

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.029>

## Omentin-1 及内脏脂肪厚度与妊娠期糖尿病相关性研究进展

吴艳莉 综述 边秀平, 孙敬霞 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)定义为妊娠期首次发生或发现的糖尿病。近年来在中国,随着人们生活水平及孕妇产检率的提高,GDM的检出率也有明显增加的趋势,严重威胁到母婴健康,因此对GDM的研究显得愈发重要。有研究表明妊娠早期内脏脂肪组织厚度的测量可以预测妊娠24~28周时葡萄糖稳态受损,选择性表达于内脏脂肪中的脂肪因子网膜素-1(omentin-1)可以促进人体皮下及网膜脂肪细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取及信号转导途径磷酸化作用,有效改善胰岛素的敏感性,鉴于胰岛素抵抗是GDM的重要发病机制,内脏脂肪厚度、血清omentin-1与GDM之间可能存在相关性。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病; 内脏脂肪; 网膜素-1

## Progress in the correlation between omentin-1 and visceral fat thickness and gestational diabetes mellitus

WU Yanli, BIAN Xiuping, SUN Jingxia

(Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as diabetes that occurs or is first detected during pregnancy. In recent years, with the improvement of people's living standards and maternal check-up rate in China, the detection rate of GDM has also increased significantly, which seriously threatens the health of mother and child. Therefore, research on GDM is becoming more and more important. Studies have shown that the measurement of visceral adipose tissue thickness in early pregnancy can predict glucose homeostasis at 24–28 weeks of gestation, and omentin-1, which is selectively expressed in visceral fat, can promote subcutaneous and subcutaneous omental fat cells have insulin-mediated glucose uptake and phosphorylation of signaling pathways, which effectively improve insulin sensitivity. Insulin resistance is an important pathogenesis of GDM. We speculate that visceral fat thickness, serum omentin-1 and GDM There is a correlation between them. This article reviews the progress of visceral fat thickness and serum omentin-1 levels and GDM in pregnant women.

**Keywords** gestational diabetes mellitus; visceral fat; omentin-1

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-29

通信作者 (Corresponding author): 孙敬霞, Email: [sjxsw2013@163.com](mailto:sjxsw2013@163.com)

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)定义为妊娠期首次发生或发现的糖尿病,是妊娠期主要并发症之一,其发病率高达15%,且呈逐年增加趋势<sup>[1]</sup>。GDM与多种围产期并发症和新生儿不良结局相关,如先兆子痫、胎儿宫内死亡、早产、巨大儿、新生儿低血糖等<sup>[2]</sup>。GDM患者糖代谢多数于产后能恢复正常,但将来患2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)风险增加7倍,并且心脑血管疾病发病率明显增加<sup>[3-4]</sup>。GDM的确切发病机制目前尚不明确,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是其重要发病机制之一<sup>[5]</sup>。最近的研究<sup>[6]</sup>多集中在肥胖、BMI、炎症介质对GDM发病的影响及通过新型生物标志物评估和联合预测GDM,从而可以识别危险因素并制定预防策略,例如生活方式的改变、口服降糖药或者肠道菌群管理等。然而对GDM早期筛查的最佳办法尚待阐明。目前有研究<sup>[7]</sup>表明内脏脂肪厚度(visceral fat thickness, VAT)可以有效地预测2型糖尿病的发病,鉴于GDM和2型糖尿病具有相似的危险因素,因此母体内脏肥胖是否与GDM相关值得研究及探讨<sup>[8]</sup>。特异性表达于网膜脂肪组织的脂肪因子网膜素-1(omentin-1),与糖和脂肪代谢、动脉粥样硬化等密切相关。有研究<sup>[9]</sup>证明Omentin-1是IR的潜在介质,其可以改善胰岛素敏感性。因此,孕妇内脏脂肪及血清omentin-1水平与GDM可能存在某种相关性,在孕早期通过测量孕妇VAT、血清omentin-1水平,分析他们相互之间的关系及与GDM的相关性,从而联合预测GDM。

## 1 Omentin-1 与妊娠期糖尿病

### 1.1 脂肪因子 omentin-1

脂肪组织是人体的储能器官,也是一个非常活跃的内分泌器官,它不仅可以在储存能量和维持营养物质平衡,还能释放出大量的脂肪因子<sup>[10]</sup>。近年来,脂肪因子与内分泌疾病、心血管疾病等疾病的发生、发展的相关性研究已成为临床研究的热点。脂肪因子在妊娠期间肥胖所导致的胰岛素敏感性降低中起关键作用,有大量的研究<sup>[5,11]</sup>证明脂肪因子脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(adipose fatty acid binding protein, AFABP)等与妊娠糖尿病病理生理学相关,omentin-1作为一种新型的脂肪因子,与GDM的相关性也是近些年研究的热点。

Omentin来自人类脂肪组织以及胎盘组织<sup>[12]</sup>,

并且已被证明是IR的潜在介质,是2003年首先发现的一种多肽类激素类细胞因子,同时也是一种选择性地在内脏脂肪中表达的脂肪因子,因主要表达于网膜脂肪细胞而命名<sup>[13-14]</sup>。Omentin基因定位于1q22-q23的染色体区域,人类omentin是由全长1 269个碱基对的cDNA编码313个氨基酸的蛋白质,分子量33 kD<sup>[14]</sup>,分为omentin-1和omentin-2两型,二者均表达于网膜脂肪细胞中,以omentin-1在网膜脂肪组织中的表达占主导地位,同时,omentin-1也是血液循环中的主要类型,主要发挥omentin调节糖脂代谢的生物学作用<sup>[15]</sup>。因此,本文中主要就omentin-1与GDM的相关性进行论述。

Omentin作为一种分泌蛋白,通过内分泌、自分泌及旁分泌的方式,参与调节全身机体代谢过程,增强胰岛素敏感性和葡萄糖代谢,从而调节人体的体脂分布;另一方面,因为omentin在血液中循环,它也可以作用于远处的部位,例如肌肉、肝和内脏脂肪,以增强胰岛素敏感性和葡萄糖代谢,因此可以在营养物储存和分配中发挥更广泛的作用。体外研究<sup>[13]</sup>表明:重组omentin-1对基础葡萄糖摄取没有影响,却显著增加胰岛素刺激的葡萄糖摄取,提示omentin-1可能提高了胰岛素敏感性。其机制可能是其在大网膜脂肪组织中通过胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)/磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)途径或直接增强脂肪细胞Akt磷酸化,改善胰岛素的敏感性,提高脂肪细胞对葡萄糖的摄取,但具体机制尚不明确<sup>[14]</sup>。因此,omentin没有内在的胰岛素模拟活性,其对葡萄糖转运的作用可能主要通过提高胰岛素敏感性来实现。

### 1.2 Omentin-1 与妊娠期糖尿病的临床与基础研究

目前omentin-1对GDM的影响没有达成共识。有临床研究<sup>[16]</sup>表明:妊娠期间母体血浆中omentin-1逐渐降低,妊娠28周降至最低,并维持至产后7周左右。有研究<sup>[17]</sup>发现:与无GDM的孕妇相比,GDM孕妇血清中omentin-1明显降低,对比产前肥胖(BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>)与非肥胖(BMI $< 28$  kg/m<sup>2</sup>)的孕妇血清omentin-1水平,得出血清omentin-1水平在非肥胖糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)孕妇组、肥胖NGT孕妇组、非肥胖GDM组、肥胖GDM组之间差异存在统计学意义,以肥胖GDM组孕妇omentin-1血清水平下降最为明显。另有研究<sup>[18]</sup>表明:在非肥胖女性中,GDM女性与NGT女性相比omentin-1水平明显降

低;但是在肥胖女性中,GDM和NGT女性之间的血清 omentin-1水平没有差异。Franz等<sup>[19]</sup>认为整个妊娠期间的孕妇 omentin-1水平降低,GDM孕妇的降低更为明显,BMI较高的女性的 omentin-1水平较低。综上所述,孕妇血清 omentin-1水平在整个孕期水平低于非妊娠状态,肥胖的孕妇血清 omentin-1水平要低于非肥胖的孕妇,但是肥胖女性中孕妇血清 omentin-1水平与GDM的相关性却存在争议,其可能与妊娠GDM诊断标准、实验试剂、研究人群饮食等有关,有待进一步研究明确。

有学者<sup>[18]</sup>认为:孕期母体肥胖与血浆中循环的 omentin-1减少及脂肪组织和胎盘 omentin-1的 mRNA表达减少有关。超重/肥胖个体中的 omentin mRNA表达降低,当超重/肥胖与T2DM合并时, omentin mRNA表达进一步降低<sup>[20]</sup>。也有研究<sup>[17]</sup>表明:GDM孕妇普遍存在孕前产前肥胖、高糖高脂高胰岛素血症,并且伴有不同程度IR和慢性炎症状态,血清 omentin-1仅与血脂类指标如高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)呈正相关,而与肥胖程度、空腹血糖水平、IR程度呈负相关,据此推测脂肪因子 omentin-1可能参与了GDM患者糖、脂肪代谢紊乱及IR的形成,其下降程度可以反映GDM患者肥胖、糖和脂肪代谢紊乱和IR状态,其值越低,程度越重,但其具体机制有待探讨。如前所述,IR是GDM的重要发病机制,IRS-1在网膜脂肪组织的表达降低是GDM患者发生IR的关键因素之一。Omentin-1可使AKT瞬时磷酸化,促进脂肪细胞对葡萄糖的摄取,GDM患者大网膜脂肪组织中IRS-1/PI-3K信号异常参与了GDM患者IR的发生<sup>[21]</sup>。大网膜脂肪组织中 omentin-1与IRS-1表达呈正相关,由此推断 omentin-1可能是通过某种途径激活IRS-1,IRS-1活化后引起信号通路下游信号转导促进葡萄糖的代谢,提高胰岛素的敏感性<sup>[16]</sup>。Omentin-1与GDM胰岛素抵抗存在紧密的联系,是机体的保护因子,对肥胖、糖尿病等具有拮抗作用, omentin-1的表达下降是机体发生IR的重要原因之一<sup>[22]</sup>。

## 2 内脏脂肪与妊娠期糖尿病

脂肪组织能影响胰岛素敏感性、血压水平、内皮功能、纤溶活动及炎症反应,参与多种重要病理生理过程,是人体内重要的内分泌器官,其在身体不同部位的分布存在明显差异,相比于外周脂质沉积,向心性脂肪储存与GDM等代谢性疾病的相关性更大<sup>[23]</sup>。有研究<sup>[24]</sup>表明:内脏脂肪与

IR和T2DM的关系比皮下脂肪更密切。

内脏脂肪围绕着人的脏器,对人的内脏起着支撑、稳定和保护的作⽤,一定量的内脏脂肪其实是人体必需的。目前认为腹部超声是测量腹内脂肪组织和诊断腹腔内肥胖的可靠方法<sup>[25-26]</sup>。Gur等<sup>[27]</sup>于妊娠11~14周,用超声波测量VAT(从腹直肌内侧缘水平到腹主动脉前壁的距离),通过对比分析,发现妊娠早期VAT的测量可以预测妊娠24~28周时葡萄糖稳态受损,而VAT>19.5 mm对预测GDM的意义较大。Martin等<sup>[8]</sup>和De Souza等<sup>[28]</sup>也得出妊娠早期VAT对GDM有预测作用,但其与母亲年龄、种族、T2DM家族史或母亲BMI无关,而皮下脂肪组织与GDM未见相关性。

## 3 内脏脂肪与 omentin-1

内脏脂肪量的增加是机体摄入过多能量的结果,其可以产生游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),通过门脉循环进入肝脏,抑制肝细胞中的胰岛素受体,导致IR,同时伴有巨噬细胞浸润,产生多种促炎因子如IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 等,导致局部脂肪组织的无菌性炎症反应及IR<sup>[27]</sup>,且与多种肥胖相关疾病的发生和发展有因果关系,包括T2DM、血脂异常和动脉粥样硬化等<sup>[29]</sup>。而 omentin-1主要由内脏脂肪分泌,其在内脏脂肪组织中的表达量远远高于皮下脂肪<sup>[14]</sup>。随着内脏脂肪含量增多,FFA脂解增强,TNF- $\alpha$ , IL-6等炎症因子表达增强,致使机体处于慢性炎症状态, omentin-1表达由于受到炎症因子的抑制,其表达水平降低<sup>[30]</sup>。内脏脂肪量的增加,可能导致IR, omentin-1水平下降及慢性炎症作用等,继而影响机体血糖水平,导致葡萄糖耐受不良。因此,妊娠期内脏脂肪厚度、 omentin-1与妊娠期葡萄糖稳态受损之间有一定的相关性。

## 4 结语

妊娠早期VAT的测量对预测妊娠24~28周时葡萄糖稳态受损有重要意义,其与母亲年龄、种族、T2DM家族史及母亲BMI无关,但是受孕方式、妊娠次数、既往GDM病史、手术史对孕妇早期VAT是否有影响尚不明确,有待进一步研究明确。同时为充分阐明脂肪因子 omentin-1在妊娠糖尿病中的作用,需要进行大规模前瞻性队列研究,排除混杂因素,例如母亲年龄、BMI、诊断标准以及实验设计、标本存放等差异,以提供

omentin-1与GDM的关联的确凿证据。此外,目前有学者认为高血压和多囊卵巢综合征等疾病与内脏脂肪、脂肪因子存在一定的联系。因此,在进行脂肪因子omentin-1及内脏脂肪与妊娠期糖尿病相关性研究时,需要排除慢性高血压、妊娠期高血压、多囊卵巢综合征等可能存在的相关因素的影响。通过研究妊娠早期测量孕妇内脏脂肪组织厚度及血清omentin-1水平,明确二者之间的相关性及其与GDM的相关性,将二者联合起来共同预测GDM是一个具有研究价值的课题。相信在不久的将来,随着对脂肪组织及脂肪因子omentin-1的更进一步的研究,一定会为GDM的早预测、早干预以及治疗提供新思路,对减少GDM所致不良妊娠结局做出贡献。

## 参考文献

- Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 176-185.
- Gare DJ. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 5(3): 1991-2002.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1773-1779.
- Li J, Song C, Li C, et al. Increased risk of cardiovascular disease in women with prior gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 140: 324-338.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2018;19(11): 3342.
- Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 468: 60-70.
- Bray G, Jablonski K, Fujimoto W, et al. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(5): 1212-1218.
- Martin AM, Berger H, Nisenbaum R, et al. Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1308-1310.
- Alissa EM, Alsalmi MM, Alama NA, et al. Role of omentin-1 and C-reactive protein in obese subjects with subclinical inflammation[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2016, 3: 7-11.
- Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, et al. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(8): E691-E714.
- Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6):488-499.
- Dabelea D, Snellbergson JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(3): 579-584.
- Wei B, Baecker A, Song Y, et al. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Metabolism*, 2015, 64(6): 756-764.
- 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[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6): 1253-1261.
- 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 periaortic and visceral abdominal depots[J]. *Int J Obes*, 2008, 32(5): 810-815.
- 李晓红, 陈卓, 马润玫, 等. 脂肪因子网膜素1与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 446-450.  
LI Xiaohong, CHEN Zhuo, MA Runmei, et al. Relationship of Omentin-1 and insulin resistant in gestational diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2018, 26(6): 446-450.
- 李晓红, 潘宝龙, 马润玫. 脂肪因子Omentin-1与妊娠期糖尿病相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(3): 291-294.  
LI Xiaohong, PAN Baolong, MA Runmei. Study on correlation between serum omentin-1 and gestational diabetes mellitus[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2017, 38(3): 291-294
- Barker G, Lim R, Georgiou HM, et al. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42943.
- Franz M, Polterauer M, Springer S, et al. Maternal and neonatal omentin-1 levels in gestational diabetes[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(4): 885-889.
- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(6): 1655-1661.
- 李晓红, 陈卓, 马润玫, 等. IRS-1/-2及PI-3K在妊娠期糖尿病孕妇大网膜脂肪组织中的表达[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(35).  
LI Xiaohong, CHEN Zhuo, MA Runmei. Expressions of IRS-1/-2 and PI3K in omental adipose tissue of pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2013, 28(35): 5872-5876
- 潘宝龙. 脂肪因子Omentin-1、Chemerin、Vaspin体外表达与

- GDM胰岛素抵抗研究[D].昆明:昆明医科大学,2016.
- PAN Baolong. Research on the GDM insulin resistance and expression of Omentin-1, Chemerin and Vaspin in vitro[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2016.
23. Hu T, Yao L, Gustat J, et al. Which measures of adiposity predict subsequent left ventricular geometry? Evidence from the Bogalusa Heart Study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(3): 319-326.
24. Gallagher D, Kelley DE, Yim JE, et al. Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(3): 807-814.
25. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat[J]. *J Clin Ultrasound*, 2010, 18(7): 563-567.
26. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, et al. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25(9): 1346-1351.
27. Gur EB, Ince O, Turan GA, et al. Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2014, 47(2): 478-484.
28. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, et al. Hepatic fat and abdominal adiposity in early pregnancy together predict impaired glucose homeostasis in mid-pregnancy[J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6(9): e229.
29. Bays HE. Adiposopathy: Is "Sick Fat" a cardiovascular disease?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(25): 2461-2473.
30. 蒋凌云. 2型糖尿病内脏脂肪、脂肪因子与心脏外膜脂肪及心功能关系研究[D].南宁:广西中医药大学,2017.
- JIANG Lingyun. Research the relationship between visceral adipose fat, adipokines and epicardial adipose fat, cardiac function in type 2 diabetes mellitus patients[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2017.

**本文引用:** 吴艳莉, 边秀平, 孙敬霞. Omentin-1及内脏脂肪厚度与妊娠期糖尿病相关性研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1555-1559. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.029

**Cite this article as:** WU Yanli, BIAN Xiuping, SUN Jingxia. Progress in the correlation between Omentin-1 and visceral fat thickness and gestational diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1555-1559. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.029