

妊娠期糖尿病易感基因研究进展

魏文文 王欣 谭贵琴 周芳宇 杜娟 于红松

(遵义医科大学 基础医学院、贵州省基因检测与治疗特色重点实验室, 贵州 遵义 563000)

摘要 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠前无糖尿病病史的女性在妊娠期间诊断出的糖耐量异常,可对孕妇及胎儿的围产期以及远期健康造成不良影响.近年来,GDM的发病率不断升高,但是GDM的病因和发病机制尚不完全清楚.越来越多的研究表明,GDM的发生发展与遗传易感性相关.因此,本文就GDM易感基因的最新研究进展进行综述.

关键词 妊娠期糖尿病;易感基因;单核苷酸多态性;研究进展

中图分类号 R714.2

文献标识码 A

0 引言

妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM),是指妊娠前无糖尿病病史的女性在妊娠期间诊断出的葡萄糖耐量异常,是妊娠最常见的并发症之一.GDM会对母体造成损害,主要表现为妊娠高血压、先兆子痫等并发症,还可能造成一些不良的分娩结局,包括流产、剖宫产和巨大儿等.虽然GDM患者血糖通常能够在分娩后恢复正常,但从长期来看,有GDM病史的女性更容易罹患2型糖尿病,患者的婴儿也更容易在未来生活中超重或者肥胖^[1].据报道,我国西部地区GDM发病率经年龄标准化比较后为18.3%,并且仍有持续上升的趋势^[1].目前GDM发病机制复杂且尚不完全清楚,较多的证据表明高龄、肥胖和不健康的生活方式等危险因素均可导致GDM的发生.同时有越来越多的研究发现,GDM的发生发展可能与基因的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNPs)导致的机体糖脂代谢异常、胰岛素抵抗以及胰岛素分泌不足等有关.最新的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)鉴定了突触孔蛋白(Synaptoporin, SYNPR)基因、钙粘蛋白18(cadherin-18, CDH18)基因、依赖CBP80/20的翻译起始因子(CBP80/20-Dependent Translation Initiation Factor, CTIF)基因和前列环素合成酶(Prostacyclin Synthase, PTGIS)基因多态性可能与中国汉族人群GDM的发病风险存在相关^[2].因此,本文就GDM相关的易感基因最新研究进展进行综述.

1 脂代谢相关基因多态性与GDM易感性

1.1 PON1基因多态性与GDM

对氧化酶1(Paraoxonase 1, PON1)基因定位于人类7号染色体q21.3-q22.1区域,编码序列由9个外显子组成,编码的PON1是一种血清/血浆高密度脂蛋白结合酶,可以催化有机磷酸盐和脂质过氧化物的水解,保护低密度脂蛋白不被氧化,降低糖尿病等代谢性疾病的风险^[3].Aydemir等^[4]比较了土耳其地区GDM孕妇与正常孕妇之间PON1 L55M和Q192R位点等位基因、基因型频率,发现两组之间的差异不具有统计学意义,但发现PON1 L55M和Q192R多态性与GDM患者总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和载脂蛋白a等危险因素相关,提示PON1 L55M和Q192R多态性的MM和QR/RR基因型可能与

收稿日期:2019-11-26

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1004303);国家自然科学基金面上项目(81670844);贵州省科学基金重点项目(黔科合基础[2019]1464);贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划项目(黔教合KY字[2017]077);遵义医科大学优秀青年人才计划(18-ZY-001)

通讯作者:于红松,男,汉族,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:自身免疫病,E-mail:yuhongsong@163.com.

GDM 风险的增加有关. 同时, 有两项研究同样发现 *PON1* Q192R 多态性与希腊和沙特地区女性的 GDM 易感性密切相关^[5, 6]. 以上研究结论表明, *PON1* 基因多态性与部分地区和人群 GDM 的发生发展显著关联, 但其易感位点存在差异, 这可能与不同地区、不同种族人群在遗传背景、饮食习惯等方面的差异有关.

1.2 *ADIPOQ* 基因多态性与 GDM

脂联素(Adiponectin, *ADIPOQ*)基因定位于人类 3 号染色体 q27 上, 共有 5 个外显子. 编码的 *ADIPOQ* 是一种胶原样细胞因子, 主要在脂肪组织中表达, 调节各种代谢过程, 包括葡萄糖代谢和脂肪酸氧化, 能够降低胰岛素抵抗、改善脂质代谢和抗炎作用^[7]. Feng 等^[7] 研究发现, 胰岛素抵抗相关基因 *ADIPOQ* rs2241766 和 rs5443 多态性可能与中国河南地区汉族女性的 GDM 发生发展有关. Takhshid 等^[8] 也发现 *ADIPOQ* rs2241766 的 TG/GG 基因型是印度人群 GDM 的独立危险因素, 且升高循环中的 *ADIPOQ* 水平可降低 GDM 患者的胰岛素抵抗. 吴优等^[9] 对来自中国、日本、保加利亚和波兰的女性进行荟萃分析发现, *ADIPOQ* rs266729 位点的多态性仅与除中国地区之外的其他地区女性的 GDM 的发生存在相关性. 综上所述, 虽然已有多项研究发现 *ADIPOQ* 多态性与 GDM 的发生相关, 但这种相关性是否存在种族差异还需要通过在更多人群中的研究进行验证.

2 糖代谢相关基因多态性与 GDM 易感性

2.1 *MTNR1B* 基因多态性与 GDM

褪黑素受体 1B(melatonin receptor 1B, *MTNR1B*)基因定位于人类 11 号染色体 q21-22.13 上, 编码的 *MTNR1B* 是 G 蛋白偶联受体家族成员, 主要在胰腺细胞中表达, 可通过影响褪黑素功能参与葡萄糖代谢和胰岛素分泌^[10]. Tarnowski 等^[11] 发现 *MTNR1B* rs4753426 的基因型和等位基因频率在波兰地区 GDM 妇女和健康孕妇中的分布差异无统计学意义, 但 G 等位基因数量的增加可使该地区女性发生 GDM 的风险显著升高. Jia 等^[10] 的一项包括了墨西哥、芬兰、希腊、中国等地区的亚洲和高加索人群的荟萃分析, 结果显示 *MTNR1B* rs1387153、rs4753426 和 rs10830963 多态性与 GDM 的易感性显著相关. 此外, Alharbi 等^[12] 的研究证明, *MTNR1B* rs1387153 和 rs10830963 多态性与沙特女性的 GDM 相关. 综上所述, *MTNR1B* 与 GDM 的相关性已得到多项研究证实, 但具体的作用机制尚需更加深入的探索.

2.2 *GCKR* 基因多态性与 GDM

葡萄糖激酶调节基因(glucokinase regulatory gene, *GCKR*)定位于人类染色体 2p23.3 区域, 编码的葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein, *GKRP*)可以调节葡萄糖激酶的活性, 参与葡萄糖在肝脏的储存和代谢过程, 同时影响胰岛素的分泌^[13]. Jamalpour 等^[14] 评估了 *GCKR* 基因多态性与马来西亚女性 GDM 风险之间的关系, 发现 *GCKR* rs780094 位点 C 等位基因能够显著增加 GDM 的发生风险, 随后进行的涵盖了印度、马来西亚和中国地区女性的荟萃分析, 也证实了这个结论. Guo 等^[15] 对来自波兰、丹麦、墨西哥等地的高加索人群及中国、韩国、印度等地的亚洲人群进行了荟萃分析, 同样证实了 *GCKR* rs780094 多态性与 GDM 风险存在相关. 李亚妮等^[16] 研究发现 *GCKR* rs780094 位点 C 等位基因能够增加中国陕西地区女性发生 GDM 的风险. 因此, *GCKR* 多态性与 GDM 的发生风险相关这一结论已在多个地区的人群中得到验证, 但还需增加样本量、扩大研究人群以探索 *GCKR* 在 GDM 发生中发挥的具体作用.

2.3 *CAPN10* 基因多态性与 GDM

钙蛋白酶-10(calpain-10, *CAPN10*)基因定位于人类染色体 2q37.3 上的非胰岛素依赖性 I 型糖尿病区域, 由 15 个外显子组成, 编码的 *CAPN10* 是一种半胱氨酸蛋白酶, 可通过在胰岛 β 细胞、心脏、肝脏、骨骼肌和脂肪细胞中表达, 参与多种细胞功能, 包括脂肪细胞代谢和葡萄糖代谢等作用^[17]. Hou 等^[18] 的荟萃分析显示, 亚洲和高加索人群 GDM 的易感性与 *CAPN10* rs3792267/rs3842570/rs3842570 的 GG/2R2R/TT 单倍体组合有关. 据报道, *CAPN10* rs3842570 缺失多态性的 3R/3R 基因型能够升高墨西哥 GDM 妇女的血糖水平^[19]. Zhang 等^[20] 比较了中国山东地区 GDM 女性和正常女性 *CANP10* 的基因型频率, 发现 *CANP10* rs2975760 和 rs3792267 多态性与 GDM 的发生无关, 仅影响了 GDM 的严重程度. 综上所述, *CAPN10* 与 GDM 易感性的相关性仅在少数地区和人群中得到验证, 还需要更多的涵盖不同人群的研究证实这一结论.

2.4 *PTPRD* 基因多态性与 GDM

蛋白酪氨酸磷酸酶受体 D 型(protein tyrosine phosphatase receptor type D, *PTPRD*)基因定位于人类

第 9 号染色体 p23-p24.3 区域,编码的 PTPRD 属于蛋白酪氨酸磷酸酶的 R2A 亚家族,广泛分布于肝脏、脂肪组织和上皮细胞等胰岛素敏感的器官,因此其功能的缺陷可能引起机体胰岛素敏感性和葡萄糖稳态的改变^[21]. Chang 等^[22]进行的一项对于中国汉族人群的 GWAS 证实 PTPRD 基因多态性可能与汉族人群 2 型糖尿病的发展有关. Chen 等^[21]对中国南京地区的汉族 GDM 女性进行了基因分型和相关性分析,发现 PTPRD rs10511544 A>C、rs10756026 T>A 和 rs10809070 C>G 多态性可能有助于降低中国汉族人群 GDM 的易感性. 王珊等^[23]也对比了中国深圳地区汉族 GDM 女性的 PTPRD rs17584499 位点 T 等位基因和 CC、CT、TT 基因型分布频率,结果发现 GDM 孕妇与正常孕妇间的基因分布频率无差异,因此,证明 PTPRD rs17584499 多态性与中国深圳地区汉族女性的 GDM 易感性无关. 目前,PTPRD 多态性与 GDM 的相关性研究仅局限于亚洲地区,且研究结论尚存在分歧,因此,其在 GDM 发生发展中发挥的作用还需要进一步的探索.

3 胰岛素抵抗相关基因多态性与 GDM 易感性

3.1 STRA6 基因多态性与 GDM

维甲酸诱导基因 6(stimulated by retinoic acid gene 6, STRA6)定位于人类染色体 15q24.1 上,包含 20 个外显子和 19 个内含子. 该基因编码的 STRA6 蛋白是一种细胞因子受体,可通过激活相关信号通路,干扰胰岛素信号转导,从而参与胰岛素抵抗的发生^[24]. Huang 等^[24]发现 STRA6 rs736118 多态性与中国南方汉族妇女的 2 型糖尿病有关. Hu 等^[25]首次研究了 STRA6 基因多态性与中国汉族人群 GDM 的关系,并评估了该多态性位点与空腹血糖、餐后血糖和胰岛素抵抗水平的关系,结果表明 STRA6 rs736118 多态性与 GDM 患者空腹胰岛素水平相关,同时与胰岛素抵抗指数也存在相关性. 综上所述,STRA6 与 GDM 的相关性研究较少,因此 STRA6 多态性是否在 GDM 的发生发展中发挥作用还有待进一步研究.

3.2 VDR 基因多态性与 GDM

维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因定位于人类染色体 12q13.1,由 11 个外显子组成,编码的 VDR 是核激素受体超家族的成员之一,可通过与活性维生素 D 结合参与胰岛素代谢途径^[26]. Rahmancezhad 等^[27]研究发现 VDR rs7975232 和 rs731236 多态性的基因型频率在伊朗的 GDM 孕妇和正常孕妇间存在显著差异,且携带 rs7975232 的 CC 基因型和 rs731236 的 TT 基因型的个体具有更高的 GDM 风险. Zhu 等^[28]研究发现,VDR rs1544410 和 rs731236 多态性与中国马鞍山地区女性 GDM 发病风险显著相关. Apaydn 等^[26]的研究证实 VDR rs19735810 多态性能够通过参与土耳其女性的胰岛素抵抗导致 GDM 的发生. 因此,虽然已有多项研究发现 VDR 多态性能够在 GDM 的发生中发挥作用,但还需要在不同人群中进行进一步研究来证实这一结论.

4 胰岛素分泌相关基因多态性与 GDM 易感性

4.1 IGF2BP2 基因多态性与 GDM

胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2,IGF2BP2)基因定位于人类 3 号染色体 q27.2,是 mRNA 结合蛋白家族成员之一,其编码的 IGF2BP2 在胰腺、肝脏、肠等部位高度表达,可参与胰腺的生长发育,具有刺激胰岛素分泌等功能^[23]. 有报道称 IGF2BP2 rs4402960 多态性与韩国孕妇 GDM 的发生高度相关^[29]. Tarnowski 等^[30]对比了波兰 GDM 孕妇和正常糖耐量孕妇的 IGF2BP2 rs4402960 和 rs11705701 位点的基因型分布,发现两者之间基因型分布无统计学意义,但观察到 IGF2BP2 基因型为 rs4402960 TT 和 rs11705701 AA 基因型的孕妇,与其他基因型的 GDM 孕妇相比,妊娠期更长,提示 IGF2BP2 rs4402960 和 rs11705701 多态性与波兰女性的 GDM 风险无关,但可能影响该地区女性的妊娠状态. 王珊等^[23]也发现 IGF2BP2 rs1470579 多态性与中国深圳人群的 GDM 易感性无关. 综上所述,不同的研究对于 IGF2BP2 多态性与 GDM 易感性相关这一结论存在分歧,因此需要扩大样本量,在不同人群中进一步探讨 IGF2BP2 多态性是否与 GDM 的发生发展相关.

4.2 CDKN2A/2B 基因多态性与 GDM

周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A/2B(cyclin-dependent kinases-inhibitor-2A/2B, CDKN2A/2B)基因定

位于人类9号染色体短臂,在胰腺中高度表达,被认为是糖尿病发展的最强遗传决定因素之一,编码的p16^{INK4a}和p15^{INK4b}蛋白能够抑制细胞周期依赖性激酶4(cyclin-dependent kinases 4, CDK4)和CDK6功能,从而影响胰岛β细胞增殖和胰岛素分泌^[31]. Wang等^[31]发现CDKN2B rs1063192位点CC基因型与中国汉族GDM女性的餐后血糖和胰岛素水平有关. Tarnowski等^[32]研究发现,CDKN2A/2B rs10811661位点的C等位基因能够降低波兰女性发生GDM的风险. Noury等^[33]对比了埃及GDM孕妇与正常孕妇之间CDKN2A/2B rs10811661位点的等位基因频率和基因型频率,发现两组的比较差异无统计学意义. 综上所述,CDKN2A/2B多态性与GDM发生发展相关尚缺乏直接的证据,还需要扩大样本量和研究人群进一步研究CDKN2A/2B与GDM的相关性.

4.3 TCF7L2 基因多态性与 GDM

转录因子7类似物-2(transcription factor 7-like 2, TCF7L2)基因定位于人类10号染色体q25.3,由14个外显子和13个内含子组成,其表达产物为T细胞转录因子4,是具有高度变异性的转录因子,可通过Wnt信号转导通路在胰岛β细胞增殖与分化、胰岛素分泌及维持血浆葡萄糖稳态等方面起重要作用^[34]. Chang等^[35]的荟萃分析显示,TCF7L2 rs7903146、rs12255372和rs7901695多态性与马来西亚、韩国、巴西、中国和美国等地区的亚洲和高加索人的GDM显著相关. Ye等^[36]也发现TCF7L2 rs290487、rs6585194和rs7094463多态性与中国汉族GDM女性的胰岛素抵抗和胰岛素分泌有关. 最新的一项临床实验结果显示,在德国和希腊地区,携带TCF7L2 rs7903146位点T风险等位基因的GDM孕妇与其他GDM孕妇相比,餐后血糖升高的更快,可能更加需要胰岛素治疗^[34]. 综上所述,TCF7L2多态性与女性的GDM风险相关这一结论已在多个国家和人群得到证实,但具体的作用机制还需要更加深入的探索.

4.4 CDKAL1 基因多态性与 GDM

细胞周期蛋白依赖性激酶5调节亚单位相关蛋白1类似物1(cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein-1-like1, CDKAL1)基因定位于人类染色体6q22.3区域,共包含6个外显子,其表达的CDKAL1能通过抑制细胞周期依赖性激酶5(CDK5)介导的胰岛β细胞凋亡来调节胰岛素的分泌^[37]. Wang等^[38]在对中国太原地区汉族女性的病例对照实验中发现,CDKAL1 rs4712527、rs7748720、rs9350276和rs6938256多态性与GDM的风险降低有关,而rs9295478、rs6935599和rs7747752多态性则可升高GDM的风险. Guo等^[15]的荟萃分析涵盖了中国、韩国、西班牙、美国等地区的亚洲和高加索人,结果显示CDKAL1 rs7756992和rs7754840基因多态性与这些地区女性的GDM风险高度相关. 但Tarnowski和Noury等^[33,39]均未在埃及和波兰女性中发现任何与CDKAL1基因多态性相关的GDM风险. 目前,CDKAL1多态性是否与GDM风险相关尚存在争议,还需要增加样本量和多态性位点以获取更有价值的研究结论.

5 结语

综上所述,GDM作为妊娠期最常见的并发症之一,严重危害了GDM孕妇和胎儿的围产期以及远期健康,但其发病机制尚不明确. 目前已有多项研究发现基因SNPs与GDM的易感性显著关联,但不同地区、不同种族人群GDM的易感基因和易感位点存在差异,这可能与遗传背景、饮食习惯等方面的差异有关. 因此,通过扩大样本量以及进行多地区多种族人群的关联研究,更有利于准确鉴定与GDM发生发展相关的基因和位点. 这将有助于阐明GDM的发病机制,实现从基因水平对疾病进行早期干预,从病因上降低GDM的发病率,同时为临床诊断、治疗和预后提供新的思路和方法.

参 考 文 献

- [1] Mak J K L, Lee A H, Pham N M, et al. Gestational diabetes incidence and delivery outcomes in Western China: A prospective cohort study[J]. Birth, 2019, 46(1): 166-172.
- [2] Wu N N, Zhao D, Ma W, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Chinese women[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 15: 1-8.
- [3] Mackness M, Mackness B. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles[J]. Gene, 2015, 567(1): 12-21.

- [4] Aydemir B, Behice Serinkan Cinemre F, Cinemre H, et al. Paraoxonase 1 (PON1) Q192R and L55M polymorphisms, lipid profile, lipid peroxidation and lipoprotein-a levels in Turkish patients with pregnancy-related disorders[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(5): 417-421.
- [5] Pappa K I, Gazouli M, Anastasiou E, et al. The Q192R polymorphism of the paraoxonase-1 (PON1) gene is associated with susceptibility to gestational diabetes mellitus in the Greek population[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(8): 617-620.
- [6] Al-Hakeem M M, Abotalib Z, Alharbi K K, et al. Relationship between the paraoxonase 1 gene glutamine 192 to arginine polymorphism and gestational diabetes mellitus in Saudi women[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(15): 122-125.
- [7] Feng Y, Jiang C D, Chang A M, et al. Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(2): 339-347.
- [8] Takshid M A, Haem Z, Aboualizadeh F. The association of circulating adiponectin and + 45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14(1): 30-35.
- [9] 吴优, 沈彦婷. 脂联素基因 rs266729(-11377C/G)位点多态性与妊娠期糖尿病相关性的 Meta 分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(6): 691-695.
- [10] Jia G, Gao Y, Li C, et al. Effects of MTNR1B genetic variants on individual susceptibility to gestational diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Am J Perinatol*, 2019, doi: 10.1055/s-0039-1685446.
- [11] Tarnowski M, Malinowski D, Safranow K, et al. MTNR1A and MTNR1B gene polymorphisms in women with gestational diabetes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(5): 395-398.
- [12] Alharbi K K, Al-Sulaiman A M, Shedaïd K M B, et al. MTNR1B genetic polymorphisms as risk factors for gestational diabetes mellitus: a case-control study in a single tertiary care center[J]. *Ann Saudi Med*, 2019, 39(5): 309-318.
- [13] Lin Z, Wang Y, Zhang B, et al. Association of type 2 diabetes susceptible genes GCKR, SLC30A8, and FTO polymorphisms with gestational diabetes mellitus risk: a meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2018, 62(1): 34-45.
- [14] Jamalpour S, Zain S M, Mosavat M, et al. A case-control study and meta-analysis confirm glucokinase regulatory gene rs780094 is a risk factor for gestational diabetes mellitus[J]. *Gene*, 2018, 650: 34-40.
- [15] Guo F, Long W, Zhou W, et al. FTO, GCKR, CDKAL1 and CDKN2A/B gene polymorphisms and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(4): 705-715.
- [16] 李亚妮, 肖景华, 吴益青, 等. GCKR 基因 rs780094(C>T)多态性与妊娠期糖尿病发病风险的相关性分析[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2018, 14(4): 453-458.
- [17] Cui J, Xu X, Yin S, et al. Meta-analysis of the association between four CAPN10 gene variants and gestational diabetes mellitus[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(3): 447-453.
- [18] Hou Z, Li M, Cao Y. TCF7L2, CAPN10 polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus (GDM) risks: a meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(5): 399-404.
- [19] Castro-Martinez A G, Sanchez-Corona J, Vazquez-Vargas A P, et al. Association analysis of calpain 10 gene variants/haplotypes with gestational diabetes mellitus among Mexican women[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(3): 81-86.
- [20] Zhang X, Shi C, Wei L, et al. The Association between the rs2975760 and rs3792267 single nucleotide polymorphisms of Calpain 10 (CAPN10) and gestational diabetes mellitus[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5137-5142.
- [21] Chen T, Xu J, Liu G, et al. Genetic variants in PTPRD and risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76101-76107.
- [22] Chang Y C, Chiu Y F, Liu P H, et al. Replication of genome-wide association signals of type 2 diabetes in Han Chinese in a prospective cohort[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(3): 365-372.
- [23] 王珊, 张燕, 梁卉, 等. IGF2BP2、PTPRD 基因多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2017, 7(2): 32-38.
- [24] Huang H W, Liang B Y, Li Y X. Association of polymorphisms in STRA6 and RARRES2 genes with Type 2 Diabetes in Southern Han Chinese[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 3: 6589793.
- [25] Hu S, Yan J, You Y, et al. Association of polymorphisms in STRA6 gene with gestational diabetes mellitus in a Chinese Han population [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(11): e14885.
- [26] Apaydin M, Beysel S, Eyerci N, et al. The VDR gene FokI polymorphism is associated with gestational diabetes mellitus in Turkish women[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 82-87.
- [27] Rahmannedzhad G, Mashayekhi F J, Goodarzi M T, et al. Association between vitamin D receptor ApaI and TaqI gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant women population[J]. *Gene*, 2016, 581(1): 43-47.
- [28] Zhu B, Huang K, Yan S, et al. VDR Variants rather than early pregnancy vitamin D concentrations are associated with the risk of gestational diabetes; The Ma'an Shan Birth Cohort (MABC) study[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 24: 8313901.
- [29] Chon S J, Kim S Y, Cho N R, et al. Association of variants in PPARgamma(2), IGF2BP2, and KCNQ1 with a susceptibility to gestational diabetes mellitus in a Korean population[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(2): 352-357.

- [30] Tarnowski M, Bujak J, Kopytko P, et al. Effect of FTO and IGF2BP2 gene polymorphisms on duration of pregnancy and Apgar scores in women with gestational diabetes[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(2): 151-156.
- [31] Wang X, Li W, Ma L, et al. Association study of the miRNA-binding site polymorphisms of CDKN2A/B genes with gestational diabetes mellitus susceptibility[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(5): 951-958.
- [32] Tarnowski M, Malinowski D, Safranow K, et al. CDC123/CAMK1D gene rs12779790 polymorphism and rs10811661 polymorphism upstream of the CDKN2A/2B gene in women with gestational diabetes[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(4): 345-348.
- [33] Noury A E, Azmy O, Alsharnoubi J, et al. Variants of CDKAL1 rs7754840 (G/C) and CDKN2A/2B rs10811661 (C/T) with gestational diabetes; insignificant association[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 181-185.
- [34] Potasso L, Perakakis N, Lamprinou A, et al. Clinical impact of the TCF7L2 gene rs7903146 type 2 diabetes mellitus risk polymorphism in women with gestational diabetes mellitus; impaired glycemic control and increased need of insulin therapy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, doi: 10.1055/a-1008-9223.
- [35] Chang S, Wang Z, Wu L, et al. Association between TCF7L2 polymorphisms and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4): 560-570.
- [36] Ye D, Fei Y, Ling Q, et al. Polymorphisms in TCF7L2 gene are associated with gestational diabetes mellitus in Chinese Han population [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 30686-30690.
- [37] 彭方亮. 妊娠糖尿病与 CDKAL1 的研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(18): 2484-2486.
- [38] Wang K, Chen Q, Feng Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in CDKAL1 gene are associated with risk of gestational diabetes mellitus in Chinese population[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 14: 3618103.
- [39] Tarnowski M, Malinowski D, Pawlak K, et al. GCK, GCKR, FADS1, DGKB/TMEM195 and CDKAL1 gene polymorphisms in women with gestational diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(4): 372-379.

Research Advances on Susceptibility Genes of Gestational Diabetes Mellitus

WEI Wen-wen WANG Xin TAN Gui-qin ZHOU Fang-yu
DU Juan YU Hong-song

(School of Basic Medical Science, Special Key Laboratory of Gene Detection & Therapy
of Guizhou Province, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Abstract Gestational diabetes mellitus(GDM)refers to abnormal glucose tolerance that is firstly diagnosed during pregnancy in women without a history of diabetes before pregnancy, which may cause adverse effects on the perinatal and long-term health of pregnant women and fetuses. In recent years, the incidence of GDM has been increasing, whereas the etiology and pathogenesis of GDM are not fully understood. More and more studies have shown that the occurrence and development of GDM is related to genetic susceptibility. Therefore, this article reviews the latest research advance of susceptibility genes associated with GDM.

Keywords gestational diabetes mellitus; susceptibility genes; single nucleotide polymorphism; research advance