



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Implicació de les adipoquines al desenvolupament de la Diabetis Mellitus Gestacional

Sebastiana Barceló Monserrat

**Grau de Bioquímica**

Any acadèmic 2014-15

DNI de l'alumne: 41572152C

Treball tutelat per Magdalena Gianotti Bauzá  
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

*DIABETES MELLITUS GESTACIONAL, ADIPOQUINES, ADIPONECTINA I LEPTINA*



## ABSTRACT

*Pregnancy is a progressively hyperglycemic period, accompanied by increasing insulin resistance as from midgestation, with the hyperglycemia serving an important role in the development and nutrition of the fetus by providing it with adequate levels of glucose.*

*Two metabolic disorders, insulin resistance and  $\beta$  cells dysfunction, are currently linked to the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM) although the cellular mechanisms involved in the development of GDM are not completely understood.*

*Hormones produced by the placenta and increased maternal fat mass have been reported to play a major role in GDM. In this context, the gaps in the mechanisms underlying glucose metabolism in pregnancy states have initiated research efforts to uncover other potential mediators of insulin resistance: the adipokines. These are a group of substances, knowledge about these is continuously expanding that are produced mainly by adipose tissue. There are also other tissues that produced them, for example placenta, breast epithelium and ovaries. Adipokine group includes leptin, adiponectin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), retinol-binding protein-4 (RBP-4), visfatin, resistin, apelin, vaspin and others. These molecules are involved in various physiological processes including atherosclerosis, lipid metabolism, blood pressure regulation, angiogenesis and insulin sensitivity, while they also influence immunity and inflammation. Their levels in pathologic states increased, with the exception of adiponectin that shows decreased levels.*

*The aim of this study is to review the implications of various adipokines in the pathophysiology of GDM.*

## RESUM

El procés de gestació es un estat hiperglucèmic, el qual s'acompanya per un increment de la resistència a la insulina a partir de la meitat de l'embaràs. En aquest context, la glucosa juga un paper fonamental, sent el principal combustible metabòlic per el correcte desenvolupament fetal. Dos trastorns metabòlics, la resistència a la insulina i la disfunció de les cèl·lules  $\beta$ , estan actualment vinculats a la patogènesi de la diabetis mellitus gestacional (DMG), encara que els mecanismes cel·lulars implicats en el desenvolupament d'aquest trastorn no estan completament dilucidats. Un conjunt d'hormones produïdes per la placenta i un increment de l'adipositat materna es proposen com a elements amb una funció important en aquesta alteració metabòlica. Amb això, les deficiències en els mecanismes subjacents del metabolisme de la glucosa durant el procés de gestació han iniciat esforços d'investigació per tal de descobrir altres mediadors potencials de resistència a la insulina, com són les adipoquines. Aquestes són un grup de substàncies, el coneixement sobre les quals està en contínua expansió i són principalment produïdes pel teixit adipós, encara que altres teixits com ara la placenta, l'epiteli mamari i els ovaris també poden produir-les. Aquest grup d'adipoquines inclou principalment: la leptina, l'adiponectina, el factor de necrosi tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la proteïna d'unió a retinol-4 (RBP-4), la visfatina, la resistina, l'apelina, la vaspina i d'altres. Aquestes molècules estan implicades en una àmplia gamma de processos fisiològics, incloent l'aterosclerosi, el metabolisme dels lípids, la regulació de la pressió arterial, l'angiogènesi i la sensibilitat a la insulina; així com també tenen influència en la immunitat i la inflamació. Els seus nivells en estats patològics pareixen incrementar, amb excepció de l'adiponectina, que mostra una disminució dels seus nivells.

L'objectiu d'aquest estudi és revisar les implicacions de diverses adipoquines en la fisiopatologia de la DMG.

# ÍNDEX

1. OBJECTIU.....	Pàg.5
2. INTRODUCCIÓ	
2.1. EMBARÀS.....	Pàg.5
2.2. DIABETIS MELLITUS GESTACIONAL.....	Pàg.7
2.3. ADIPOQUINES.....	Pàg.9
3. MATERIALS I MÈTODES.....	Pàg.15
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	
4.1. LEPTINA.....	Pàg.18
4.2. ADIPONECTINA.....	Pàg.22
4.3. ALTRES ADIPOQUINES IMPLICADES.....	Pàg.25
5. CONCLUSIONS.....	Pàg.27
6. BIBLIOGRAFIA.....	Pàg.28

## 1. OBJECTIU

L'objectiu del present treball és la realització d'una revisió bibliogràfica del paper de les adipoquines i la seva relació amb la Diabetis Mellitus Gestacional (DMG), utilitzant per això, articles científics publicats fins al moment en revistes científiques de reconegut prestigi a nivell internacional indexades en el *Science Citation Index (SCI)*.

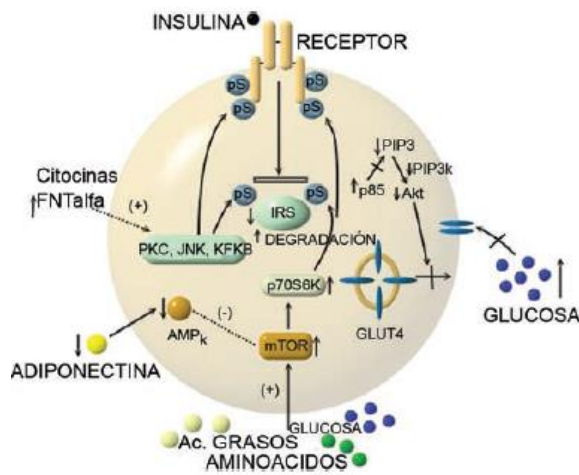
## 2. INTRODUCCIÓ

### 2.1 EMBARÀS

L'embaràs es caracteritza per una sèrie de canvis a nivell endocrí, metabòlic i vascular. Durant el procés de gestació es produeixen canvis importants en el metabolisme matern, de manera que s'afavoreix una reserva nutricional a l'inici de l'embaràs per tal de satisfer l'increment de demandes materno-fetals de les etapes més avançades de l'embaràs i lactància. El procés de gestació normal es caracteritza per ser un estat "diabetogènic", a causa de l'augment progressiu dels nivells de glucosa postprandials i la resistència a la insulina, especialment en les etapes tardanes de l'embaràs. Durant els primers mesos, l'embarassada presentarà un estat anabòlic, el qual es caracteritza per l'emmagatzematge de greix matern, la disminució en la concentració d'àcids grassos lliures i una significativa disminució de les necessitats d'insulina. Aquest descens està relacionat amb un increment de la sensibilitat a la insulina a nivell dels teixits diana. No obstant això, ja a finals del primer trimestre es mostra una significativa i progressiva alteració en tots els aspectes del metabolisme de la glucosa [1]. En aquest context, es important destacar que la glucosa és el principal combustible consumit per la placenta i el fetus, per la qual cosa el manteniment d'alts nivells circulants d'aquest nutrient a la mare, assegura el correcte funcionament de la placenta i el desenvolupament fetal.

A l'embaràs normal hi ha una resistència insulínica, la qual es contraresta en condicions normals augmentant la secreció d'insulina. Es redueix fins a un 40% el transport de glucosa mediat per insulina en els teixits perifèrics. Quan aquesta hormona s'uneix al seu receptor, s'activa la proteïna quinasa acoblada a la subunitat  $\beta$  del mateix. Posteriorment s'activa el substrat del receptor de la insulina 1 (IRS-1), la qual cosa condueix a l'activació de la via PI3K, que al final permet la mobilització dels transportadors de glucosa (GLUT-4) cap a la membrana cel·lular. En darrer terme, té lloc l'entrada de la glucosa a la cèl·lula per al seu metabolisme. Les tirosin-fosfatases són enzims que degraden l'IRS-I. Quan la fosforilació es dona en residus de serina treonina (Ser/Thr), disminueix la senyalització insulínica. De la mateixa manera que al múscul esquelètic, el GLUT-4 està disminuït en el teixit adipós en dones embarassades. A més,

està alterada la translocació d'aquests transportadors. L'excés de citoquines i nutrients, així una baixa concentració d'adiponectina (veure a continuació) modifiquen la formació de factors de transcripció i alteren la fosforilació del receptor de la insulina i IRS-1, que són ràpidament degradats. Al final, disminueix la mobilització de GLUT4 a la membrana (**Fig. 1**) [2].



**Fig. 1.** Disminució de la mobilització de GLUT4 en la membrana plasmàtica. Extret de: García, 2008 [2].

L'embaràs comporta la producció i secreció de moltes hormones necessàries per un desenvolupament efectiu, dins de les quals, diverses tenen com acció general i indirecta el funcionament com antagonistes insulínics. Per tant, d'entre les causes que afavoreixen aquest estat insulinoresistent és important destacar el lactògen placentari, sintetitzat per les cèl·lules del sincitiotrofoblast (capa externa del trofoblast). Aquesta hormona es detecta per primera vegada a les cinc setmanes de gestació i continua incrementant els seus nivells a mesura que avança l'embaràs, mantenint una relació constant entre el nivell de l'hormona i el pes placentari, obtenint així les concentracions més altes en el tercer trimestre. Aquesta hormona antagonitza l'acció de la insulina, induint intolerància materna a la glucosa, lipòlisi i proteòlisi. Altres hormones importants a destacar són el cortisol, caracteritzat per la seva potent acció antiinsulínica i incrementant el metabolisme dels hidrats de carboni; la prolactina, que afavoreix la disminució de la secreció insulínica; els estrògens, que tenen una acció competidora amb la insulina; la progesterona i les insulinas placentàries. També, com s'ha esmentat amb anterioritat, es plantegen els canvis metabòlics materns derivats de l'embaràs, tals com ara: per acció de la major producció d'insulina, els illots pancreàtics sofreixen hiperplàsia i com a conseqüència s'hipertrofen, davant una ingesta en estat normal; però en algunes dones, la reserva pancreàtica de cèl·lules  $\beta$  pels tal de mantenir els requeriments durant aquest procés de gestació no es suficient, la qual cosa es tradueix en una ineficàcia en la secreció insulínica. La producció de glucosa hepàtica en dejú incrementa en un 30% a mesura que avança l'embaràs. Per altra banda, el teixit adipós també presenta un increment

important (tant en dones que sobrepassen els valors normals de guany de pes o en les que ja comptaven amb un índex de massa corporal (IMC) major o igual a 30), la qual cosa es tradueix en un augment en les demandes d'insulina. A nivell de les cèl·lules dels teixits diana (musclesquelètiques i hepàtiques, principalment), s'han descrit defectes post-receptor en la cascada de senyalització de la insulina, cosa que afavoreix la resistència a la insulina. Per tant, lligat a això últim i com s'ha dit abans, en l'embaràs normal hi ha una resistència insulínica, la qual es contraresta, en condicions normals, augmentant la secreció d'insulina; però quan això no passa i no es pot vèncer aquest estat insulinoresistent, apareix la DMG [2]. Per tant, aquest trastorn es desenvolupa quan les cèl·lules  $\beta$  del pàncrees de les dones embarassades no poden augmentar la secreció d'insulina de manera suficient per a compensar el descens de la sensibilitat a la insulina dels teixits perifèrics [3].

## 2.2 DIABETIS MELLITUS GESTACIONAL

La **DMG** representa un grup heterogeni de trastorns metabòlics que resulten en diferents graus d'hiperglucèmia materna i risc associat a l'embaràs. La freqüència d'aquest trastorn s'està incrementant a nivell mundial i pot encara incrementar-se més degut a la possibilitat de que s'adoptin criteris de diagnòstic menys estrictes. Aquest trastorn es defineix com una intolerància als carbohidrats de severitat variable, sent el trastorn metabòlic més freqüent en l'embaràs, que afecta a l'1-14% de tots els embarassos, segons el grup ètnic / racial i la prova de diagnòstic emprada. A pesar que la majoria de les dones amb aquesta patologia tornen a una tolerància normal a la glucosa després del part, presenten un major risc de desenvolupar diabetis mellitus, principalment, de tipus 2 (DMT2), així com també alteracions a nivell cardiovascular [4]. La DMG comparteix moltes de les característiques de la DMT2, incloent la intolerància a la glucosa i la resistència a la insulina, com als dos eixos principals. La resistència a la insulina és causada per la incapacitat dels teixits per a respondre a la insulina, juntament amb la secreció deficient d'insulina per les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques. És interessant analitzar la contribució dels processos inflamatoris, ja que s'ha observat que l'activació a llarg termini de la resposta inflamatòria és un factor de risc per a la DMT2 i les malalties cardiovasculars. A més, l'obesitat té un paper en el desenvolupament tant de DMT2 i DMG, a través de l'activació de la inflamació crònica subclínica i la desregulació de la síntesis i secreció d'adipoquines. Les dones obesas embarassades tenen un major risc de desenvolupament de DMG en comparació amb dones embarassades amb pes normal [5]. Els nivells elevats d'agents inflamatoris durant i després de l'embaràs s'han posat de manifest en pacients amb DMG; mentre que l'increment de greix corporal s'ha associat fortament amb la inflamació i necrosi dels adipòcits, hipòxia i l'alliberament de citoquines, cosa que causa una infiltració dels macròfags al teixit adipós.

Aquests, segreguen citoquines que activen la posterior secreció d'agents de mediació de la inflamació: IL-6 i proteïna C-reactiva (PCR). Fonamentalment, s'ha observat d'un increment de l'adipositat materna i la presència d'hormones produïdes per la placenta per jugar un paper important en la DMG [6].

Les alteracions hormonals i metabòliques maternes associades a la DMG modifiquen el medi de l'úter, cosa que condueix a un patró anormal de creixement fetal. Es per això, que es diu que d'entre els efectes adversos d'aquesta patologia, la macrosomia, n'és un d'ells. Tots els nutrients que el fetus rep vénen directament de la sang de la mare, i si aquesta té massa glucosa, el pàncrees del fetus percep els nivells alts de glucosa i produeix més insulina en un esforç per utilitzar aquesta glucosa [7]. La combinació dels nivells alts de glucosa de la mare i dels nivells alts d'insulina en el fetus dona com a resultat la formació de grans dipòsits de greix, la qual cosa causa el creixement excessiu del fetus. De la mateixa manera, els nadons tenen un alt risc de desenvolupar obesitat, intolerància a la glucosa i DM2 en l'edat adulta, així com també hipoglucèmia neonatal. En cas que la diabetis sigui més greu, poden aparèixer problemes renals i vasculars, retard en el creixement, baix pes al néixer i alt risc de malformacions congènites. La freqüència d'aquestes malformacions és de 4 a 6 vegades major que en la població general i es classifiquen depenent de la zona d'afectació. Poden afectar al desenvolupament del sistema nerviós central (SNC) (defectes del tub neural) i esquelètic, cardiovascular, renal i gastrointestinal. Els factors influents en l'aparició d'aquestes malformacions són la hiperglucèmia, l'increment en la concentració de triacilglicèrids i els anticossos antiinsulínics [8].

En condicions ideals, l'èxit del maneig de la DMG inclou un pla de nutrició i exercici, monitorització dels nivells de glucosa, examen de cetones en orina i esquemes d'aplicació d'insulina en cas que no s'assoleixin les fites amb les mesures no farmacològiques. Fins ara, la insulina és l'únic recurs farmacològic autoritzat en el control de la glucèmia durant l'embaràs. L'aplicació d'aquesta es basa en les xifres de glucèmia materna i en les característiques del creixement fetal. L'Associació Americana de Diabetis (ADA) i el Col·legi Americà de Ginecologia i Obstetrícia (ACOG), van establir conjuntament el test de tolerància a la glucosa amb l'administració de 100 grams d'aquesta per via oral (v.o), com el mitjà més sensible i específic per diagnosticar-la [9].

D'acord amb les recomanacions de l'ADA, en la primera consulta prenatal s'ha de valorar a la pacient per tal d'investigar factors de risc de DMG , incloent els següents (**Taula 1**) [8].



<b>Edat major de 25 anys</b>
Menor de 25 anys i amb sobrepès (20% més del pes ideal o índex de massa corporal >27Kg/m <sup>2</sup> ).
<b>Antecedents familiars de primer grau de diabetis mellitus</b>
Formar part del grup ètnic o racial amb alta prevalença de diabetis (per exemple: Hispano-Americà, Americà Natiu, Asiàtic-Americà o de les Illes del Pacífic).

**Taula 1.** Factors de risc per desenvolupar DMG. Adaptada de: Duarte-Gardea, 2004 [8].

La **Taula 2** mostra els punts de tall reportats per l'ADA en el diagnòstic de DMG mitjançant el test de tolerància a la glucosa [8].

Temps	ADA	
	mg/dl	mmol/l
Dejú	95	5,3
1 Hora	180	10,0
2 Hores	155	8,6
3 Hores	140	7,8

**Taula 2.** Criteris diagnòstics de diabetis gestacional amb càrrega de 100g de glucosa oral. Adaptada de: Duarte-Gardea, 2004 [8].

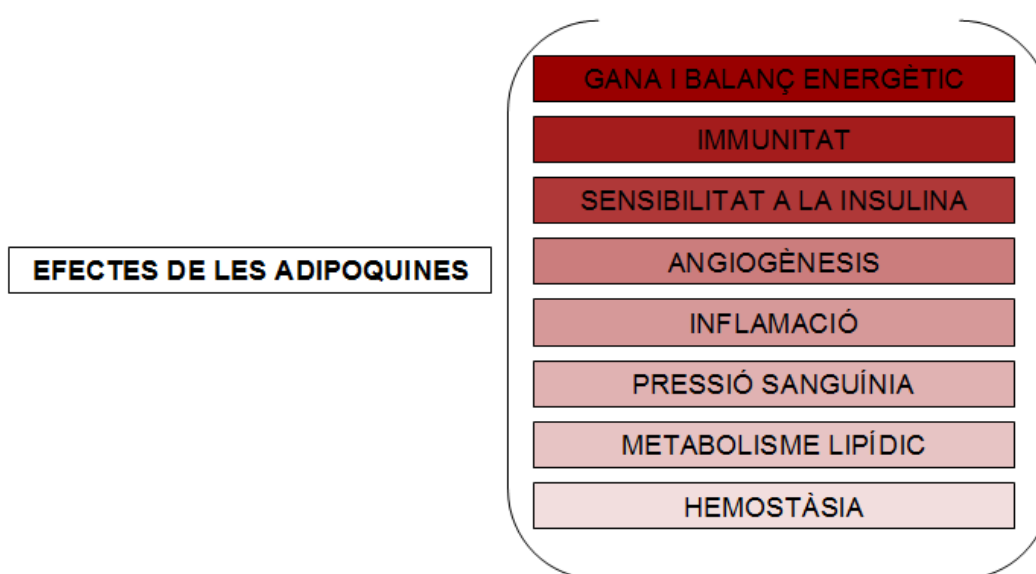
En aquest context i en base a tot el que s'ha explicat, amb la intenció d'esbrinar els elements que participen en el control del metabolisme de la glucosa en el procés de gestació, s'estan realitzant nombrosos esforços per tal de descobrir altres mediadors potencials de la resistència a la insulina, especialment centrats amb les adipoquines.

### 2. 3 ADIPOQUINES

Les adipoquines són un grup de substàncies, el coneixement sobre les quals està en contínua expansió. Són principalment produïdes pel teixit adipós i modulen l'acció de la insulina en diferents teixits. El grup inclou la leptina, l'adiponectina, TNF- $\alpha$ , RBP4, resistina, visfatina, vaspina i apelina, entre d'altres. Aquest grup de substàncies ha atret l'atenció de científics des de 1994, quan es va descobrir la primera adipoquina: la leptina. Durant dècades, el teixit adipós havia estat considerat com un teixit dedicat al magatzem d'energia, defensa mecànica contra les lesions i termorregulador [10]. El descobriment de la leptina i després, l'adiponectina, va ampliar el coneixement sobre la contribució del teixit adipós a l'homeòstasi de tot l'organisme, com un teixit bàsicament endocrí. Tot i que inicialment es van relacionar les adipoquines amb els trastorns alimentaris i la diabetis, estudis posteriors van revelar que

els productes del teixit adipós juguen un paper important en la regulació de la resposta immunitària i els processos inflamatoris sistèmics. Per tant, tenint en compte la seva acció en el procés inflamatori, es poden classificar en factors pro-inflamatoris (leptina, resistina, IL-6, TNF-  $\alpha$ ); o antiinflamatoris (adiponectina, IL-10) [11].

Aquestes molècules estan implicades en una àmplia gamma de processos fisiològics, incloent el metabolisme de lípids, l'aterosclerosi, la regulació de la pressió arterial, la sensibilitat a la insulina, l'angiogènesi, la immunitat i la inflamació (**Fig. 2**). Els seus nivells en estats patològics pareixen augmentar, amb l'excepció de l'adiponectina, que mostra una disminució dels seus nivells. Es diu per tant, que alteracions en l'expressió i secreció d'aquests factors poden estar vinculats a l'aparició de DMG i malalties relacionades [6].

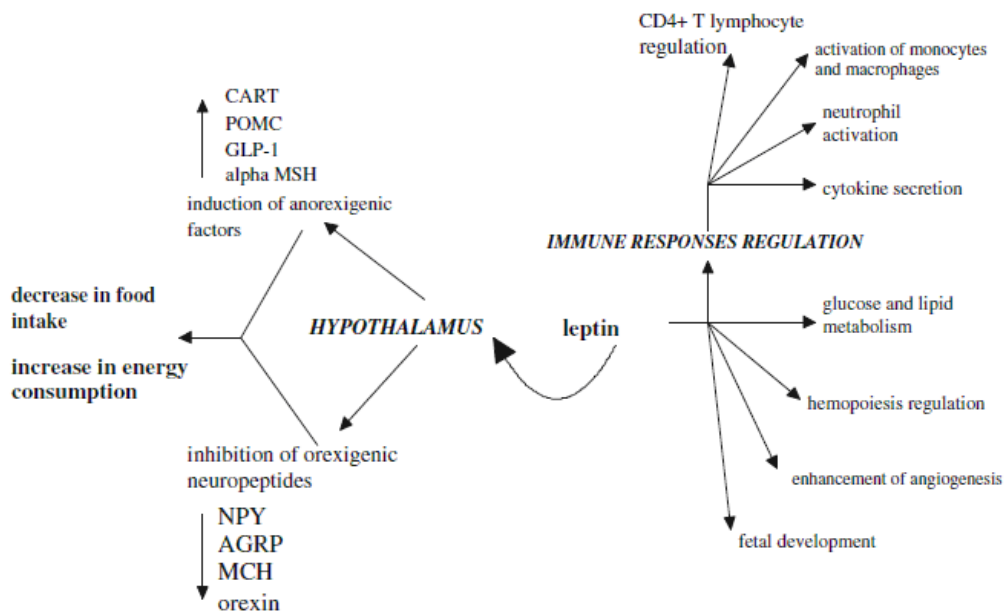


**Fig. 2.** Funcions de les adipoquines. Adaptada de: Trayhurn, 2004 [12].

En el present treball es fa referència principalment a la leptina i l'adiponectina, així com també a altres adipoquines més recentment implicades, tals com resistina, visfatina, RBP4 i vaspina.

En primer lloc, la leptina és una hormona polipeptídica no glicosilada de 16kDa, produïda principalment pel teixit adipós blanc, tot i que la seva presència també pot detectar-se en altres teixits, incloent la placenta, els ovaris, l'epiteli mamari, la medulla òssia i els teixits limfoides. Als éssers humans està codificada pel gen *Lep*. Els nivells circulants de leptina es correlacionen amb l'IMC i el contingut de massa grassa [13]. Un cop aquesta hormona travessa la barrera hematoencefàlica arriba a l'hipotàlem, on actua com a important regulador de la ingesta. De fet, es considera com "l'hormona de la gana". Du a terme la seva acció per mitjà de l'expressió de factors anorexigènics i disminuint la producció hipotalàmica de factors orexigènics. No obstant això, s'ha demostrat la seva influència en un ampli espectre de

funcions biològiques (**Fig. 3**), incloent la regulació de la funció endocrina, la inflamació, la resposta immune, la reproducció i l'angiogènesis. La seva producció depèn dels nivells d'insulina, l'estat d'energia, els nivells d'hormones sexuals i una àmplia gamma de mediadors inflamatoris, tals com IL-1 i TNF- $\alpha$ . El fet que la síntesis i alliberació de la leptina sigui inhibida per testosterona i estimulada per hormones ovàriques, explica el fet que les dones tinguin uns nivells plasmàtics de leptina majors que els homes. S'ha vist també, un increment dels nivells de leptina en plasma durant els processos d'infecció i inflamació, probablement secundari a la major producció del TNF- $\alpha$  i IL-6 [14].

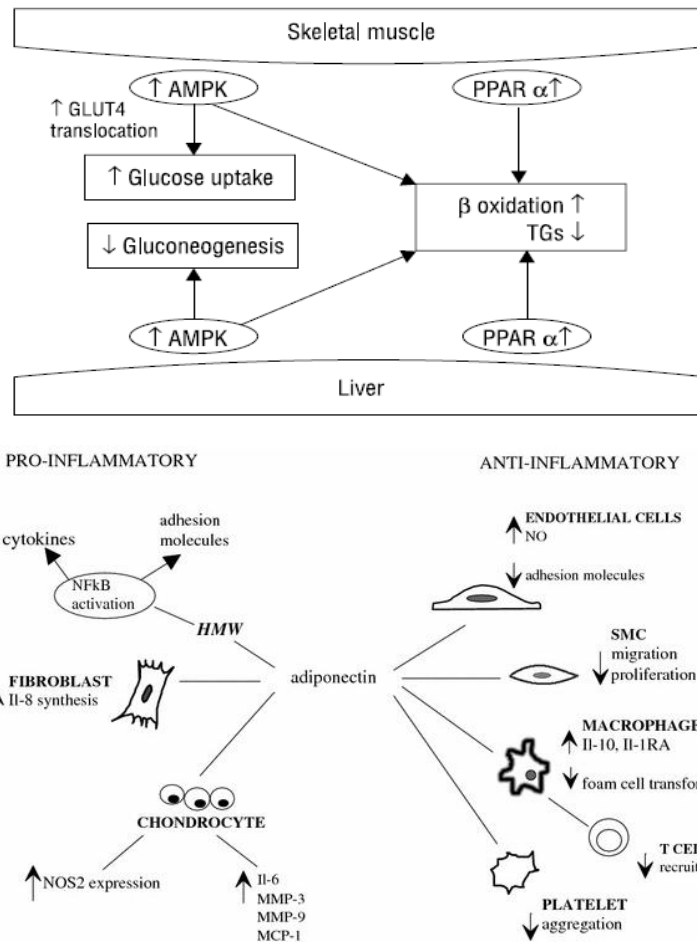


**Fig.3.** Model d'actuació de la leptina i les seves funcions. Extreta de: Krysiak, 2012 [15].

L'adiponectina és una proteïna de 244 aminoàcids, produïda principalment pel teixit adipós blanc. La forma monomèrica de l'adiponectina només es produeix als adipòcits, mentre que els complexos oligomèrics circulen en el plasma com a trímers de baix pes molecular, hexàmers de pes molecular mitjà i multímers d'alt pes molecular [16]. També existeix una forma globular de l'adiponectina, com a conseqüència de l'escissió de l'adiponectina en la seva forma completa per l'elastasa de leucòcits [17]. S'han identificat dos receptors per a l'adiponectina, l'AdipoR1 i AdipoR2, els quals presenten una diferent distribució tissular. L'AdipoR1 s'expressa abundantment al múscul esquelètic, mentre que l'expressió d'AdipoR2 predomina al fetge [18]. Es creu que l'adiponectina és un factor sensibilitzant a la insulina, la qual està implicada en la regulació del metabolisme de la glucosa i dels lípids en teixits sensibles a la insulina, principalment el fetge i el múscul, tant en humans com en animals. En models de ratolins obesos s'ha trobat una correlació entre nivells reduïts d'adiponectina i el desenvolupament de resistència a la insulina. En humans, els nivells d'aquesta hormona es redueixen en presència

de DMT2 [19]. Pel que fa a la implicació de l'adiponectina en el metabolisme dels lípids, s'ha observat que es correlaciona negativament amb els nivells de triacilglicerols (TG) i positivament amb la concentració de colesterol HDL en plasma [20]. Encara que l'acció sensibilitzant a la insulina de l'adiponectina és complexa i, fins a dia d'avui, encara no s'ha descrit completament, es suggereix que depèn dels receptors AdipoR1 i AdipoR2, estimulants l'oxidació d'àcids grassos al múscul i al fetge, l'activació de la captació de glucosa al múscul i la reducció de la gluconeogènesi al fetge a través de la AMPK [21]. A més, l'adiponectina també pot activar el receptor del factor proliferador de peroxisomes (PPAR), la qual cosa condueix a un increment de l'oxidació dels àcids grassos i, posteriorment, la disminució del contingut de TG al fetge i al múscul esquelètic, la qual cosa incrementa la sensibilitat a la insulina [18].

Molts d'estudis proposen que l'adiponectina presenta efectes antiinflamatoris. Inhibeix el TNF- $\alpha$  i IL-6 i, ambdós, suprimeixen la producció d'adiponectina als adipòcits. Existeix per tant, una retroalimentació negativa entre aquesta hormona i les citoquines proinflamatòries. No obstant això, alguns treballs, proposen una acció proinflamatòria de l'adiponectina. S'ha vist una elevada concentració sèrica d'aquesta hormona en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal o diabetis mellitus de tipus 1 (DMT1) [22,23]. També, s'ha assenyalat un paper de l'adiponectina en l'activació del factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades (NF $\kappa$ B). Tant els efectes pro com antiinflamatoris d'aquesta hormona, podrien ser deguts, en part, com a resultat de canvis en la proporció relativa de les seves diferents isoformes (**Fig. 4**) [24].



**Fig. 4.** Efectes de l'adiponectina. Adaptada de: Krysiak, 2012 [15].

Atenent a altres adipoquines més recentment descobertes implicades, la resistina és una molècula de senyalització que s'expressa en monòcits, macròfags i adipòcits [25]. Aquesta està involucrada amb el metabolisme de la glucosa. S'ha observat que aquesta hormona podria contribuir a la resistència a la insulina hepàtica. La resistina, disminueix l'expressió del receptor de la insulina i l'activitat de la glucogen sintasa i incrementa l'activitat de la glucogen fosforilasa [26]. No obstant això, estudis posteriors han fracassat en confirmar l'associació d'una alta expressió de resistina amb l'obesitat i l'increment de la resistència a la insulina en diversos models de rosegadors amb obesitat i diabetis, la qual cosa implica que l'expressió de resistina pot ser regulada diferencialment entre aquests models animals [27]. En els éssers humans, hi ha desacord en relació al paper patogènic de la resistina en el desenvolupament de resistència a la insulina i l'obesitat. Diversos estudis han demostrat una correlació positiva entre l'obesitat, la resistència a la insulina i l'elevada concentració de resistina plasmàtica [28], mentre que d'altres no han trobat tal associació [29,30]. Per tant, es necessiten més estudis en humans per determinar amb precisió la possible participació de la resistina en la fisiopatologia de l'obesitat i la diabetis. Atès que l'expressió de resistina és alta en les cèl·lules immunes, es

postula la possible participació en la resistència a la insulina a través d'efectes sobre la inflamació. La resistina humana també està present en el teixit de la placenta, principalment en les cèl·lules trofoblàstiques, però els seu paper fisiològic i fisiopatològic en els embarassos normals i complicats humans no està del tot clar [31].

La visfatina, és una proteïna de 52 kDa, produïda principalment pel teixit adipós visceral en humans i ratolins, els nivells plasmàtics de la qual augmenten durant el desenvolupament de l'obesitat. També es coneix com el factor de colònies de millora de cèl·lules pre-B, una citokino expressada als limfòcits. Els estudis *in vitro* i *in vivo* sobre la visfatina suggereixen que té efectes semblants a la insulina mitjançant la unió al seu receptor [32]. Aquesta adipoquina és expressada per les membranes fetals i es secretada a partir de cèl·lules epitelials amniòtiques durant l'embaràs i podria tenir un paper en el creixement fetal [33]. El tractament de les membranes fetals humanes amb visfatina recombinant provoca un augment significatiu de citokines inflamatòries (TNF- $\alpha$  i IL-6) [34].

La RBP4 és una proteïna de 21kDa sintetitzada als hepatòcits i adipòcits, que serveix com a transportador de retinol en el torrent sanguini. La sobrepressió de RBP4 o la injecció de RBP4 recombinant en ratolins normals indueix resistència a la insulina. Un increment dels nivells circulants de RBP4 s'han reportat en diverses complicacions metabòliques com l'obesitat, la resistència a la insulina, la síndrome d'ovari poliquístic i la malaltia cardiovascular [35]. S'ha observat que la RBP4 és un constituent fisiològic del líquid amniòtic [36].

Per últim, la vaspina és una adipoquina derivada del teixit adipós. És un membre de la família de serin proteases, que s'expressa en el teixit adipós visceral. També, a la placenta de rata i humana [37]. Aquesta adipoquina té propietats sensibilitzants a la insulina i la seva expressió disminueix amb l'empitjorament de la diabetis en rates. En humans, les concentracions sèriques de vaspina es correlacionen significativament amb l'edat, l'IMC i la resistència a la insulina; no obstant això, aquestes associacions s'anul·len en pacients amb DMT2 [38]. La vaspina mostra una baixa expressió al principi de l'embaràs, sent aquesta, màxima, al final del procés gestacional [37]. No obstant això, a les 24-30 setmanes de gestació, les mares tenen nivells sèrics de vaspina significativament més baixos, en comparació amb les controls no embarassades [39].

### 3. MATERIALS I MÈTODES

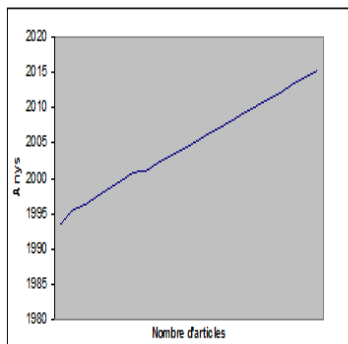
La metodologia emprada per a realitzar aquest treball, es basa en la utilització d'articles científics cercats i seleccionats a través de bases de dades bibliogràfiques. Com a primera aproximació s'ha emprat l'eina *Google*, allà on s'han llegit una sèrie de pàgines web per tal de tenir una visió inicial i global del procés de la DMG i les adipoquines, com a tal. Un cop assolit aquest primer objectiu, s'ha realitzat una cerca a la base de dades científica *PubMed* fins al Maig de 2015. Per maximitzar la cobertura a la recerca bibliogràfica, es va utilitzar *Advanced Search*. Les paraules clau utilitzades van ser: "*Adipokines*", "*Gestational Diabetes Mellitus*" i "*Adipokines AND Gestational Diabetes Mellitus*". A més d'utilitzar el terme genèric per adipoquines, també s'anomena específicament cada adipoquina clau ("*Leptin*" i "*Adiponectin*").

En referència a la recerca de la bibliografia i la selecció d'estudis al *PubMed*, aquesta es va restringir a la llengua anglesa. D'entre l'àmplia troballa d'articles, es van excloure aquells que no incloïen la DMG o les adipoquines com a tema principal i els estudis que no avaluaven els nivells d'adipoquines. També es van descartar els articles que combinaven la DMG amb la DMT1. Per tant, aquesta selecció s'ha realitzat en base a la lectura de l'*abstract* i conclusions obtingudes de cada estudi en qüestió.

Es important destacar que el terme "*Adipokines*" comença a aparèixer a l'any 1993 a la base de dades *PubMed* i a partir d'aquest any, comença a créixer l'interès en aquestes, incrementant considerablement els articles en els quals es mostren aquestes proteïnes. En el **Gràfic 1** es pot veure l'evolució en la publicació d'articles (per nombre d'articles) amb el pas dels anys, des de l'any 1993 fins a l'actualitat.

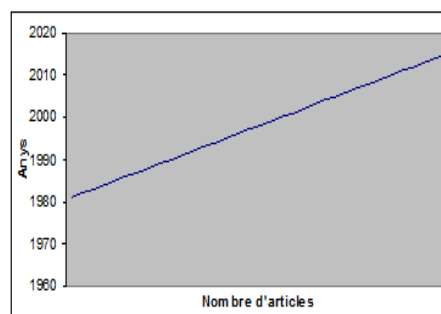
Per altra banda, com a paraula clau del treball, el terme "*Gestational Diabetes Mellitus*" comença a aparèixer a partir de 1961 i l'increment fins a l'actualitat, a pesar de no ser tan notable com el cas de les adipoquines, també es fa present (**Gràfic 2**).

Anys	Nombre d'articles
1993	4
1995	22
1996	238
1997	466
1998	65
1999	77
2000	932
2001	1009
2002	1099
2003	1252
2004	1371
2005	156
2006	1814
2007	1971
2008	2151
2009	2196
2010	234
2011	2295
2012	2354
2013	2559
2014	1888
2015	275



Gràfic 1. Evolució del nombre d'articles d'adipoquines per anys.

Anys	Nombre d'articles	Anys	Nombre d'articles
1961	1	1987	127
1965	1	1988	144
1966	3	1989	148
1967	5	1990	162
1968	8	1991	21
1969	8	1992	178
1970	13	1993	215
1971	19	1994	207
1971	19	1995	242
1971	19	1996	262
1973	14	1997	303
1974	26	1998	341
1975	3	1999	289
1976	34	2000	333
1977	28	2001	335
1978	3	2002	381
1979	39	2003	369
1980	48	2004	415
1981	43	2005	445
1982	51	2006	509
1983	5	2007	542
1984	69	2008	575
1985	109	2009	617
1986	123	2010	752
		2011	838
		2012	956
		2013	1008
		2014	1278
		2015	509



Gràfic 2. Evolució del nombre d'articles de DMG per anys.

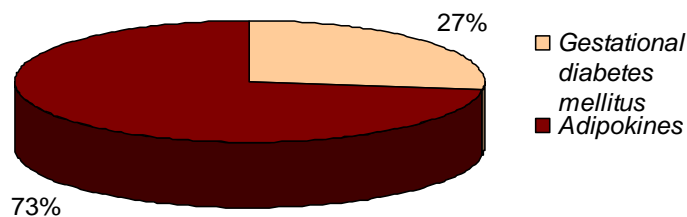
A la **Taula 3** es presenta una distribució bibliogràfica, allà on es resumeixen les paraules clau emprades al *Pubmed* i el nombre de cerques obtingudes. Es pot veure una distribució per nombre de cerca, paraules clau, resultats obtinguts i filtres emprats.



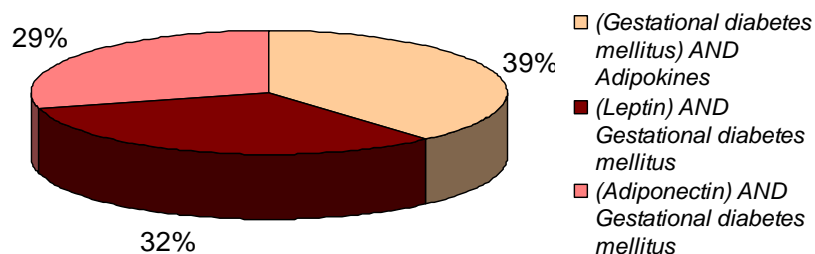
CERCA	PARAULES CLAU	RESULTATS	FILTRES
1	<i>Gestational diabetes mellitus</i>	8594	<i>Publication dates (2004-2015)</i>
2	<i>Adipokines</i>	23010	<i>Publication dates (2004-2015)</i>
3	<i>(Gestational diabetes mellitus) AND Adipokines</i>	280	<i>Publication dates (2004-2015)</i>
4	<i>(Leptin) AND Gestational diabetes mellitus</i>	231	<i>Publication dates (2004-2015)</i>
5	<i>(Adiponectin) AND Gestational diabetes mellitus</i>	211	<i>Publication dates (2004-2015)</i>

**Taula 3.** Distribució bibliogràfica.

A continuació, es poden observar dos gràfics allà on s'observen les diferents cerques per paraules clau de l'eina PubMed, expressades en percentatges (**Gràfic 3 i 4**).



**Gràfic 3.** Cerques per paraules clau del PubMed (expressades en percentatges).



**Gràfic 4.** Cerques per paraules clau del PubMed (expressades en percentatges).

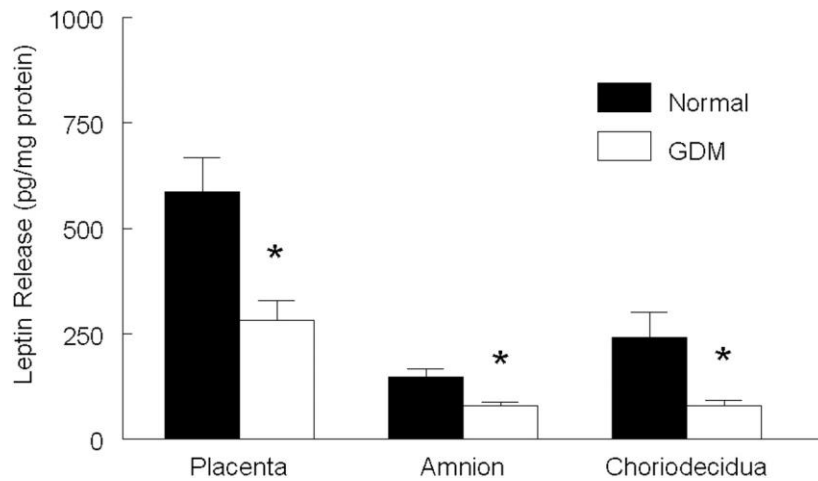
El gestor de referències bibliogràfiques emprat per a la realització del treball ha estat el Mendeley.

## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

### 4.1 LEPTINA

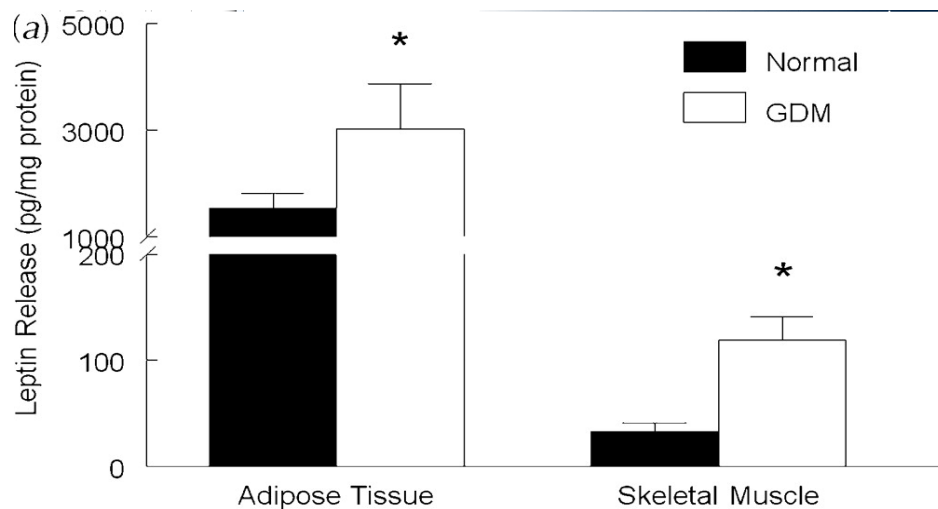
En referència al paper de la leptina en l'embaràs normal, està implicada en la implantació, induïx la producció de gonadotropina coriònica humana (hCG) a les cèl·lules trofoblàstiques, regula el creixement de la placenta, augmenta la mitogènesi i estimula l'absorció d'aminoàcids [40]. La leptina i ARNm del receptor de la leptina s'han identificat a la placenta humana. La producció placentària d'ARNm de leptina està regulada positivament per TNF- $\alpha$  i IL-6 [41]. A més, aquesta adipocina es troba al fluid amniòtic i a la sang del cordó umbilical. Des de les primeres etapes de l'embaràs, les concentracions de leptina materna augmenten, la qual cosa implica que aquest increment no depèn només del guany de pes de la mare [42]. Els nivells circulants de leptina a les gestants superen de dues a tres vegades les concentracions de les subjectes controls, amb un pic al voltant de les 28 setmanes de gestació i amb una disminució després del part. Una possible funció de l'augment dels nivells de leptina materna seria millorar la mobilització de les reserves de greix maternes, per tal d'augmentar la seva disponibilitat com a combustibles alternatius a la glucosa als teixits materns i afavorir la transferència placentària de substrats lipídics [43]. L'embaràs es considera un estat de resistència a la leptina, que s'associa amb una senyalització deficient de leptina a l'hipotàlem. Per tant, la disminució del transport de leptina al cervell també pot contribuir a la resistència a la leptina induïda per l'embaràs. Hi ha forts indicis que és la placenta, en lloc del teixit adipós matern, el teixit que contribueix de forma substancial a l'augment de les concentracions de leptina materna durant l'embaràs. Així, el gen de la leptina de la placenta humana té una regió promotora específica, cosa que suggereix que l'expressió de la leptina placentària estaria regulada de forma diferent a la del teixit adipós. A més, el propi fetus contribueix a la producció de leptina, començant a principis del segon trimestre, encara que en menor mesura que la placenta. D'altra banda, les concentracions de leptina en plasma del cordó umbilical correlacionen positivament amb el pes dels nadons al naixement [42].

En aquesta línia, s'ha de destacar un estudi on es va determinar l'alliberació de leptina basal en teixits materns i gestacionals [44]. Pel que fa als teixits gestacionals, la placenta allibera la major quantitat de leptina, en comparació amb l'amnion i còrion, essent més gran a les dones amb embarassos normals, en comparació amb les que pateixen DMG (**Fig. 5**) [44].



**Fig. 5.** Alliberament de leptina a partir de placenta humana, amnios i còrion obtinguda de dones embarassades normals ( $n=7$ ) i dones amb DMG ( $n=11$ ). Extreta de: Lappas, 2005 [44].

En referència als teixits materns, a la **figura 6** es mostra que l'alliberament de leptina tant des del teixit adipós subcutani i múscul esquelètic obtingut de les dones amb DMG va ser significativament més gran que l'alliberament en el cas de les dones amb embarassos normals [44].

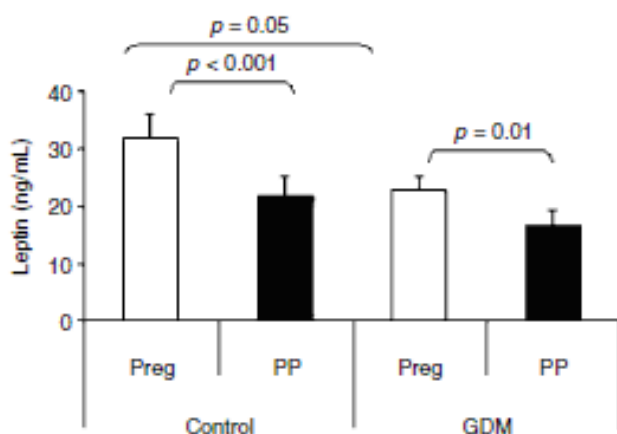


**Fig.6.** Alliberament de leptina a partir de teixit adipós subcutani i múscul esquelètic obtingut de dones embarassades normals ( $n = 9$ ) i dones amb DMG ( $n = 9$ ). Extreta de: Lappas, 2005 [44].

Aquest estudi va posar de manifest diferències importants en la secreció de leptina en funció del tipus de teixits materns i fetals i en base a la presència de DMG [44].

Els nivells de leptina circulants en la DMG han estat objecte de controvèrsia. A la majoria d'estudis s'ha demostrat un increment de les concentracions circulants de leptina a la DMG [45]. La hiperleptinèmia al principi de l'embaràs s'associa a un major risc de desenvolupar DMG més tard, independentment de l'adipositat materna. En aquest sentit, és interessant

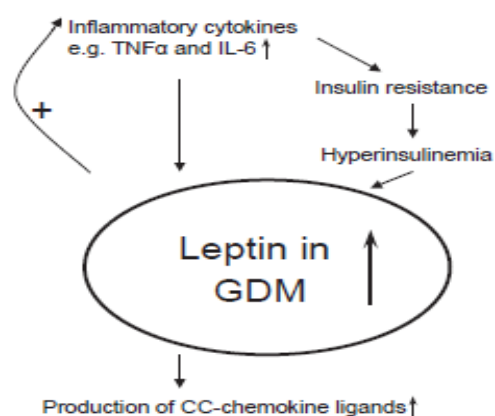
destacar un estudi dut a terme amb 19 dones amb DMG i 19 dones embarassades sanes, les quals van ser sotmeses a proves de tolerància a la glucosa per via intravenosa en el tercer trimestre d'embaràs i 4 mesos després del part, per a determinar la sensibilitat a la insulina i la secreció d'insulina [46]. Els resultats van posar de manifest que la concentració circulant de leptina va ser més gran durant l'embaràs que després del part. No obstant, aquests nivells van ser majors en mares control en comparació amb les pacients amb DMG. Aquesta tendència també es va mantenir al postpart (**Fig. 7**) [46].



**Fig. 7.** Nivells plasmàtics de leptina durant l'embaràs (Preg= mitjana 34 setmanes) i el postpart (PP: mitjana de 4 mesos). Extreta de: McLachlan, 2006 [46].

En diferents estudis, s'ha observat una disminució o concentracions de leptina materna sense canvis a pacients amb DMG manifesta. Aquestes discrepàncies als resultats, poden atribuir-se en part, a diferències en la gravetat de la DMG o a diferències ètniques [47].

La DMG es caracteritza per una amplificació del procés inflamatori, ja existent en l'embaràs normal [48]. Aquesta hipòtesi està recolzada per l'augment de les concentracions circulants de molècules inflamatòries, com TNF- $\alpha$  i IL-6 en els embarassos amb DMG. Un increment en la síntesis de leptina en DMG s'associa amb una major producció de citocines proinflamatòries, causant un entorn inflamatori crònic que augmenta la producció de leptina. Per contra, la leptina per se augmenta la producció de TNF- $\alpha$  i IL-6 pels monòcits i estimula la producció de lligands de quimioquines [49]. Per tant, s'estableix un cercle viciós agreujant la situació inflamatòria. L'administració crònica d'insulina augmenta la secreció de leptina pels adipòcits [50]. Per tant, la hiperinsulinèmia a la DMG podria estimular encara més la producció de leptina. Les concentracions elevades de leptina, al seu torn, amplifiquen la inflamació (**Fig. 8**) [43].



**Fig. 8.** Model hipotètic d'importància fisiopatològica de la leptina en la DMG. Extreta de: Miehle, 2012 [43].

↻ Amplification of inflammation

Seguint aquesta línia, s'ha de destacar un estudi realitzat a l'Hospital de la Universitat de Peking, Beijing, Xina on van participar 22 dones amb DMG; 10 amb intolerància a la glucosa gestacional (GIGT), i 20 dones embarassades sanes (control). Es va estudiar el canvi en les concentracions de TNF- $\alpha$  i leptina, així com també adiponectina sèrica a principis i mitjans trimestre de la gestació [51]. Els resultats obtinguts van mostrar diferències significatives en els valors de TNF- $\alpha$  i leptina entre els diferents grups, tant en 14-20 com en 24-32 setmanes de gestació (**Taula 4**). En referència a cada grup, es va observar un increment dels nivells de TNF- $\alpha$  i leptina i una disminució dels nivells d'adiponectina amb el progrés de l'embaràs (**Taula 4**) [51].

Groups	n	TNF- $\alpha$ (pg/ml)			Leptin (ng/ml)			Adiponectin (ng/ml)		
		14-20 weeks	24-32 weeks	P values*	14-20 weeks	24-32 weeks	P values*	14-20 weeks	24-32 weeks	P values*
GDM	22	165.37 $\pm$ 33.60	290.61 $\pm$ 60.05	<0.01	12.79 $\pm$ 2.31	22.64 $\pm$ 5.80	<0.01	5.06 $\pm$ 1.25	3.00 $\pm$ 1.03	<0.01
GIGT	10	68.00 $\pm$ 20.31	138.43 $\pm$ 21.90	<0.01	9.61 $\pm$ 0.96	15.11 $\pm$ 2.75	<0.01	6.88 $\pm$ 1.15	4.50 $\pm$ 1.42	<0.01
Control	20	30.60 $\pm$ 11.83	58.37 $\pm$ 2.41	<0.01	4.89 $\pm$ 1.41	8.88 $\pm$ 2.41	<0.01	9.18 $\pm$ 1.95	5.70 $\pm$ 1.60	<0.01
t values		162.23	159.79		106.27	55.13		37.28	21.11	
P values <sup>#</sup>		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01	

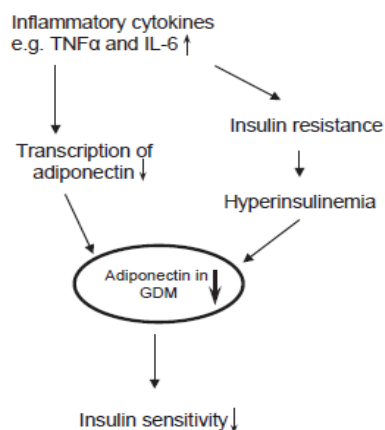
\*Student's t test for comparison of the different values of each cytokine between different gestations. <sup>#</sup>Comparison of the levels of TNF- $\alpha$ , leptin and adiponectin between any two of GDM, GIGT or control groups showed a significant difference ( $P < 0.01$ ) except the level of adiponectin at 24-32 weeks between GIGT and control groups ( $P > 0.05$ ).

**Taula 4.** Comparació de les concentracions de TNF- $\alpha$ , leptina i adiponectina entre els tres grups (DMG, GIGT i control) en 14-20 i 24-32 setmanes. Les dades dels nivells sèrics de TNF- $\alpha$ , leptina i adiponectina es mostren com a mitjana  $\pm$  desviació estàndard (SD). Extreta de: Gao, xue-lian, 2008 [51].

## 4.2 ADIPONECTINA

Durant l'embaràs normal, els nivells d'adiponectina disminueixen progressivament [52]. Aquesta disminució s'associa amb una reducció del 60% dels nivells d'ARNm d'adiponectina en el teixit adipós blanc. Ambdós paràmetres es correlacionen negativament amb la massa de greix, el que s'associa amb senyals que indueixen la reducció de la producció d'adiponectina, fins i tot, en absència d'obesitat [53]. Per contra, les concentracions d'adiponectina a la vena umbilical són més altes que els nivells sèrics materns i s'incrementen notablement amb l'edat gestacional, arribant a ser més de 20 vegades majors a terme en comparació amb les de 24 setmanes de gestació [54]. A la vista d'aquests resultats, la placenta humana podria ser una font de producció d'adiponectina, encara que hi ha molta controvèrsia en els diferents estudis sobre l'expressió d'adiponectina placentària. No obstant això, alguns autors indiquen que l'alliberament d'adiponectina a la placenta és significativament més gran que el de l'àmnios i còrion [44].

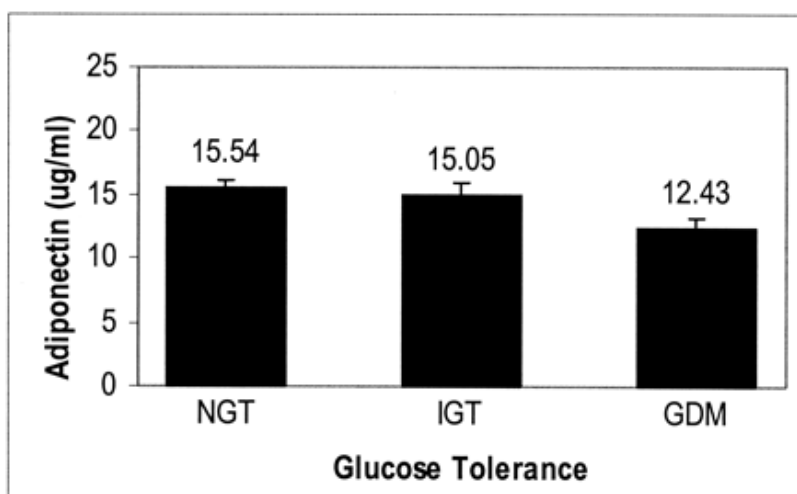
En referència als nivells circulants d'adiponectina en DMG, aquests es redueixen en comparació amb les controls embarassades, independentment de l'IMC abans de l'embaràs i de la sensibilitat a la insulina [55]. A més, les concentracions d'adiponectina circulants disminueixen després del part en dones amb antecedents de DMG [56]. Els fetus de mares amb diabetis presenten nivells d'adiponectina significativament més baixos que els dels fetus controls de la mateixa edat gestacional, independent del pes al naixement [57]. *Lain et al.* [58] demostren que les dones amb concentracions d'adiponectina en el primer trimestre per sota del percentil 25 són 10 vegades més propenses a ser diagnosticades de DMG que les dones amb nivells d'adiponectina més alts. De forma semblant, *Williams et al.* [59] van analitzar els nivells d'adiponectina plasmàtica en 111 dones embarassades a les 13 setmanes de gestació. Van mostrar un risc 4,6 vegades major de DMG en dones amb concentracions d'adiponectina per sota de 6,4 mg/ml, en comparació amb dones embarassades amb nivells superiors de l'adipoquina. L'adiponectina té efectes sensibilitzants a la insulina, per la qual cosa, nivells baixos d'aquesta adipoquina podrien agreujar encara més la situació de resistència a la insulina. A més, la insulina, és capaç de suprimir les concentracions d'adiponectina plasmàtica, i l'estat d'hiperinsulinèmia vist a la DMG podria causar una disminució significativa en els nivells plasmàtics d'aquesta adipoquina (**Fig.9**) [43].



Aggravation of insulin resistance

**Fig. 9.** Model hipotètic d'importància fisiopatològica de l'adiponectina en la DMG. Extreta de: Miehle, 2012 [43].

En aquest context, resulta interessant veure la disminució dels nivells d'adiponectina a mesura que disminueix la tolerància a la glucosa. Per això, es va dur a terme un estudi on van participar 180 dones embarassades, estratificades en tres grups experimentals: 1) DMG, 2) tolerància alterada a la glucosa (IGT), i 3) tolerància normal a la glucosa (NGT) [60]. Els resultats obtinguts demostren que la concentració d'adiponectina va ser més alta al grup amb NGT (15,54 µg/ml), seguit del grup amb IGT (15,05 µg/ml) i DMG (12,43 µg/ml) (**Fig. 10**) [60].



**Fig. 10.** Nivells plasmàtics d'adiponectina en funció de la tolerància a la glucosa. Ajustat per edat, IMC, increment de pes en l'embaràs, ètnia, familiars anteriors amb DMG, tabaquisme, paritat i insulina en dejú. (GDM vs. NGT,  $P = 0.0011$ ; GDM vs. IGT,  $P = 0.0144$ ; IGT vs. NGT,  $P = 0.6443$ ). Extreta de: Retnakaran, 2004 [60].

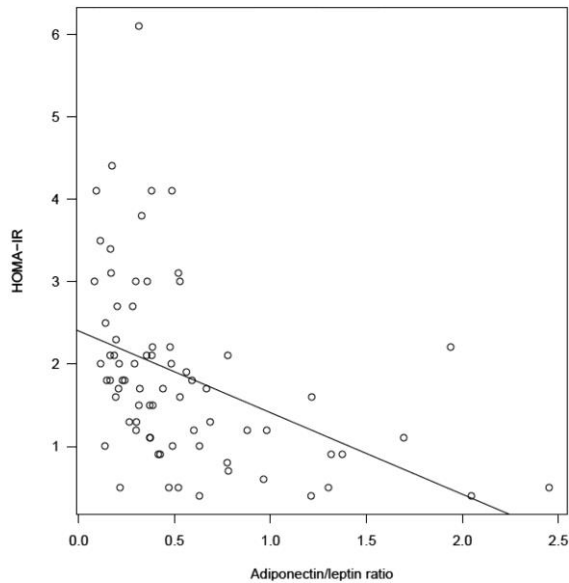
D'altra banda, Lappas et al. [44] no van trobar diferències significatives entre els nivells d'adiponectina alliberats pels teixits obtinguts de dones embarassades normals i dones amb DMG. Quan es van combinar les dades de les dones amb embarassos normals i amb DMG, l'alliberament basal d'adiponectina a partir del teixit adipós va ser significativament més gran que el del múscul esquelètic [44].

A dia d'avui, aquests resultats són difícils d'explicar, per la qual cosa es fa necessària la realització de més estudis en aquest camp. Apart de l'associació de l'hipoadiponectinèmia amb la resistència a la insulina durant DMG, també es va trobar una relació entre la seva

concentració reduïda i la disfunció de les cèl·lules  $\beta$  en dones amb DMG [65]. Per tant, l'adiponectina pareix ser un factor que uneix la resistència a la insulina amb la disfunció de les cèl·lules  $\beta$  en la patogènesis de la diabetis. Curiosament, els nivells d'adiponectina plasmàtica correlacionen negativament amb el desenvolupament de la DMG en dones en el primer trimestre de l'embaràs [61], la qual cosa implica que la seva concentració en sang a principis del procés gestacional, podria ser un predictor del desenvolupament de DMG [62]. En aquest context, es creu que una reducció en els nivells d'adiponectina poden estar associats amb el desenvolupament de DMG a través de la disminució de sensibilitat a la insulina i la capacitat antiinflamatòria atenuada [3].

Com s'ha comentat abans, l'embaràs es caracteritza per diferents graus de resistència insulínica. La determinació de l'HOMA-IR, com a un índex de resistència a la insulina, representa un mètode senzill i poc invasiu per a determinar aquest paràmetre durant l'embaràs, basat amb la quantificació de l'ús de la glucosa en dejú i de les concentracions d'insulina. L'adiponectina i la leptina han demostrat ser dues adipoquines associades amb la resistència insulínica. Una disminució de les concentracions d'adiponectina i l'increment en les de leptina, s'associen a diferents estats de resistència a la insulina. Diferents estudis han posat de manifest associacions entre les relacions adiponectina/leptina i estats de resistència a la insulina. Una baixa relació adiponectina/leptina s'ha demostrat que s'associa amb una resistència insulínica en l'obesitat [63], la DM2 [64] i la síndrome metabòlica [65]. Un dels estudis duts a terme va avaluar si la proporció entre adiponectina/leptina s'associava amb una resistència a la insulina en una situació d'embaràs [66]. Aquesta resistència insulínica es va avaluar mitjançant el mètode HOMA-IR, allà on aquest es calcula:  $(\text{insulina en dejú [mUI / l]} \times \text{glucosa plasmàtica en dejú [mmol / l]}) / 22,5$ . Un valor d'HOMA-IR de 2,0 es va considerar com un punt de tall per a la resistència a la insulina. Els resultats obtinguts van demostrar una correlació significativa entre l'HOMA-IR i les concentracions sèriques de leptina, cosa que no va passar amb les concentracions d'adiponectina (**Fig.11**). Va haver-hi una correlació significativament inversa entre HOMA-IR i el rati adiponectina/leptina i entre aquest rati i l'IMC abans de l'embaràs [66].





**Fig.11.** Correlació entre HOMA-IR i el rati adiponectina/leptina en dones embarassades. Extreta de: Skvarca, 2013 [66].

D'aquest estudi en qüestió es va remarcar la importància de la relació adiponectina/leptina durant l'embaràs. Es requereixen estudis addicionals en poblacions més grans per tal de determinar si la proporció entre adiponectina/leptina podria representar un biomarcador potencial de la resistència a la insulina a l'embaràs i proporcionar informació més enllà de l'HOMA-IR [66].

### 4.3 ALTRES ADIPOQUINES IMPLICADES

En referència a la resistina, aquesta s'expressa en la placenta humana, principalment en les cèl·lules trofoblàstiques, i l'expressió gènica de la resistina en el teixit de la placenta és més prominent en comparació amb el teixit coriònic, durant el primer trimestre. En contrast, l'expressió de gens de resistina en el teixit adipós es manté sense canvis durant tot l'embaràs. Hi ha controvèrsia pel que fa a l'efecte de la DMG sobre els nivells plasmàtics de resistina. Així com alguns estudis mostren nivells més alts en comparació amb les controls no embarassades [67], d'altres mostren disminucions o cap canvi [68].

Pel que fa a la visfatina, les dones amb DMG mostren uns resultats que són també contradictoris (tant increments com disminucions) als diferents estudis en les concentracions sèriques d'aquesta adipoquina [69,70], per la qual cosa es fa necessària la realització de més estudis per tal d'aclarir el paper d'aquesta en la DMG.

RBP4 presenta uns resultats molt confusos respecte les seves concentracions sèriques en la DMG. Mentre alguns autors han mostrat un increment significatiu dels seus nivells [71], d'altres no han trobat cap diferència significativa [72] i d'altres, unes concentracions més baixes en comparació amb les controls embarassades sanes [73].

Recentment s'han demostrat nivells sèrics de vaspina que no es modifiquen significativament en pacients amb DMG [74].

Com a resum dels estudis revisats al present treball, remarcar principalment la complexitat del procés de la DMG, la qual involucra multitud de factors, i la identificació dels mecanismes moleculars dels quals en la fisiopatologia de la DMG és actualment un tema d'investigació.

És important destacar com pràcticament tots els estudis revisats (tot i que molts d'aquests no mostren resultats) són fets amb humans, ja que en models animals, la inducció de diabetis durant el període gestacional implica l'administració de fàrmacs, tals com estreptozotocina, el qual provoca una disfunció de les cèl·lules  $\beta$ . No obstant això, el trastorn de diabetis generat, no presenta les mateixes característiques que un procés de DMG com a tal, per la qual cosa, l'estudi d'aquesta alteració metabòlica en models animals, resulta complicat.

S'ha vist com les adipoquines estan implicades en molts processos fisiològics i poden contribuir a les complicacions de l'embaràs. Durant els últims anys, el paper de la leptina i de l'adiponectina en la DMG s'ha investigat amb més detall. Tot i que la importància d'ambdues adipoquines està relativament ben caracteritzada, s'està investigant en el mecanisme d'actuació d'aquestes. Com s'ha observat, nivells anormalment alts de leptina es troben en la majoria de pacients amb DMG. En el cas de l'adiponectina, s'observa una disminució de les concentracions en el cas de DMG, allà on, aquesta disminució podria exacerbar encara més la resistència a la insulina.

Per altra banda, la regulació de les adipoquines més recentment implicades en la DMG (la resistina, visfatina, RBP4 i vaspina) i la seva importància fisiològica en aquestes complicacions de l'embaràs pareix que encara està enfora de ser clar. En estudis futurs s'hauria d'avaluar amb més detall si la desregulació d'aquestes molècules contribueix directament a la fisiopatologia de la DMG i/o podria ser un marcador útil per a aquestes complicacions a l'embaràs.

## 5. CONCLUSIONS

1. La DMG és una alteració del metabolisme dels carbohidrats, que resulta en diferents graus d'hiperglucèmia materna, sent el trastorn més freqüent de l'embaràs (afecta a l'1-14% de tots els embarassos).
2. Les alteracions hormonals i metabòliques maternes associades a DMG condueixen a un patró anormal de creixement fetal (macrosomia), hipoglucèmia postnatal i un increment en el risc de patir distintes patologies metabòliques durant la vida adulta, com són obesitat, intolerància a la glucosa i DMT2. Els casos greus de DMG poden estar relacionats amb alteracions renals, cardiovasculars i del sistema nerviós central i esquelètic, retard en el creixement, baix pes al néixer i alt risc de malformacions congènites.
3. Estudis clínics i epidemiològics indiquen que l'obesitat és un important factor de risc pel desenvolupament de DMG. Les dones obesas embarassades tenen un risc major de desenvolupament de DMG en comparació amb dones embarassades amb pes normal.
4. Les adipoquines produïdes principalment per la placenta i teixit adipós, s'han proposat com elements involucrats en la DMG.
5. Els nivells de leptina s'incrementen en la DMG, augmentant encara més la resistència a la insulina.
6. Per contra, una reducció en els nivells d'adiponectina poden estar associats amb el desenvolupament de DMG a través de disminució de la sensibilitat a la insulina i l'atenuació de la capacitat antiinflamatòria.
7. Els mecanismes moleculars pels quals aquestes adipoquines exerceixen els seus efectes sobre l'acció de la insulina no estan completament definits i requereixen estudis addicionals.
8. La importància d'altres adipoquines com la resistina, visfatina, RBP4 i vaspina en el desenvolupament de la DMG encara està per ser dilucidada.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Castillo A. (2011). Diabetes mellitus gestacional: generalidades. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. Endocrinología*, 596, 109-113.
2. Garc, C. (2008). Artículo de revisión Diabetes mellitus gestacional, 24, 148–156.
3. Bao, W. et al. (2015). Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*, 64, 756–764.
4. Petry CJ. (2010). Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *The British journal of nutrition*, 104, 775–787.
5. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY et al. (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30, 2070–2076.
6. Blüher, M. (2014). Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism*, 3, 230–240.
7. Atègbo, J. M. et al. (2006). Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 4137–4143.
8. Duarte-Gardea, M. (2004). Prevalencia, detección y tratamiento de la diabetes gestacional. *Respyn*, 5.
9. Torres, A. P. (2010). Área de la salud humana.
10. Greenberg AS., Obin MS. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 461–465.
11. Toussirost E, Streit G, Wendling D (2007). The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 1095–1100.
12. Trayhurn, P. & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *The British journal of nutrition*, 92, 347–355.
13. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez- Reino JJ. et al. (2005). Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Letters*, 579, 295-301.
14. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C (2001). Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *The FASEB Journal*, 15, 2565–2571.
15. Krysiak, R., Handzlik-Orlik, G. & Okopien, B. (2012). The role of adipokines in connective tissue diseases. *European Journal of Nutrition*, 51, 513–528.
16. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tebar FJ (2007). Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutrition*, 10, 1145–1150.
17. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T. (2005). Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology*, 146, 790–796.
18. Kadowaki T, Yamauchi T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26, 439–451.
19. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 20, 1595-1599.
20. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C et al. (2003). Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 52, 239–243.
21. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. (2008). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 8, 1288-1295.
22. Fantuzzi G. (2008). Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121, 326–330.
23. Haugen F, Drevon CA (2007). Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology*, 148, 5478-5486.
24. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM (2007). Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *Journal of Immunology*, 179, 5483–5492.

25. Stepan CM, Lazar MA. (2004). The current biology of resistin. *Journal of Internal Medicine*, 255, 439–447.
26. Yang Y, Xiao M, Mao Y et al. (2009). Resistin and insulin resistance in hepatocytes: resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 63, 366–374.
27. Gharibeh MY., Al Tawallbeh GM., Abboud MM. et al. (2010). Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metabolism*, 36, 443–449.
28. Tsiotra PC, Tsigos C, Anastasiou E et al. (2008). Peripheral mononuclear cell resistin mRNA expression is increased in type 2 diabetic women. *Mediators of Inflammation*, 892-864.
29. Lee JH., Chan JL., Yiannakouris N. et al. (2003). Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin resistant, and diabetic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 4848–4856.
30. Pflutzner A., Langenfeld M., Kunt T. et al. (2003). Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clinical Laboratory*, 49, 571–576.
31. Bolanowski, M. et al. (2013). Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix-management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*, 64, 480–493.
32. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307, 426–430.
33. Ognjanovic, S., Ku, T.L. & Bryant-Greenwood, G.D. (2005). Pre- B-cell colony-enhancing factor is a secreted cytokine-like protein from the human amniotic epithelium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193, 273–282.
34. Ognjanovic, S., Tashima, L.S. & Bryant-Greenwood, G.D. (2003). The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189, 1187–1195.
35. Esteve, E., Ricart, W. & Fernandez-Real, J.M. (2009). Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*, 32, 362–367.
36. Vaisbuch, E., Mazaki-Tovi, S., Kusanovic, J.P. et al. (2010). Retinol binding protein 4: an adipokine associated with intra-amniotic infection/inflammation. *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, 23, 111–119.
37. Caminos, J.E., Bravo, S.B., Garces, M.F. et al. (2009). Vaspin and amylin are expressed in human and rat placenta and regulated by nutritional status. *Histology and Histopathology*, 24, 979–990.
38. Li, Q., Chen, R., Moriya, J. et al. (2008). A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *Journal of International. Medical Research*, 36, 625– 629.
39. Giomisi, A., Kourtis, A., Toulis, K.A. et al. (2011). Serum vaspin levels in normal pregnancy in comparison with non-pregnant women. *European Journal of Endocrinology*, 164, 579–583.
40. Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J. & Catalano, P. (2006). The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 1537–1545.
41. Nuamah, M.A., Yura, S., Sagawa, N. et al. (2004). Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. *Endocrine Journal*, 51, 177–187.
42. Henson, M.C. & Castracane, V.D. (2006). Leptin in pregnancy: an update. *Biology of Reproduction*, 74, 218–229.
43. Miehle, K., Stepan, H. & Fasshauer, M. (2012). Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology*, 76, 2–11.
44. Lappas, M., Yee, K., Permezel, M. & Rice, G. E. (2005). Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue

- and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of Endocrinology*, 186, 457–465.
45. Chen, D., Xia, G., Xu, P. et al. (2010). Peripartum serum leptin and soluble leptin receptor levels in women with gestational diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89, 1595–1599.
46. McLachlan, K. a., O’Neal, D., Jenkins, A. & Alford, F. P. (2006). Do adiponectin, TNF $\alpha$ , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? *Studies in women with or without gestational diabetes, during and after pregnancy. Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22, 131–138.
47. Festa, A., Shnawa, N., Krugluger, W. et al. (1999). Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 16, 656–662.
48. Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L. et al. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30, 112–119.
49. Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J. et al. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11, 85–97.
50. D’Anna, R., Baviera, G., Cannata, M.L. et al. (2007). Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 64, 65–68.
51. Gao, xue-lian, yang, hui xia & zhao yi (2008). Variations of tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*, 121, 701-705.
52. Catalano, P.M., Hoegh, M., Minium, J. et al. (2006). Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, 49, 1677–1685.
53. Chan, T.F., Yuan, S.S., Chen, H.S. et al. (2004). Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 83, 165–169.
54. Kajantie, E., Hytinantti, T., Hovi, P. et al. (2004). Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 4031–4036.
55. Cortelazzi, D., Corbetta, S., Ronzoni, S. et al. (2007). Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology*, 66, 447–453.
56. Vitoratos, N., Deliveliotou, A., Vlahos, N.F. et al. (2008). Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls. *Gynecological Endocrinology*, 24, 614–619.
57. Vitoratos, N., Valsamakis, G., Mastorakos, G. et al. (2008). Pre- and early post-partum adiponectin and interleukin-1beta levels in women with and without gestational diabetes. *Hormones*, 7, 230–236.
58. Lain, K.Y., Daftary, A.R., Ness, R.B. et al. (2008). First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clinical Endocrinology*, 69, 407–411.
59. Williams, M.A., Qiu, C., Muy Rivera, M. et al. (2004). Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 2306–2311.
60. Retnakaran, R. et al. (2004). Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: A potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 799–800.
61. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N et al. (2005). Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia*, 48, 993–1001.
62. Lain KY, Daftary AR, Ness RB et al. (2008). First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clinical Endocrinology*, 69, 407–411.
63. Tajtakova M, Petrasova D, Pidanicova A, et al. (2010). Serum levels of leptin, adiponectin, retinol binding protein 4 and leptin/adiponectin molar ratio as another possible marker of insulin resistance in obese. *Bratislavské lekárske listy*, 111, 212–215.
64. Zaletel J, Barlovic DP & Prezelj J. (2010). Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of

insulin resistance in patients with Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation*, 33, 514–518.

65. Jung CH, Rhee EJ, Choi JH, et al. (2010). The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean Diabetes Journal*, 34, 237–243.

66. Skvarca, A, Tomazic, M., Blagus, R., Krhin, B. & Janez, A. (2013). Adiponectin/leptin ratio and insulin resistance in pregnancy. *The Journal of international medical research*, 41, 123–128.

67. Yura, S., Sagawa, N., Itoh, H. et al. (2003). Resistin is expressed in the human placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 1394–1397.

68. Megia, A., Vendrell, J., Gutierrez, C. et al. (2008). Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology*, 158, 173–178.

69. Lewandowski, K.C., Stojanovic, N., Press, M. et al. (2007). Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 50, 1033–1037.

70. Chan, T.F., Chen, Y.L., Lee, C.H. et al. (2006). Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 13, 364–367.

71. Chan, T.F., Chen, H.S., Chen, Y.C. et al. (2007). Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Reproductive Sciences*, 14, 169–174.

72. Tepper, B.J., Kim, Y.K., Shete, V. et al. (2010). Serum retinol-binding protein 4 (RBP4) and retinol in a cohort of borderline obese women with and without gestational diabetes. *Clinical Biochemistry*, 43, 320–323.

73. Krzyzanowska, K., Zeman, L., Krugluger, W. et al. (2008). Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia*, 51, 1115–1122.

74. Stepan, H., Kralisch, S., Klostermann, K. et al. (2010). Preliminary report: circulating levels of the adipokine visfatin in gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Metabolism*, 59, 1054–1056.