Diabetic and Nondiabetic Patients with Chronic Kidney Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,. 2014;122(8):451-456. doi:10.1055/s-0034-1375674
147. Periyasamy G, Sabeenakumari M, Parameswaran S, Bobby Z. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews Role of omentin 1 and IL-6 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Published online 2017:8-11. doi:10.1016/j.dsx.2017.08.005
148. Nurten E, Vogel M, Michael Kapellen T, et al. Omentin-1 and NAMPT serum concentrations are higher and CK-18 levels are lower in children and adolescents with type 1 diabetes when compared to healthy age, sex and BMI matched controls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(9):959-969. doi:10.1515/jpem-2018-0353
149. Wang XH, Dou LZ, Gu C, Wang XQ. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(1):55-62. doi:10.1016/S1995-7645(13)60192-3
150. Rao S, Hu Y, Xie P, et al. Omentin-1 prevents in inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines. *Bone Res*. 2018;1(June 2017):1-12. doi:10.1038/s41413-018-0012-0
151. Doğan ŞB, Dede FÖ, Ballı U, Sertoğlu E. Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Oral Sci*. 2016;58(3):379-389. doi:10.2334/josnusd.15-0731
152. Chen Y, Liu F, Han F, et al. Omentin-1 is associated with atrial fibrillation in patients with cardiac valve disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1-12. doi:10.1186/s12872-020-01478-1
153. Zhou JP, Tong XY, Zhu LP, et al. Plasma omentin-1 level as a predictor of good coronary collateral circulation. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(9):940-948. doi:10.5551/jat.37440
154. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin . Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):60. doi:10.1186/1471-2350-12-60
155. Oświecimska J, Suwała A, Świetochońska E, et al. Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity. *Physiol Res*. 2015;64(5):701-709. doi:10.33549/physiolres.932841
156. Aminilari Z, Fararouei M, Amanat S, Sinaei E, Dianatinasab S, Aminilari M. The Effect of 12 Weeks Aerobic , Resistance , and Combined Exercises on

- Omentin-1 Levels and Insulin Resistance among Type 2 Diabetic Middle-Aged Women. *Diabetes Metab J*. 2017;41(1):205-212. doi:<https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.3.205>
157. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-1661. doi:10.2337/db06-1506
 158. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):3-6. doi:10.1210/jc.2012-3673
 159. Biscetti F, Nardella E, Bonadia N, et al. Association between plasma omentin - 1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:1-7. doi:10.1186/s12933-019-0880-7
 160. Polkowska A, Szczepaniak I, Bossowski A. Assessment of Serum Concentrations of Ghrelin, Obestatin, Omentin-1, and Apelin in Children with Type 1 Diabetes. *Biomed Res Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/8379294
 161. Šenolt L, Polanská M, Filková M, et al. Vaspin and omentin: New adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1410-1411. doi:10.1136/ard.2009.119735
 162. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M, Elisa O-. Omentin-1 Is Decreased in Maternal Plasma , Placenta and Adipose Tissue of Women with Pre-Existing Obesity. *Ginekologia*. 2012;7(8):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0042943
 163. Yang, Rong Ze, Mi Jeong Lee HH, Hansen BC, Shuldiner AR. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue : possible role in modulating insulin action. *ResearchGate*. 2003;290(June):1253-1261. doi:10.1152/ajpendo.00572.2004
 164. Yang R, Lee M, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue : possible role in modulating insulin action. 2006;21201:1253-1261. doi:10.1152/ajpendo.00572.2004.
 165. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin : A Novel Link Between. *TCM*. 2010;20(5):143-148. doi:10.1016/j.tcm.2010.12.002
 166. Franik G, Sadlocha M, Madej P, et al. Circulating omentin-1 levels and inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2020;91(6):308-312. doi:10.5603/GP.2020.0057
 167. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2010;59(12):3023-3031. doi:10.2337/db10-0124
 168. Liu F, Fang S, Liu X, et al. Omentin-1 protects against high glucose-induced endothelial dysfunction via the AMPK/PPAR δ signaling pathway. *Biochem*

Pharmacol. 2020;174(January). doi:10.1016/j.bcp.2020.113830

169. Hernández-díaz A, Arana-martínez JC, Carbó R. Omentina : papel en la resistencia a la insulina , inflamación y protección cardiovascular. 2016;86(3).
170. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr Physiol.* 2017;7(3):765-781. doi:10.1002/cphy.c160043
171. Pan BL, Ma RM. Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016;36(9):1231-1236.
172. Abell SK, Harrison CL, Hiam D, Stepto NK, Courten B De, Teede HJ. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(December 2016):1-7. doi:10.1002/dmrr.2926
173. Mierzyński R, Dłuski D, Nowakowski Ł, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adiponectin and omentin levels as predictive biomarkers of preterm birth in patients with gestational diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/7154216
174. Souvannavong-Vilivong X, Sitticharoon C, Klinjampa R, et al. Placental expressions and serum levels of adiponectin, visfatin, and omentin in GDM. *Acta Diabetol.* 2019;56(10):1121-1131. doi:10.1007/s00592-019-01355-0
175. Parra I, Jonguitud V. La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados. *Rev Mex Patol Clin.* 2007;54(3):112-115.
176. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
177. Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Farklı kriterlere göre gestasyonel diyabet prevalansı. *Turk Jinekoloji ve Obstet Dern Derg.* 2017;14(1):18-22. doi:10.4274/tjod.38802
178. Farrar Di, Simmonds M, Bryant M, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. *PLoS One.* 2017;12(4). doi:10.1371/journal.pone.0175288
179. Hill B, McPhie S, Skouteris H. The Role of Parity in Gestational Weight Gain and Postpartum Weight Retention. *Women's Heal Issues.* 2016;26(1):123-129. doi:10.1016/j.whi.2015.09.012
180. Deputy NP, Sharma AJ, Kim SY, Hinkle SN. Centers for disease control and

prevalence and characteristics associated with gestational weight gain adequacy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):773-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000739

181. Begum F, Colman I, McCargar LJ, Bell RC, on behalf of the Alberta Pregnancy Outcomes. Gestational Weight Gain and Early Postpartum Weight Retention in a Prospective Cohort of Alberta Women. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2012;34(7):637-647. doi:10.1016/S1701-2163(16)35316-6
182. A T Bianco , S W Smilen, Y Davis, S Lopez, R Lapinski CJL. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol Gynecol.* 1998;91(1):97-102. doi:10.1016/s0029-7844(97)00578-4
183. Kathleen M Rasmussen ALY. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* NBK32813 ed.; 2009. doi:10.17226/12584
184. Krzysztof L, Iwona N, Andrzej L, et al. Positive correlation between serum omentin and thrombospondin-1 in gestational diabetes despite lack of correlation with insulin resistance indices. *Ginekologia.* 2010;81(12):907-912.
185. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(2):131-137. doi:10.1016/j.diabres.2003.07.004
186. Košir Pogačnik R, Trojner Bregar A, Lučovnik M, et al. The effect of interaction between parity, gestational diabetes, and pregravid obesity on the incidence of preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(6):931-934. doi:10.1080/14767058.2018.1509311
187. Komosinska-vassev K, Olczyk P, Derkacz A, Telega A, Olczyk K. Circulating C1q / TNF-Related Protein 3 , Omentin-1 and NGAL in Obese Patients with Type 2 Diabetes During Insulin Therapy. :1-12.
188. Tahmasebpour N, Feizi MAH, Ziamajidi N, et al. Association of omentin-1 with oxidative stress and clinical significances in patients with breast cancer. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(1):106-113. doi:10.15171/apb.2020.013
189. Radzis B, Mierzy N, Dominik DB, Nowakowski A. Adiponectin and Omentin Levels as Predictive Biomarkers of Preterm Birth in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. 2018;2018. doi:10.1155/2018/7154216
190. Rathwa N, Patel R, Pramanik Palit S, et al. Circulatory Omentin-1 levels but not genetic variants influence the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Cytokine.* 2019;119(March):144-151. doi:10.1016/j.cyto.2019.03.011
191. Hamdy N, Adly N, Ramadan N, Elisha S, Abd N. Journal of Clinical & Translational Endocrinology Serum omentin-1 levels in type 2 diabetic obese women in relation to glycemic control , insulin resistance and metabolic parameters. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;13(May):14-19.

doi:10.1016/j.jcte.2018.05.003

192. Franz M, Polterauer M, Springer S, et al. Maternal and neonatal omentin - 1 levels in gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;(0123456789). doi:10.1007/s00404-018-4652-5
193. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
194. Netea MG, Hancu N, Blok WL, et al. Interleukin 1 β , tumour necrosis factor- α and interleukin 1 receptor antagonist in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus: Comparison to long-standing diabetes and healthy individuals. *Cytokine*. 1997;9(4):284-287. doi:10.1006/cyto.1996.0165
195. Z. Janicsek, E. Szabó, T. Tünczer, V. Ferencz ÁGT. Serum interleukin-1-receptor antagonist levels in women with prior gestational diabetes mellitus and in control women. *Cient Res Fund*. 2007;68575:1275-1283.
196. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res*. 2019;42(5):383-392. doi:10.1007/s12272-019-01138-9
197. Katra P, Dereke J, Nilsson C, Hillman M. Plasma levels of the interleukin-1-receptor antagonist are lower in women with gestational diabetes mellitus and are particularly associated with postpartum development of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2016;11(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0155701
198. Kang J, Liu CH, Lee CN, et al. Novel interleukin-10 gene polymorphism is linked to gestational diabetes in taiwanese population. *Front Genet*. 2019;10(FEB):1-9. doi:10.3389/fgene.2019.00089
199. Kuzmicki M, Telejko B, Zonenberg A, et al. Circulating Pro- and anti-inflammatory cytokines in polish women with gestational diabetes. *Horm Metab Res*. 2008;40(8):556-560. doi:10.1055/s-2008-1073166
200. Pantham P, Aye ILMH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(7):709-715. doi:10.1016/j.placenta.2015.04.006
201. Li YX, Long DL, Liu J, et al. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22152. doi:10.1097/MD.00000000000022152
202. Borén J, Taskinen MR, Olofsson SO, Levin M. Ectopic lipid storage and insulin resistance: A harmful relationship. *J Intern Med*. 2013;274(1):25-40. doi:10.1111/joim.12071
203. Al-Badri MR, Zantout MS, Azar ST. The role of adipokines in gestational

- diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(3):103-108.
doi:10.1177/2042018815577039
204. Lappas M. Molecular and Cellular Endocrinology Activation of inflammasomes in adipose tissue of women with gestational diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(1):74-83. doi:10.1016/j.mce.2013.09.011
205. Kleiblova P, Dostalova I, Bartlova M, et al. Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1):150-156.
doi:10.1016/j.mce.2009.08.002
206. Cinkajzlová A, Anderlová K, Šimják P, et al. Subclinical Inflammation and Adipose Tissue Lymphocytes in Pregnant Females with Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):1-11.
doi:10.1210/clinem/dgaa528
207. Seck A, Hichami A, Doucouré S, et al. Th1/Th2 dichotomy in obese women with gestational diabetes and their macrosomic babies. *J Diabetes Res.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/8474617
208. Xie BG, Jin S, Zhu WJ. Expression of toll-like receptor 4 in maternal monocytes of patients with gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2013;7(1):236-240. doi:10.3892/etm.2013.1360
209. Feng H, Su R, Song Y, et al. Positive correlation between enhanced expression of TLR4/MyD88/NF- κ B with insulin resistance in placentae of Gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2016;11(6):1-15.
doi:10.1371/journal.pone.0157185
210. Kuzmicki M, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. The expression of genes involved in NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):419-427.
doi:10.1530/EJE-12-0654
211. Barnes PJ, Karin M. Nuclear Factor- κ B — A Pivotal Transcription Factor in Chronic Inflammatory Diseases. *N Engl J Med.* 1997;336(15):1066-1071.
doi:10.1056/nejm199704103361506
212. A DC. impact of basic research on tomorrow ' s Proinflammatory Cytokines *. *Chest.* 2000;118(2):503-508. doi:10.1378/chest.118.2.503