

# 肥胖相关基因多态性与妊娠期糖尿病发病风险的关系

杨飞飞<sup>1</sup> 韩天碧<sup>1</sup> 杜文琼<sup>1</sup> 赵枫<sup>1</sup> 王颖<sup>1</sup> 冯永亮<sup>1</sup> 杨海澜<sup>2</sup> 王素萍<sup>1</sup> 邬惟为<sup>1</sup> 张亚玮<sup>3</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第一医院妇产科,太原 030001; <sup>3</sup>耶鲁大学公共卫生学院环境健康科学系,美国康涅狄格州纽黑文市 06520

通信作者:邬惟为, Email:wuweimei2008@sina.com

**【摘要】目的** 探讨肥胖相关(*FTO*)基因及多态性位点与妊娠期糖尿病(GDM)发病风险的关系,为GDM机制研究提供线索与依据。**方法** 以2012年3月1日至2014年7月30日在山西医科大学第一医院产科分娩的孕妇为研究对象,将诊断为GDM的孕妇作为病例组,并按年龄、妊娠时间及居住地1:1频数匹配非GDM孕妇作为对照组,最终纳入324例病例和318例对照,提取孕妇外周血DNA并进行基因分型,应用min *P*检验和非条件logistic回归分析*FTO*基因及多态性位点与GDM发病风险的关系。**结果** min *P*法结果显示,*FTO*基因与GDM发病风险无关( $P>0.05$ )。在调整糖尿病家族史、孕前BMI且调整多重比较后,非条件logistic回归分析结果显示,在*FTO*基因的多态性位点中,携带rs11075995位点TT基因型与AA基因型孕妇相比( $OR=0.59, 95\%CI: 0.35 \sim 0.89$ ),携带rs3826169位点GG基因型与携带AA基因型孕妇相比( $OR=0.59, 95\%CI: 0.35 \sim 0.88$ ),携带rs74245270位点GA基因型( $OR=0.69, 95\%CI: 0.49 \sim 0.98$ )、GA或AA基因型( $OR=0.70, 95\%CI: 0.50 \sim 0.97$ )与GG基因型孕妇相比,均是GDM的保护因素;相反,携带rs74018601位点GA基因型( $OR=1.51, 95\%CI: 1.07 \sim 2.12$ )、GA或AA基因型( $OR=1.46, 95\%CI: 1.06 \sim 2.02$ )与GG基因型孕妇相比,携带rs7205009位点AA基因型( $OR=1.83, 95\%CI: 1.18 \sim 2.86$ )、GA或AA基因型( $OR=1.53, 95\%CI: 1.08 \sim 2.19$ )与携带GG基因型孕妇相比,携带rs9888758位点AG基因型与携带AA基因型孕妇相比( $OR=1.43, 95\%CI: 1.02 \sim 2.00$ ),均是GDM的危险因素。**结论** *FTO*基因rs11075995、rs3826169、rs74245270、rs74018601、rs7205009与rs9888758位点多态性与GDM的发病风险有关。

**【关键词】** 肥胖相关基因; 基因多态性; 妊娠期糖尿病

**基金项目:**国家自然科学基金(81703314); 山西省高等学校科技创新项目(2019L0439)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200305-00263

## Association of fat mass and obesity associated gene polymorphism with the risk of gestational diabetes

Yang Feifei<sup>1</sup>, Han Tianbi<sup>1</sup>, Du Wenqiong<sup>1</sup>, Zhao Feng<sup>1</sup>, Wang Ying<sup>1</sup>, Feng Yongliang<sup>1</sup>, Yang Hailan<sup>2</sup>, Wang Suping<sup>1</sup>, Wu Weiwei<sup>1</sup>, Zhang Yawei<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Obstetrics and Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

<sup>3</sup>Division of Environmental Health Science, School of Public Health, Yale University, New Haven, Connecticut 06520, USA

Corresponding author: Wu Weiwei, Email:wuweimei2008@sina.com

**【Abstract】 Objective** The aim of this study is to investigate the relationship between fat mass and obesity associated (*FTO*) gene polymorphism and the risk of gestational diabetes mellitus (GDM), and provide clues and basis for the study of GDM mechanism. **Methods** The case group of GDM pregnant women who delivered at the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University from March 1, 2012 to July 30, 2014 were selected, and matched the control group among non-GDM pregnant women by age, gestational age and residential address, and 324 cases and 318 controls were

finally included. DNA was extracted and genotyped, and min *P* test and unconditional logistic regression model were used to estimate the relationship between *FTO* gene polymorphism and GDM.

**Results** At gene level, we did not find the association between *FTO* and the risk of GDM ( $P > 0.05$ ). After adjusted for family history of diabetes, pre-pregnancy body mass index and multiple comparisons using false discovery rate method, unconditional logistic regression analysis showed that pregnant women who carried the rs11075995 TT genotype ( $OR = 0.59$ , 95% *CI*: 0.35–0.89), rs3826169 GG genotype ( $OR = 0.59$ , 95% *CI*: 0.35–0.88), and rs74245270 GA genotype ( $OR = 0.69$ , 95% *CI*: 0.49–0.98), GA or AA genotype ( $OR = 0.70$ , 95% *CI*: 0.50–0.97) had reduced risk of GDM. However, pregnant women who carried the rs74018601 GA genotype ( $OR = 1.51$ , 95% *CI*: 1.07–2.12), GA or AA genotype ( $OR = 1.46$ , 95% *CI*: 1.06–2.02), rs7205009 AA genotype ( $OR = 1.83$ , 95% *CI*: 1.18–2.86), GA or AA genotype ( $OR = 1.53$ , 95% *CI*: 1.08–2.19), and rs9888758 AG genotype ( $OR = 1.43$ , 95% *CI*: 1.02–2.00) had elevated risk of GDM. **Conclusion** The polymorphisms of *FTO* gene rs11075995, rs3826169, rs74245270, rs74018601, rs7205009 and rs9888758 were associated with the risk of GDM.

**【Key words】** Fat mass and obesity associated; Gene polymorphism; Gestational diabetes mellitus

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81703314); Scientific and Technological Innovation Project of Higher Education Institutions in Shanxi Province (2019L0439)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200305-00263

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期首次出现不同程度的糖耐量异常, 是 1 种常见的妊娠并发症<sup>[1]</sup>。不同国家 GDM 发病率因诊断标准、种族等因素而存在差异, 据报道, 欧洲地区 GDM 的发病率约为 5.4%<sup>[2]</sup>, 而我国高达 14.8%, 且近年来, 由于超重或肥胖孕妇、高龄产妇的增多而呈现上升趋势<sup>[3]</sup>。GDM 不仅使孕妇患 2 型糖尿病 (T2DM)、心血管疾病的风险增加<sup>[4-5]</sup>, 也会增加其子代患肥胖、T2DM 等慢性疾病的风险<sup>[6-7]</sup>, 严重危害孕妇及其新生儿的健康。GDM 的病因尚不完全明确, 目前普遍认为, GDM 与 T2DM 具有相似的病理机制及遗传特性<sup>[8]</sup>, 提示, 与 T2DM 有关的遗传易感基因可能也参与了 GDM 的发生发展。已有研究发现, 肥胖相关 (fat mass and obesity associated, *FTO*) 基因与 T2DM 的发生风险有关<sup>[9]</sup>, 而有关 *FTO* 基因及其单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点与 GDM 的关联性研究较少。目前国外关于 *FTO* 基因与 GDM 的关联研究仅局限于 *FTO* 基因的某个 SNP 位点, 结论尚不一致<sup>[10-14]</sup>, 且缺乏 *FTO* 基因多态性对 GDM 影响的系统性研究。在我国尚未见有关 *FTO* 基因 SNP 位点与 GDM 之间的关联性研究。因此, 本研究以山西医科大学第一医院产科住院分娩的 324 例 GDM 孕妇与 318 例非 GDM 孕妇为研究对象, 探讨 *FTO* 基因及 SNP 位点与 GDM 发生风险的关系, 为 GDM 的致病机制研究提供线索。

## 对象与方法

1. 研究对象: 选自 2012 年 3 月 1 日至 2014 年 7 月 30 日在山西医科大学第一医院产科住院分娩的孕

妇, 纳入标准: 孕妇年龄  $\geq 18$  岁; 孕周  $> 20$  周; 妊娠前无糖尿病、心血管及其他脏器疾患。排除标准: 问卷信息不全及未献血样者。诊断标准: 采用 IADPSG 标准诊断 GDM<sup>[15]</sup>, 孕妇在妊娠 24 ~ 28 周进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 分别测量空腹、口服葡萄糖后 1 h、2 h 的血糖。满足下列标准中任意一项: ① FPG  $\geq 5.1$  mmol/L; ② 口服葡萄糖后 1 h 血糖  $\geq 10.0$  mmol/L; ③ 口服葡萄糖后 2 h 血糖  $\geq 8.5$  mmol/L, 且排除妊娠前已患糖尿病, 即可诊断为 GDM。最终, 334 例孕妇被诊断为 GDM, 将其作为病例组, 并按照年龄 ( $\pm 2$  岁)、妊娠时间 (相差不超过 3 个月) 以及居住地信息, 在正常孕妇中按 1 : 1 频数匹配 334 例非 GDM 孕妇作为对照组。10 例病例与 16 例对照孕妇因基因分型缺失率超过 10% 而被剔除, 剩余 324 例病例和 318 例对照纳入本研究。本研究经山西医科大学伦理委员会审查批准 (2014092), 所有研究对象均签署知情同意书。

2. 问卷调查: 采用统一的孕期妇女健康调查问卷, 由经过培训的调查人员在孕妇分娩后进行面对面问卷调查, 调查内容包括孕妇一般人口学特征、行为生活方式等, 相关病历信息 (疾病史、妊娠并发症) 及新生儿出生结局等信息通过查阅病历获取。

3. 基因分型: 采用 OMEGA Blood DNA Mini Kit (Omega Bio-tek, 美国) 试剂盒, 对孕妇的外周血样进行提取、分离和纯化 DNA。用 Illumina Goldengate Platform 进行 SNP 位点分型。每个 96 孔板上选取 5% 的样品做重复样检测, 以进行质量控制。本研究检测了 *FTO* 基因的 108 个 SNP。所有 SNP 的完成检测率超过 99%。

4. 统计学分析: 采用 EpiData 3.1 软件建立数据

库,应用R 3.5.1和Plink 1.7软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比(%)表示,单因素分析采用 $\chi^2$ 检验。采用min P检验分析基因与GDM发生风险的关系,采用非条件logistic回归分析各SNP与GDM发生风险的关系。多重比较采用错误发现率(false discovery rate)法( $q=0.05$ )。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 孕妇一般情况及影响因素的单因素分析:孕妇年龄( $29.78 \pm 4.35$ )岁;文化程度以大学及以上为主(51.27%, 332/642),其次是高中/中专/大专(34.11%, 219/642);家庭人均月收入集中在2 000~元(57.01%, 366/642);初产妇较多,占56.07%(360/642)。单因素分析结果显示,孕前BMI、糖尿病家族史在GDM组与对照组孕妇间的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),文化程度、人均月收入、孕期增重、产次、孕期被动吸烟在GDM组与对照组孕妇之间分布均衡,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

2. Hardy-Weinberg遗传平衡检验:剔除不符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验要求的rs7190492、rs8049235位点,其余106个SNP位点均符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验( $P>0.05$ ),可被纳入

基因关联性分析。见表2。

3. *FTO*基因及其SNP位点与GDM发病风险的关系:经min P法分析,且调整多重比较后结果显示,*FTO*基因与GDM发生风险无关( $P>0.05$ )。在调整糖尿病家族史、孕前BMI且调整多重比较后,非条件logistic回归分析结果显示,在*FTO*基因的SNP位点中,发现有6个SNP位点与GDM的发生风险有关,其中,携带rs11075995位点TT基因型、rs3826169位点GG基因型以及rs74245270位点GA基因型和GA或AA基因型均是GDM的保护因素;携带rs74018601位点GA基因型和GA或AA基因型、rs7205009位点AA基因型以及GA或AA基因型以及rs9888758位点AG基因型均是GDM的危险因素。见表3。

### 讨 论

GDM是1种常见的妊娠并发症,影响全球7%~25%的孕妇,已成为重要的公共卫生问题<sup>[16-17]</sup>。研究表明,GDM可能与T2DM有相似的遗传易感性,是多基因遗传性疾病<sup>[18]</sup>,*FTO*基因rs9939609位点突变可使欧洲地区人群患T2DM的风险增高<sup>[19]</sup>。近期研究发现与T2DM有关的*FTO*基因rs8050136、rs9939609 SNP位点与GDM的发生有关,但结论不

表1 GDM孕妇一般情况及影响因素分析

变 量	总人群(n=642)		GDM组(n=324)		对照组(n=318)		$\chi^2$ 值	P值
	人数	比例(%)	人数	比例(%)	人数	比例(%)		
文化程度							0.52	0.769
初中及以下	91	14.17	43	13.27	48	15.09		
高中/中专/大专	219	34.11	110	33.95	109	34.28		
大学及以上	332	51.72	171	52.78	161	50.63		
人均月收入(元)							1.49	0.474
<2 000	135	21.03	63	19.44	72	22.64		
2 000~	366	57.01	192	59.26	174	54.72		
≥4 000	141	21.96	69	21.30	72	22.64		
孕前BMI(kg/m <sup>2</sup> )							18.54	<0.001
<18.5	86	13.40	32	9.88	54	16.98		
18.5~	407	63.40	196	60.49	211	66.35		
≥24.0	149	23.20	96	29.63	53	16.67		
孕期增重							0.60	0.742
不足	82	12.77	43	13.27	39	12.26		
适宜	237	36.92	115	35.50	122	38.37		
过多	323	50.31	166	51.23	157	49.37		
糖尿病家族史							8.45	0.004
是	60	9.35	41	12.65	19	5.97		
否	582	90.65	283	87.35	299	94.03		
产次							0.01	0.914
初产	360	56.07	181	55.86	179	56.29		
经产	282	43.93	143	44.14	139	43.71		
孕期被动吸烟							0.19	0.667
是	97	15.11	47	14.51	50	15.72		
否	545	84.89	277	85.49	268	84.28		

表 2 *FTO* 基因 SNP 位点 Hardy-Weinberg 遗传平衡(HWE)检验

基因	染色体	SNP	碱基对位置	最大等位基因	最小等位基因	HWE 检验 P 值	基因	染色体	SNP	碱基对位置	最大等位基因	最小等位基因	HWE 检验 P 值
<i>FTO</i>	16	rs8055834	53720895	C	A	0.437	<i>FTO</i>	16	rs9934504	53916879	G	A	0.648
<i>FTO</i>	16	rs7205986	53755146	A	G	1.000	<i>FTO</i>	16	rs74245270	53924251	G	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs76488452	53756885	A	G	0.412	<i>FTO</i>	16	rs12149433	53928079	C	G	0.552
<i>FTO</i>	16	rs1421084	53757740	A	G	0.598	<i>FTO</i>	16	rs7500562	53930890	G	C	0.324
<i>FTO</i>	16	rs4386132	53759123	G	A	0.455	<i>FTO</i>	16	rs16952634	53934556	G	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs7203521	53769293	G	A	0.097	<i>FTO</i>	16	rs2111112	53937632	G	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs4396532	53773047	G	A	0.555	<i>FTO</i>	16	rs9929152	53939403	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs7186637	53780102	G	A	0.680	<i>FTO</i>	16	rs12232391	53953119	C	A	0.629
<i>FTO</i>	16	rs74449711	53784964	A	C	0.338	<i>FTO</i>	16	rs8051580	53959870	C	G	0.430
<i>FTO</i>	16	rs1861868	53790402	G	A	0.465	<i>FTO</i>	16	rs8061397	53964826	G	A	0.407
<i>FTO</i>	16	rs1075440	53790906	A	G	0.432	<i>FTO</i>	16	rs9924072	53966063	A	G	0.086
<i>FTO</i>	16	rs7191566	53793204	A	G	0.722	<i>FTO</i>	16	rs12933996	53976662	G	A	0.792
<i>FTO</i>	16	rs13334933	53795636	A	G	0.785	<i>FTO</i>	16	rs35090620	53984623	A	G	0.796
<i>FTO</i>	16	rs6499642	53797506	G	A	1.000	<i>FTO</i>	16	rs17224310	53990953	G	A	0.478
<i>FTO</i>	16	rs9940128	53800754	G	A	0.848	<i>FTO</i>	16	rs6499658	53992704	A	T	0.728
<i>FTO</i>	16	rs16952520	53803038	A	G	0.729	<i>FTO</i>	16	rs17823199	53998930	A	G	0.887
<i>FTO</i>	16	rs10852521	53804965	G	A	0.558	<i>FTO</i>	16	rs1344502	54000792	A	G	0.358
<i>FTO</i>	16	rs12447107	53805092	C	G	1.000	<i>FTO</i>	16	rs7194907	54003483	A	G	0.459
<i>FTO</i>	16	rs73612011	53809861	A	G	1.000	<i>FTO</i>	16	rs7192835	54008455	G	A	0.324
<i>FTO</i>	16	rs72803680	53810635	A	G	0.413	<i>FTO</i>	16	rs8056299	54009501	A	G	0.800
<i>FTO</i>	16	rs7193144	53810686	A	G	0.318	<i>FTO</i>	16	rs4784335	54009688	A	C	1.000
<i>FTO</i>	16	rs62033400	53811788	A	G	0.306	<i>FTO</i>	16	rs9888758	54010321	A	G	0.166
<i>FTO</i>	16	rs16945088	53812524	A	G	0.389	<i>FTO</i>	16	rs16952725	54014267	G	C	1.000
<i>FTO</i>	16	rs8043757	53813450	A	T	0.306	<i>FTO</i>	16	rs139054159	54016869	C	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs9936385	53819169	A	G	0.449	<i>FTO</i>	16	rs8049235	54021009	G	A	0.023 <sup>a</sup>
<i>FTO</i>	16	rs7202116	53821615	A	G	0.449	<i>FTO</i>	16	rs6499660	54026204	A	T	0.639
<i>FTO</i>	16	rs7185735	53822651	A	G	0.449	<i>FTO</i>	16	rs6499662	54026739	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs7190492	53828752	G	A	0.011 <sup>a</sup>	<i>FTO</i>	16	rs12596210	54027971	A	G	0.361
<i>FTO</i>	16	rs9922708	53831146	G	A	0.579	<i>FTO</i>	16	rs1966435	54030526	G	A	0.514
<i>FTO</i>	16	rs9922619	53831771	C	A	0.579	<i>FTO</i>	16	rs8046658	54031563	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs12596054	53834684	C	A	0.071	<i>FTO</i>	16	rs7199716	54033248	G	A	0.817
<i>FTO</i>	16	rs8044769	53839135	G	A	0.289	<i>FTO</i>	16	rs7200972	54036352	A	G	0.654
<i>FTO</i>	16	rs12149832	53842908	G	A	0.339	<i>FTO</i>	16	rs9925908	54038336	G	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs11642841	53845487	C	A	1.000	<i>FTO</i>	16	rs12931859	54039486	G	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs9972717	53851304	G	A	1.000	<i>FTO</i>	16	rs9922370	54040916	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs11075995	53855291	A	T	0.510	<i>FTO</i>	16	rs17226942	54043514	G	A	0.825
<i>FTO</i>	16	rs74018601	53857113	G	A	0.612	<i>FTO</i>	16	rs1345390	54044515	G	A	0.736
<i>FTO</i>	16	rs10852523	53858954	A	G	0.881	<i>FTO</i>	16	rs62034069	54053483	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs3826169	53860481	A	G	0.510	<i>FTO</i>	16	rs7194243	54056159	G	A	0.908
<i>FTO</i>	16	rs8061518	53861024	A	G	0.494	<i>FTO</i>	16	rs17825519	54056753	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs10521307	53865701	A	G	0.752	<i>FTO</i>	16	rs7195994	54060205	G	A	0.113
<i>FTO</i>	16	rs7203572	53869366	A	C	0.862	<i>FTO</i>	16	rs7500983	54061154	A	C	1.000
<i>FTO</i>	16	rs17819033	53873103	C	A	0.376	<i>FTO</i>	16	rs12051261	54065210	G	A	0.730
<i>FTO</i>	16	rs6499651	53874401	A	G	1.000	<i>FTO</i>	16	rs4784351	54075698	G	A	0.496
<i>FTO</i>	16	rs7205009	53876444	G	A	0.371	<i>FTO</i>	16	rs16952906	54083167	A	G	0.128
<i>FTO</i>	16	rs2160481	53884113	A	G	0.905	<i>FTO</i>	16	rs2540781	54087859	C	A	0.165
<i>FTO</i>	16	rs59215404	53885613	G	A	0.905	<i>FTO</i>	16	rs856973	54093181	C	A	0.298
<i>FTO</i>	16	rs72805650	53886527	A	G	0.384	<i>FTO</i>	16	rs56771237	54096482	C	A	1.000
<i>FTO</i>	16	rs12597422	53887738	G	A	0.235	<i>FTO</i>	16	rs2003583	54100006	G	A	0.729
<i>FTO</i>	16	rs9933461	53889259	G	A	0.763	<i>FTO</i>	16	rs62034115	54105336	A	G	1.000
<i>FTO</i>	16	rs28551130	53897914	A	G	0.154	<i>FTO</i>	16	rs7206012	54113564	A	G	0.613
<i>FTO</i>	16	rs4784329	53910261	C	A	0.877	<i>FTO</i>	16	rs16953002	54114824	G	A	0.690
<i>FTO</i>	16	rs7191718	53911023	G	A	0.825	<i>FTO</i>	16	rs708258	54115369	A	G	0.557
<i>FTO</i>	16	rs1558756	53916508	G	A	0.542	<i>FTO</i>	16	rs1008400	54119892	G	A	0.556

注：<sup>a</sup>不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验而被剔除



表3 *FTO* 基因SNP位点与GDM发病风险的关系

SNP	GDM组		对照组		多因素分析 <sup>a</sup>		
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	OR值(95%CI)	P值	q值 <sup>b</sup>
rs11075995							
AA	134	41.36	153	48.11	1.00		
AT	142	43.83	130	40.88	0.80(0.57 ~ 1.12)	0.147	0.200
TT	48	14.81	35	11.01	0.59(0.35 ~ 0.89)	0.002	0.046
趋势检验						0.006	0.044
AT或TT	190	58.64	165	51.89	0.75(0.54 ~ 1.03)	0.057	0.083
rs3826169							
AA	133	41.05	153	48.11	1.00		
AG	143	44.14	130	40.88	0.78(0.56 ~ 1.10)	0.089	0.162
GG	48	14.81	35	11.01	0.59(0.35 ~ 0.88)	0.002	0.042
趋势检验						0.003	0.030
AG或GG	191	58.95	165	51.89	0.74(0.53 ~ 1.01)	0.054	0.060
rs74245270							
GG	110	33.95	133	41.82	1.00		
GA	169	52.16	145	45.60	0.69(0.49 ~ 0.98)	0.003	0.038
AA	45	13.89	40	12.58	0.71(0.42 ~ 1.17)	0.146	0.181
趋势检验						0.014	0.063
GA或AA	214	66.05	185	58.18	0.70(0.50 ~ 0.97)	0.004	0.031
rs74018601							
GG	175	54.01	145	45.60	1.00		
GA	118	36.42	137	43.08	1.51(1.07 ~ 2.12)	0.000 4	0.018
AA	31	9.57	36	11.32	1.32(0.76 ~ 2.28)	0.261	0.321
趋势检验						0.018	0.055
GA或AA	149	45.99	173	54.40	1.46(1.06 ~ 2.02)	0.002	0.019
rs7205009							
GG	107	33.02	77	24.37	1.00		
GA	150	46.30	151	47.78	1.40(0.96 ~ 2.05)	0.067	0.084
AA	67	20.68	88	27.85	1.83(1.18 ~ 2.86)	0.000 1	0.011
趋势检验						0.005	0.012
GA或AA	217	66.98	239	75.63	1.53(1.08 ~ 2.19)	0.001	0.018
rs9888758							
AA	175	54.01	158	49.69	1.00		
AG	117	36.11	139	43.71	1.43(1.02 ~ 2.00)	0.005	0.039
GG	32	9.88	21	6.60	0.67(0.36 ~ 1.23)	0.126	0.200
趋势检验						0.151	0.756
AG或GG	149	45.99	160	50.31	1.25(0.91 ~ 1.72)	0.104	0.166

注:<sup>a</sup>调整了糖尿病家族史、孕前BMI; <sup>b</sup>经多重比较采用错误发现率法调整

一致<sup>[10-14]</sup>。现有研究缺乏 *FTO* 基因多态性对 GDM 影响的系统性研究, 仅局限于 *FTO* 基因的某个 SNP 位点, 且在我国孕妇中尚未见有关 *FTO* 基因 SNP 位点与 GDM 的研究。

本研究非条件 logistic 回归分析结果发现, 6 个 *FTO* 基因 SNP 位点与 GDM 的发生风险有关, 其中 rs11075995、rs3826169 和 rs74245270 位点突变与降低 GDM 发生风险有关, 而 rs74018601、rs7205009 和 rs9888758 位点突变与 GDM 发病风险增加有关。*FTO* 基因是位于 16 号染色体 (16q12.2) 的蛋白编码基因, 与控制能量平衡有关, 可通过影响饱腹感、食物摄入量等引起肥胖<sup>[20]</sup>, 而肥胖是 GDM 的主要危险因素, 提示, *FTO* 基因可通过影响肥胖间接导致 GDM 的发生。此外, *FTO* 基因与血清脂联素水平显著相关, 而脂联素可参与血糖调节, 改善胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。动物实验研究也表明, 大鼠胰腺细胞中 *FTO* 基因的

过表达促进了葡萄糖诱导的胰岛素分泌<sup>[22]</sup>。而胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗增加是 GDM 发生的主要致病机制<sup>[23]</sup>。

国内外关于 *FTO* 基因与 GDM 的关联性研究较少, 仅涉及 *FTO* 基因中的 3 个 SNP (rs9939609、rs8050136 和 rs1421085), 且研究结论并不一致。芬兰孕妇研究发现 rs9939609 位点 A 等位基因与 GDM 风险增加有关<sup>[13]</sup>, 西班牙人群小样本量研究发现 rs9939609 位点 T 等位基因与 GDM 风险增加有关<sup>[11]</sup>, 而其他研究未发现 *FTO* 基因的 rs9939609 位点多态性与 GDM 的发生有关<sup>[10, 12, 14]</sup>。Lauenborg 等<sup>[8]</sup>在未调整混杂因素的模型中观察到 *FTO* 基因 rs8050136 位点多态性与 GDM 的关联, 但调整孕妇年龄及孕前 BMI 后未发现两者的关联, 而巴西孕妇的研究同样未发现 rs8050136 位点多态性与 GDM 的发病风险有关<sup>[10]</sup>。既往研究仅在巴西和墨西哥孕妇中探讨了

*FTO* 基因 rs1421085 位点多态性与 GDM 发病风险间的关联,且均未发现二者之间的相关性<sup>[12, 24]</sup>。各研究结论不一致可能与种族差异、基因分型方法不同及样本量大小等有关。于成华和宋薇薇<sup>[25]</sup>检测了 GDM 组和对照组孕妇胎盘组织的 *FTO* 基因表达量,结果显示,与对照组相比,GDM 孕妇 *FTO* 基因表达量增加。洪琳凤等<sup>[26]</sup>也发现 GDM 患者外周血淋巴细胞 *FTO* 基因 mRNA 和血清蛋白的表达量较高。这两项研究均提示了 *FTO* 基因与 GDM 的发生有关。

现有关于 *FTO* 基因多态性与 GDM 的研究仅局限于既往研究报道与 T2DM 有关的 3 个位点 (rs9939609、rs8050136、rs1421085)<sup>[14, 19]</sup>,缺乏 *FTO* 基因全部 SNP 位点与 GDM 关联的系统性研究,并不够全面。此外,有关 rs9939609、rs8050136 与 rs1421085 位点与 GDM 的研究主要见于芬兰、西班牙、巴西、墨西哥、丹麦 5 个国家<sup>[8, 10-14, 24]</sup>,尚无针对我国孕妇的相关性研究,本研究未发现这 3 个 *FTO* 基因 SNP 位点,可能与种族差异有关。

综上所述,本研究在我国孕妇中发现 6 个 *FTO* 基因 SNP 位点与 GDM 的发生风险有关,将为今后 GDM 的机制研究提供线索与依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Classification and diagnosis of diabetes [J]. *Diabetes care*, 2018, 41: S13–27. DOI: 10.2337/dc20-S002.
- [2] Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: a Meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 129: 173–181. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.030.
- [3] Gao C, Sun X, Lu L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Diabetes Invest*, 2019, 10 (1): 154–162. DOI: 10.1111/jdi.12854.
- [4] Daly Barbara, Toulis Konstantinos A, Thomas Neil, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study [J]. *PLoS Med*, 2018, 15 (1): e1002488. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002488.
- [5] Li J, Song CH, Li CP, 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. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.054.
- [6] Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 104: S25–26. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.11.025.
- [7] Zhao P, Liu E, Qiao Y, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study [J]. *Diabetologia*, 2016, 59 (11): 2339–2348. DOI: 10.1007/s00125-016-4062-9.
- [8] Lauenborg J, Grarup N, Damm P, et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (1): 145–150. DOI: 10.1210/jc.2008-1336.
- [9] Yang Y, Liu BY, Xia W, et al. *FTO* genotype and type 2 diabetes mellitus: spatial analysis and Meta-analysis of 62 case-control studies from different regions [J]. *Genes*, 2017, 8 (2): 70. DOI: 10.3390/genes8020070.
- [10] de Melo SF, Frigeri HR, dos Santos-Weiss IC, et al. Polymorphisms in *FTO* and *TCF7L2* genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48: 1064–1067. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.013.
- [11] Pagán A, Sabater-Molina M, Olza J, et al. A gene variant in the transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 180: 77–82. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.024.
- [12] Saucedo R, Valencia J, Gutierrez C, et al. Gene variants in the *FTO* gene are associated with adiponectin and TNF-alpha levels in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 32. DOI: 10.1186/s13098-017-0234-0.
- [13] Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169 (3): 291–297. DOI: 10.1530/EJE-13-0286.
- [14] Guo F, Long W, Zhou W, et al. *FTO*, *GCKR*, *CDKALI* and *CDKN2A/B* gene polymorphisms and the risk of gestational diabetes mellitus: a Meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298 (4): 705–715. DOI: 10.1007/s00404-018-4857-7.
- [15] Shang M, Lin L. IADPSG criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus and predicting adverse pregnancy outcomes [J]. *J Perinatol*, 2014, 34 (2): 100–104. DOI: 10.1038/jp.2013.143.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.003.
- [17] Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16 (1): 7. DOI: 10.1007/s11892-015-0699-x.
- [18] Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19 (4): 376–390. DOI: 10.1093/humupd/dmt013.
- [19] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity [J]. *Science*, 2007, 316 (5826): 889–894. DOI: 10.1126/science.1141634.
- [20] Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity [J]. *Nat Genet*, 2007, 39 (6): 724–726. DOI: 10.1038/ng2048.
- [21] de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Association of the rs9939609 gene variant in *FTO* with insulin resistance, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in obese patients [J]. *Nutr Hosp*, 2016, 33 (5): 573. DOI: 10.20960/nh.573.
- [22] Russell MA, Morgan NG. Conditional expression of the *FTO* gene product in rat INS-1 cells reveals its rapid turnover and a role in the profile of glucose-induced insulin secretion [J]. *Clin Sci*, 2011, 120 (9): 403–413. DOI: 10.1042/CS20100416.
- [23] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11). DOI: 10.3390/ijms19113342.
- [24] Anghebem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants of *FTO*, *LEPR*, *PPARg*, and *TCF7L2* in gestational diabetes in a Brazilian population [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61 (3): 238–248. DOI: 10.1590/2359-3997000000258.
- [25] 于成华,宋薇薇. 胎盘 *FTO* 基因表达与出生体重及妊娠期糖尿病的关系 [J]. *中国生育健康杂志*, 2016, 27 (4): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2016.04.023.
- [26] Yu CH, Song WW. Relationship between placental *FTO* gene expression and birth weight and gestational diabetes [J]. *Chin J Reprod Health*, 2016, 27 (4): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2016.04.023.
- [26] 洪琳凤,杜少韵,姜莹,等. 脂肪与肥胖相关基因 (*FTO*) 表达与妊娠期糖尿病的相关性 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2017 (3): 32–33, 53. DOI: CNKI: SUN: MDJB.0.2017-03-009.
- Hong LF, Du SY, Jiang Y, et al. Association between expression of fat and obesity-related genes (*FTO*) and gestational diabetes [J]. *J Mudanjiang Med Univ*, 2017 (3): 32–33, 53. DOI: CNKI: SUN: MDJB.0.2017-03-009.

(收稿日期: 2020-03-05)

(本文编辑: 李银鹤)