

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.019

TCF7L2 基因 rs7903146 遗传变异与妊娠期糖尿病发病的系统评价*

李友珍^{1,2}, 陆慧群², 韦丽娜², 陆德飘², 覃珍华², 徐震², 刘桂熊², 韦柏州²,
郑惠婷³, 罗秀云³, 韦琴³, 梁伟燕³, 秦胜花⁴, 于祥远^{1△}

(1. 桂林医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室, 广西桂林 541100; 2. 桂林医学院公共卫生学院卫生检验与检验专业, 广西桂林 541100; 3. 桂林医学院公共卫生学院预防医学专业, 广西桂林 541100; 4. 桂林医学院第一附属医院体检中心, 广西桂林 541001)

[摘要] **目的** 系统评价转录因子 7 类似物-2(TCF7L2)rs7903146 C>T 与妊娠期糖尿病(GDM)发病的关系。**方法** 截止 2017 年 8 月 31 日,检索 Medline、中国生物医学文献检索数据库(CBM disc)、万方数据知识服务平台及中国知网(CNKI)等国内外期刊数据库关于 rs7903146 多态性与 GDM 发病相关的病例-对照研究。计算 OR 及相应 95%CI,估计该遗传变异与 GDM 发病风险的关系。**结果** 共纳入 17 篇文献,包括 13 950 例研究对象(GDM 组 5 066 例,对照组 8 884 例)。Meta 分析结果显示,显性遗传模型下,rs7903146 C>T 与 GDM 易感性显著关联,与 TT 基因型相比,C 等位基因携带者 GDM 发病风险明显降低,OR(95%CI)=0.67(0.54~0.84);隐性模型下,与 T 等位基因携带相比,CC 基因型可显著降低 GDM 的发病风险,OR(95%CI)=0.64(0.56~0.74)。**结论** TCF7L2 rs7903146 C>T 影响妊娠期妇女对 GDM 的易感性,C 等位基因可能是预防 GDM 发生的保护性遗传因素。

[关键词] 妊娠并发症;糖尿病;转录因子 7 类似物-2;发病风险;遗传变异

[中图分类号] R714.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)27-3552-05

Systematic evaluation on relationship between TCF7L2 gene rs7903146 genetic variation and gestational diabetes mellitus*

LI Youzhen^{1,2}, LU Huiqun², WEI Lina², LU Depiao², QIN Zhenhua², XU Zhen², LIU Guixiong², WEI Bozhou²,
ZHENG Huiting³, LUO Xiuyun³, WEI Qin³, LIANG Weiyan³, QING Shenghua⁴, YU Xiangyuan^{1△}

(1. Teaching and Researching Section of Epidemiology and Health Statistics, Guilin, Guangxi 541100, China; 2. Specialty of Health Inspection, Guilin, Guangxi 541100, China; 3. Specialty of Preventive Medicine, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541100, China; 4. Physical Examination Center, First Affiliated Hospital, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the relationship between the transcription factor 7 like-2 (TCF7L2) gene rs7903146 C>T and the onset of gestational diabetes (GDM). **Methods** The case-control studies of rs7903146 polymorphosm and GDM onset were retrieved from Medline, CBMdisc, Wanfang Data knowledge service platform and Chinese national knowledge internet (CNKI) until August 31, 2017. The pooled OR and the corresponding 95% confidence interval were calculated to assess the relationship between its genetic variation with GDM onset risk. **Results** A total of 17 literatures were included, including 13 950 study subjects (5 066 cases in the GDM group and 8 884 cases in the control subjects). The meta analysis results showed that rs7903146 C>T was significantly associated with the onset of GDM under the dominant model, compared with the TT genotype, the GDM onset risk in C allele carriers was significantly decreased [OR 95% = CI 0.67(0.54-0.84)]; and under the recessive model, compared with the T allele genotypes, CC gynotype could significantly reduce the onset risk of GDM [OR and 95%CI 0.64(0.56-0.74)]. **Conclusion** TCF7L2 rs7903146 C>T affects the susceptibility to GDM in pregnancy women, and C allele may be a protective hereditary factor in the prevention of the occurrence of GDM.

[Key words] pregnancy complications; diabetes mellitus; transcription factor 7 like-2; risk; genetic variant

* 基金项目:广西教育厅高校科研项目(KY2015YB223);广西自然科学基金(2016GXNSFAA380274)自治区级大学生创新创业训练计划项目(201710601103);桂林市科技开发计划项目(20150206-1-11)。作者简介:李友珍(1997-),硕士在读,主要从事分子流行病学研究。△ 通信作者, E-mail: Guilinxiangyuan123@163.com。

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 可增加孕妇及其子代未来罹患 II 型糖尿病或其他慢性疾病的风险, 也可导致胎儿畸形、新生儿窒息等不良结局发生^[1-2]。据统计, 目前全球 GDM 发生率为 1%~14%, 我国发生率已超过 8%^[3]。GDM 的发病机制尚未完全阐明, 目前认为其发生由遗传和环境等多因素共同作用^[4-5]。

全基因组关联研究 (GWAS) 和基因多态性与 GDM 发病的关联研究显示, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、葡萄糖激酶 (GCK) 等基因的基因遗传变异与个体发生 GDM 的风险关系密切^[6-7]。研究显示, 转录因子 7 类似物-2 (TCF7L2) 可通过经典 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多方面起重要作用^[8-9]。目前, 有关 TCF7L2 rs7903146 多态性与 GDM 发病关系的研究结论仍有争论, 可能是因为研究对象地域和种族的差异、单个研究样本量较小致统计学效能不足等。为明确该遗传变异与 GDM 发病的关联, 揭示 GDM 发病的机制, 现作一系统评价。

1 资料与方法

1.1 检索策略 截止 2017 年 8 月 31 日, 借助 Medline、中国生物医学文献检索数据库 (CBM)、万方数据知识服务平台及中国知网 (CNKI) 等国内外期刊数据库, 联合使用主题词或关键词, 中文检索词: 妊娠期糖尿病、转录因子 7 类似物-2、遗传变异/单核苷酸多态性; 英文检索词: gestational diabetes mellitus/GDM、transcription factor 7-like 2/TCF7L2、variant/polymorphism, 检索有关 rs7903146 C>T 与 GDM 发病相关病例-对照研究。使用文献追溯法, 查阅目标参考文献, 补充检索相关研究。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准: (1) 正式发表的有关 TCF7L2 rs7903146 C>T 与 GDM 发病关系

的中英文报道的病例-对照研究; (2) 文章可提供完整的基因分型资料; (3) 病例组为 GDM 患者, 对照组为同时期健康妊娠妇女。排除标准: (1) 综述、文摘、病例报告等非病例-对照研究; (2) 文献质量差, 重复发表, 数据描述不详; (3) 无法明确基因分型数据。

1.3 文献筛选与数据提取 阅读摘要及全文, 由两位评价员根据设定好的文献纳入与排除标准进行文献选择。独立提取目标数据, 若遇分歧, 则由双方讨论解决或由第 3 位评价者仔细查询内容后判定。提取的主要内容有作者姓名、发表日期、国家、研究种族、样本量、平均年龄及基因分型数据等。

1.4 数据处理及分析 采用 STATA12.0 软件进行统计分析, 以 OR 及相应 95% CI, 估计研究位点与疾病风险的关系; Cochran Q 检验方法对纳入数据间异质性进行识别, 当 $I^2 \leq 30\%$ 或 $P > 0.10$, 分析采用固定效应模型进行, 否则将采用随机效应模型分析。采用 Begg's 和 Egger's 检验方法, 对纳入研究发表偏倚情况进行识别^[10-11], 并应用敏感性分析评估系统评价结果的稳健性。

2 结果

2.1 所纳入研究基本资料情况 截止 2017 年 8 月 31 日, 检索到 TCF7L2 基因 rs7903146C>T 遗传变异及妊娠期糖尿病发病相关研究的文献共 51 篇, 经阅读标题和摘要, 排除 13 篇, 剩余 38 篇; 依据设定纳入、排除标准, 仔细阅读全文后再次排除 21 篇, 包括综述 4 篇, TCF7L2 基因表达与疾病的相关研究 11 篇, 不涉及该位点病例-对照研究 6 篇。最终纳入符合文献 17 篇^[12-28], 共包含 13 950 例研究对象, 其中 GDM 病例组 5 066 例, 对照组 8 884 例纳入本研究。依据 LICHTENSTEIN 等^[29]对纳入病例-对照研究的质量进行评价, 见表 1。具体研究资料情况见表 2。

表 1 纳入文献质量评价情况

序号	评价条目	评价结果[文献数(%)]			
		有描述	没有描述	不清楚	未使用
1	研究的科学问题	17(100.0)			
2	对照的来源	17(100.0)			
3	病例的来源	17(100.0)			
4	研究数据所得结论	17(100.0)			
5	病例的排除标准	17(100.0)			
6	应答率的说明	11(66.7)	6(33.3)		
7	对照的排除标准	13(77.5)	4(22.5)		
8	是否使用匹配方法	13(77.5)			4(22.5)
9	数据的收集方式	15(89.0)	2(11.0)		
10	介绍可能存在的混杂变量	13(77.78)	4(22.22)		

续表 1 纳入文献质量评价情况

序号	评价条目	评价结果[文献数(%)]			
		有描述	没有描述	不清楚	未使用
11	说明可能存在偏倚的来源	6(33.3)	11(66.7)		
12	病例与对照的选择是否采用盲法	7(44.4)		4(22.2)	6(33.3)
13	处理混杂变量	13(77.8)	4(22.2)		
14	分析方法的描述	17(100.0)			
15	抽样方法的描述	17(100.0)			
16	病例组是否描述发病率或患病率	9(55.6)	8(44.4)		
17	确定病例的诊断方法	17(100.0)			
18	置信区间的说明	17(100.0)			
19	暴露的描述	13(78.0)	4(22.0)		
20	对照组是否与病例组采用相同诊断方法	15(88.9)	2(11.1)		

表 2 纳入文献基本资料情况

第一作者	年份 (年)	国家	年龄(岁)		BMI(kg/m ²)		试验组				对照组				PHWE for Controls
			试验组/对照组	试验组/对照组	n	CC	CT	TT	n	CC	CT	TT			
CHO ^[12]	2009	韩国	32.00±3.90/64.40±3.30	23.10±3.60/23.90±3.30	868	803	63	2	627	596	31	0	0.526		
EKELUND ^[13]	2010	瑞典	31.60±5.80/31.00±4.60	30.9(27.1~32.9)/27.0(25.8~29.9)	125	49	56	20	476	239	195	42	0.805		
THOMAS ^[14]	2014	印度	—	—	116	55	46	16	49	27	18	4	0.686		
PAGAN ^[15]	2014	西班牙	34.31±0.63/31.20±0.95	30.95±0.86/28.06±0.73	45	19	18	8	25	10	12	2	0.54		
REYES-LOPEZ ^[16]	2014	墨西哥	31.00±7.00/29.00±8.00	32.00±5.50/27.00±4.00	90	55	29	6	108	81	23	4	0.165		
HUERTACHAGOYA ^[17]	2015	墨西哥	35 ^[31-38] /28 ^[23-34]	27.02(24.4~30.75)/23.93(21.52~26.97)	408	265	124	19	342	265	67	10	0.030		
SHAAT ^[18]	2007	瑞典	32.30±0.20/30.50±0.10	—	585	271	255	59	1 111	650	392	69	0.339		
阚林 ^[19]	2014	中国	30.70±3.40/30.90±3.60	—	100	84	15	1	100	95	5	0	0.797		
FREATHY ^[20]	2010	英国	Mixture	Mixture	614	293	246	75	3 811	1 884	1 557	370	0.066		
DE MELO ^[21]	2015	巴西	32.00±4.00/24.00±4.00	33.00±6.40/24.90±4.00	200	76	104	20	200	98	86	16	0.633		
PAPADBOULOU ^[22]	2011	瑞典	—	—	803	363	352	88	1 110	644	384	82	0.020		
RIZK ^[23]	2012	卡塔尔	—	—	40	16	18	6	74	29	37	8	0.451		
PAPPA ^[24]	2011	希腊	32.50±4.50/26.67±3.87	26.00±5.00/24.26±3.87	148	49	81	18	107	62	38	7	0.720		
石喜玲 ^[25]	2014	中国	29.55±4.78/29.32±4.42	27.40±3.00/24.20±2.90	100	40	36	24	100	55	38	7	0.901		
KLEIN ^[26]	2012	—	30.10±3.40/28.20±4.80	26.4/24.6	125	8	112	5	125	10	107	8	0.747		
ARIS ^[27]	2011	马来西亚	29.70±4.70/28.50±3.60	—	173	1	43	129	114	0	15	99	0.502		
HUOPIO ^[28]	2013	芬兰	32.60±5.90/29.90±5.30	26.30±4.70/24.10±3.80	526	328	175	23	405	286	109	10	0.919		

—:表示无数据

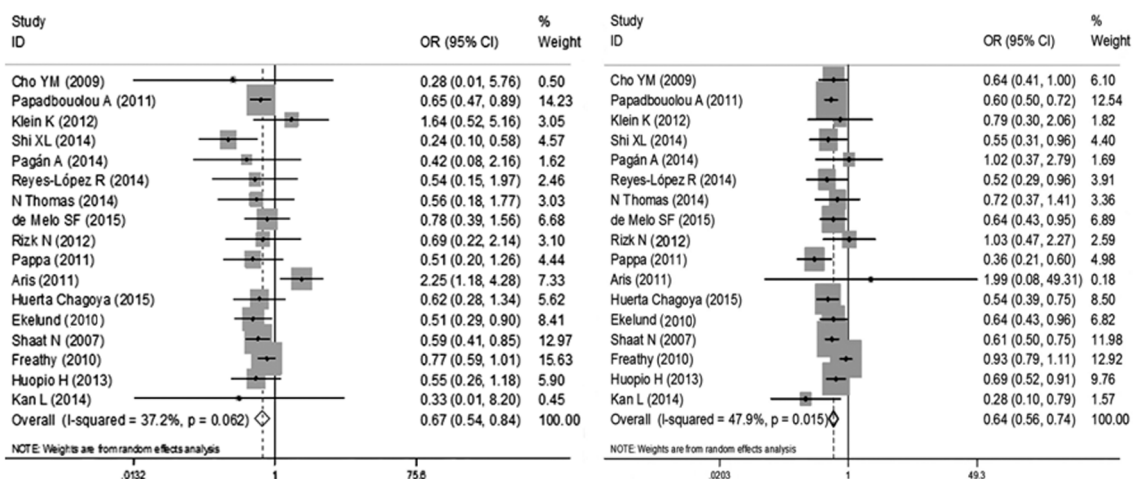


图 1 TCF7L2 rs12255372 遗传变异与 GDM 的发病风险(显性模型和隐性模型)

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 异质性检验 运用 Cochran Q 检验识别纳入数据间异质性,结果显示,显性遗传模型(CT+CC vs. TT),纳入研究数据间异质性程度为 $I^2=37.2\%$, $P=0.062$;隐性遗传模型(CC vs. CT+TT)异质性为 $I^2=47.9\%$, $P=0.015$ 。

2.2.2 TCF7L2 rs7903146 与 GDM 发病的关联分析

依据对纳入数据进行异质性检验的情况,关联分析采用随机效应模型(显性和隐性遗传模型)进行,以 OR 值及相应 95%CI 评估 TCF7L2 rs7903146 C>T 遗传变异与 GDM 的发病之间的关联。研究发现,rs7903146 C>T 与 GDM 发病显著相关,在显性遗传模型下,与 TT 基因型相比,C 等位基因携带基因型可显著降低妊娠期妇女 GDM 的发病风险,OR (95%CI)=0.67(0.54~0.84);在隐性模型下,与 T 等位基因携带者相比,CC 基因型妇女妊娠期罹患 GDM 的风险显著降低,OR(95%CI)=0.64(0.56~0.74),结果均有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

2.2.3 文献发表偏倚评估 本研究应用 Begg's 和 Egger's 方法对纳入分析的 17 篇文献进行发表偏倚检验(显性遗传模型、隐性遗传模型),结果显示,Begg's 漏斗图各研究呈基本对称分布;进一步统计学检验结果显示:显性遗传模型:Begg's 检验($P=0.767$),Egger's 检验($t=-0.40$, $P=0.696$);隐性遗传模型:Begg's 检验($P=0.444$)和 Egger's 检验($t=-1.13$, $P=0.277$),见图 2。

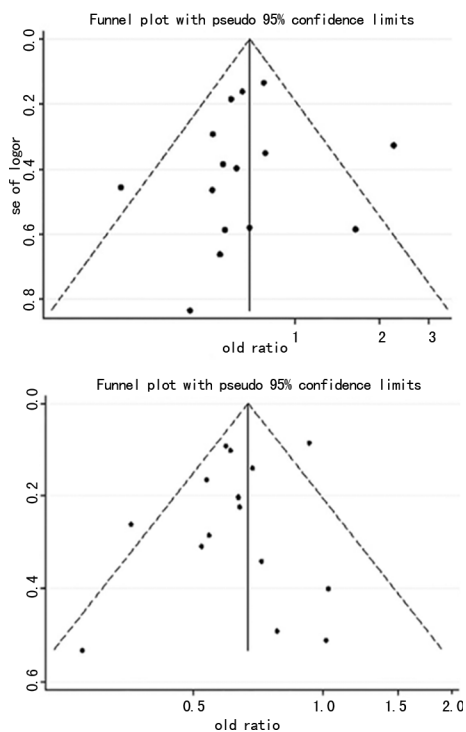


图 2 纳入研究发表偏倚检验(显性模型和隐性模型)

2.2.4 敏感性分析

采用 Leave-one-out 方法,将本

研究所纳入文献逐一剔除,评估单个研究对总体合并效应的影响(显性遗传模型、隐性遗传模型),敏感性分析结果未发现总体效应的 OR 及 95%CI 因某一篇研究数据发生明显波动,提示本研究结果稳健性较好。同时,逐一剔除单个研究后,所纳入发表数据间的总体异质性程度未发生显著变化。

3 讨论

妊娠期糖尿病是围生期常见的并发症,今年发病率呈现上升趋势,可影响母亲及子代的远期健康。目前医学界认为,GDM 的发病与饮食、遗传、个人行为、炎症因子等相关因素有关^[30-31]。研究显示,相关易感基因单核苷酸多态变异可能影响个体对妊娠糖尿病易感性。研究表明,TCF7L2 可影响胰岛 β 细胞增殖与分化、胰岛素分泌、维持血浆葡萄糖稳态等生理过程,与机体糖代谢关系密切^[9]。全基因组关联研究(GWAS)及多项病例对照研究表明,TCF7L2 基因遗传变异与个体对 GDM 的易感性有关。

目前,国内外有关 TCF7L2 基因 rs7903146 C>T 遗传变异与 GDM 发病关系的病例-对照研究,探讨 rs7903146 C>T 变异与 GDM 发病之间的关系,但各研究结论仍有争议^[22-23]。ARIS 等^[27]发现,rs7903146 C>T 基因多态性与 GDM 发病风险有关 C 等位基因可显著增加妊娠期妇女发生 GDM 的风险;而 THOMAS 和 KLEIN 等^[14,26]的研究未发现该遗传变异基因型在 GDM 和正常妊娠组中的分布存在明显差异。阚林等^[19]的研究也显示,该位点与妊娠期妇女 GDM 的发病无显著关联。考虑到样本量大小、研究对象选择以及遗传背景等的影响,康闪等^[32]的 Meta 分析表明,rs7903146 C>T 多态性与 GDM 发生不存在显著关联^[32]。因其研究纳入了 2012 年为止的 10 篇报道,而截至目前又开展多个有关该位点与 GDM 发病关联的研究,本研究进一步扩大样本量,以期进一步确认 rs7903146 与 GDM 发病之间的真实关联。

本研究结果表明,显性和隐性遗传模式下,rs7903146 C>T 与 GDM 发病的关联具有统计学意义。在显性遗传模型下,与 TT 基因型相比,C 等位基因携带基因型可显著降低妊娠期妇女 GDM 的发病风险,OR(95%CI)=0.67(0.54~0.84);在隐性模型下,与 T 等位基因携带者相比,CC 基因型妇女妊娠期罹患 GDM 的风险显著降低,OR(95%CI)=0.64(0.56~0.74)。以上结果提示,C 等位基因可能作为一种保护性遗传因素,可以降低女性妊娠期发生 GDM 的风险。本研究借助 Begg's 漏斗图和 Egger's 线性回归分析方法检验纳入研究的发表偏倚情况,均未检测到明显的发表偏倚存在;灵敏度分析也未发现单个研究严重影响整体合并效应。这也提示,本次分

析结果具备较好的稳健性,研究结论可信度较高。由此,对妊娠期妇女进行 rs7903146 基因型检测,有助于 GDM 易感人群的识别,对于该疾病的预防和控制具有积极的价值。

此外,本研究所纳入文献均为已公开发表的、有关 rs7903146 C>T 遗传变异与 GDM 发病风险关系的报道,鉴于有统计学意义的结果更容易被发表,可能存在一定的发表偏倚;又因纳入研究都是以医院为研究对象来源的病例-对照研究,且来自于不同地区、不同人群,样本选择及样本代表性、研究间病例/对照的匹配度等,各研究难免存在一定的选择偏倚和资料偏倚。以上局限可能对涉及的各分析结果及整体合并效应会产生一定影响。因此,仍需谨慎接受本研究发现。

综上所述,TCF7L2 基因 rs7903146 C>T 遗传变异与 GDM 的发生显著关联,C 等位基因可能是防止妊娠期妇女发生 GDM 的保护性遗传因素。本研究发现可通过涉及不同种族、大样本、多中心的研究进行验证。

参考文献

[1] SCHAEFER-GRAF U M, PAWLICZAK J, PASSOW D, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1745-1750.

[2] LIM S, CHOI S H, PARK Y J, et al. Visceral fatness and insulin sensitivity in women with a previous history of gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2): 348-353.

[3] POOMALAR G K. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 284-295.

[4] IQBAL R, JAWAID S, JABBAR A, et al. Gestational diabetes mellitus—a forerunner of chronic disorders in mother and child[J]. *J Pak Med Assoc*, 2009, 59(7): 478-482.

[5] ENGELAND A, BJRGE T, DALTVEIT A K, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway[J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26(2): 157-163.

[6] KWAK S H, KIM S H, CHO Y M, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 531-541.

[7] 王明. 妊娠期糖尿病易感基因的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(10): 851-853.

[8] DUVAL A, ROLLAND S, TUBACHER E, et al. The human T-cell transcription factor-4 gene: structure, extensive characterization of alternative splicings, and mutational analysis in colorectal cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(14): 3872-3879.

[9] BRANTJES H, BARKER N, VAN ES J, et al. TCF: lady justice casting the final verdict on the outcome of Wnt signalling[J]. *Biol Chem*, 2002, 383(2): 255-261.

[10] PETERS J L, SUTTON A J, JONES D R, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis[J]. *JAMA*, 2006, 295(6): 676-680.

[11] EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(719): 629-634.

[12] CHO Y M, KIM T H, LIM S, et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(2): 253-261.

[13] EKELUND M, SHAAT N, ALMGREN P, et al. Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(3): 452-457.

[14] THOMAS N, MAHESH D M, CHAPLA A, et al. Does TCF7L2 polymorphisms increase the risk of gestational diabetes mellitus in South Indian population[J]. *Endocrine Abstract*, 2014(34): 270.

[15] PAGAN 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.

[16] REYES-LOPEZ R, PEREZ-LUQUE E, MALACARA J M. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8): 701-706.

[17] HUERTACHAGOYA A, VAZQUEZCARDENAS P, MORENOMACIAS H, et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126408.

[18] SHAAT N, LERNMARK A, KARLSSON E, et al. A variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(5): 972-979.

[19] 阚林. TCF7L2 基因多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(11): 41-43.

[20] FREATHY R M, HAYES M G, URBANEK M, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the international association of diabetes and pregnancy study groups[J]. *Diabetes*, 2010, 59(10): 2682-2689.

[21] DE MELO S F, FRIGERI H R, DOS SANTOS-WEISS I C, et al. Polymorphisms in FTO and TCF7L2(下转第 3564 页)

al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women[J]. *Diabetes*, 2011, 60(6):1660-1667.

- [16] JIAMJARASRANGSI W, SANGWATANAROJ S, LOHSOONTHORN V, et al. Increased alanine aminotransferase level and future risk of type 2 diabetes and impaired fasting glucose among the employees in a university hospital in Thailand. [J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34(3):283-289.
- [17] KO S H, BAEG M K, HAN K D, et al. Increased liver markers are associated with higher risk of type 2 diabetes [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24):7478-7487.
- [18] GAO F, PAN J M, HOU X H, et al. Liver enzymes concentrations are closely related to prediabetes: findings of the Shanghai Diabetes Study II (SHDS II) [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1):30-37.
- [19] BIRKENFELD A L, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes [J]. *Hepatology*, 2014, 59(2):713-723.
- [20] SCHNEIDER H J, FRIEDRICH N, KLOTSCHKE J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1777.
- [21] DUK HEE LEE K S, DAVID R, JACOBS J R, et al. γ -Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabe-

tes: observational cohort study among 20 158 middle-aged men and women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2004, 89(11):5410-5414.

- [22] UNWIN N, SHAW J, ZIMMET P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia; the current status on definition and intervention [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(9):708-723.
- [23] KAUTZKY-WILLER A, HARREITER J, PACINI G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3):278-316.
- [24] QIN G, LU L, XIAO Y, et al. A cross-sectional study of the relationship between serum liver enzymes level and the incidence of impaired fasting glucose in males and females [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20(8):1319-1325.
- [25] 赵立芸, 李雪, 冯任南, 等. 肝脏转氨酶与空腹血糖受损和 2 型糖尿病的关系研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(1):1-4.
- [26] WANG Y L, KOH W P, YUAN J M, et al. Association between liver enzymes and incident type 2 diabetes in Singapore Chinese men and women [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1):e000296.

(收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-05-04)

(上接第 3556 页)

genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(16/17):1064-1067.

- [22] PAPADOPOULOU A, LYNCH K F, SHAAT N, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with TCF7L2 gene polymorphisms independent of HLA-DQB1 * 0602 genotypes and islet cell autoantibodies [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(9):1018-1027.
- [23] RIZK N. The associations of transcription factor 7-like 2 [TCF7L2] gene with gestational diabetes mellitus in state of Qatar [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):411-417.
- [24] PAPPA K I, GAZOULI M, ECONOMOU K A, et al. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2011, 27(4):267-272.
- [25] 石喜玲, 蔡庆华, 邹敏芸, 等. TCF7L2 基因多态性与妊娠期糖尿病遗传易感性的相关性 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8):588-593.
- [26] KLEIN K, HASLINGER P, BANCHER-TODESCA D, et al. Transcription factor 7-like 2 gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(9):1783-1786.

[27] ARIS N, ISMAI N, MAHDY Z A, et al. An analysis of targeted single nucleotide polymorphisms for the risk prediction of gestational diabetes mellitus in a cohort of Malaysian patients [J]. *Asia Pac J Mol Med*, 2011(1):1-8.

- [28] HUOPIO H, CEDERBERG H, VANGIPURAPU J A, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes [J]. *Euro J Endocrinol*, 2013, 169(3):291-297.
- [29] LICHTENSTEIN M J, MULROW C D, ELWOOD P C. Guidelines for reading case-control studies [J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40(9):893-903.
- [30] 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.
- [31] 赵娜. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32(2):135-139.
- [32] 康闪, 赵新新, 刘玲玲, 等. TCF7L2 基因 rs7903146 多态性与妊娠期糖尿病相关性 Meta 分析 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2013, 49(1):12-15.

(收稿日期:2018-02-18 修回日期:2018-05-16)