

## · 综述 ·

## 青少年发病的成年型糖尿病分子遗传学研究进展

秦晓燕<sup>1,3</sup> 师萍<sup>2,3</sup> 管庆波<sup>1,2,3</sup> 赵家军<sup>1,2,3</sup> 徐潮<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> 山东第一医科大学附属省立医院内分泌科, 济南 250021; <sup>2</sup> 山东大学齐鲁医学院附属省立医院内分泌科, 济南 250021; <sup>3</sup> 山东省糖尿病与代谢疾病临床医学研究中心, 山东省内分泌与脂代谢重点实验室, 山东省内分泌与代谢性疾病防治工程实验室 济南 250021

秦晓燕和师萍为共同第一作者

通信作者: 徐潮, Email: doctorxuchao@163.com

**【摘要】** 青少年发病的成年型糖尿病 (MODY) 是一种常染色体显性遗传的单基因糖尿病。目前, 已经发现了 14 种突变基因与 MODY 相关, 这些基因直接或间接地在胰岛素的合成和释放通路中起作用, 从而影响机体血糖稳态。根据突变基因造成胰岛素在机体作用方式的不同可以选择不同的降糖药物, 凭借这一点, 可以对特殊类型糖尿病进行精准治疗。文章就 14 种 MODY 亚型的遗传学研究进展进行综述, 对各 MODY 亚型基因突变情况与疾病临床特点进行归纳总结, 提出治疗方案并对未来的研究热点提出展望, 以提高 MODY 诊断的准确性, 改善患者生活质量。

**【关键词】** 青少年发病的成年型糖尿病; 基因突变; 分子遗传学; 胰腺  $\beta$  细胞

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210412-04032

**Advances in molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young** Qin Xiaoyan<sup>1,3</sup>, Shi Ping<sup>2,3</sup>, Guan Qingbo<sup>1,2,3</sup>, Zhao Jiajun<sup>1,2,3</sup>, Xu Chao<sup>1,2,3</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250021, China; <sup>3</sup>Shandong Clinical Research Center of Diabetes and Metabolic Diseases, Shandong Key Laboratory of Endocrinology and Lipid Metabolism, Shandong Prevention and Control Engineering Laboratory of Endocrine and Metabolic Diseases, Jinan 250021, China

Corresponding author: Xu chao, Email: doctorxuchao@163.com

**【Abstract】** Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is an autosomal dominant monogenic diabetes mellitus. At present, a total of 14 kinds of mutated genes have been found to be related to MODY, and these genes directly or indirectly play roles in insulin synthesis and release pathways, thereby affecting blood glucose homeostasis. Different hypoglycemic drugs can be selected according to the different action modes of insulin in the body caused by mutant genes. This enables precise treatment of this particular type of diabetes. This article summarizes the genetic research progress of 14 kinds of MODY, including the gene mutations of MODY and the clinical characteristics of the disease. In order to improve the accuracy of diagnosis and the quality of life of MODY patients; the treatment plan and future research hotspots are also suggested.

**【Keywords】** Maturity-onset diabetes of the young; Gene mutation; Molecular genetic; Pancreatic  $\beta$  cells

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210412-04032

青少年发病的成年型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young, MODY) 是由于  $\beta$  细胞功能缺陷引起的单基因糖尿病, 主要通过损害胰腺  $\beta$  细胞或干扰胰岛素释放途径导致高血糖, 其发病率约占

糖尿病患者的 1%~5%<sup>[1]</sup>。截止目前为止, 共发现 14 种基因突变会导致 MODY。其中, 最常见的类型是 MODY3 和 MODY2, 研究报道, 我国 MODY3 的患病率为 9%, MODY2 为 1%, 其余发病率较低<sup>[2]</sup>。

## 1 MODY1

MODY1 由 *HNF4A* 突变所致, 目前报道 100 余例, 错义、无义突变约占 68%, 插入、缺失突变约占 20%, 剪接位点和调控区突变约占 11%。

*HNF4A* 突变使腺嘌呤核苷代谢受阻,  $\beta$  细胞因得不到代谢所需的能量和营养物质而凋亡。*HNF4A* 缺失会降低葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 的产生, 降低  $\beta$  细胞对葡萄糖的敏感性<sup>[3]</sup>。MODY1 患者较易出现糖尿病并发症, 其中与视网膜、肾脏相关的微血管并发症最为常见。磺脲类药物可作为 MODY1 一线治疗, 根据指南推荐, 儿童应从成人剂量的四分之一开始使用, 不耐受后再换用胰岛素治疗。二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂可改善糖化血红蛋白水平, 降低餐后高血糖<sup>[4]</sup>。

## 2 MODY2

MODY2 由 *GCK* 基因突变所致, 目前报道 800 余例, 错义、无义突变约占 70%, 插入、缺失突变约占 22%, 剪接位点突变约占 8%。

血糖升高时, 葡萄糖进入  $\beta$  细胞, 在葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 作用下磷酸化, 通过糖酵解、三羧酸循环生成 ATP, 使 ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel,  $K_{ATP}$ ) 关闭,  $\beta$  细胞膜去极化, 导致电压依赖性钙通道开放, 胰岛素释放。在肝脏中, GCK 参与葡萄糖转化为肝糖原的过程, 降低血糖。MODY2 患者起病时多表现为空腹血糖受损, 较少会出现糖尿病并发症, 预后尚可。此外, MODY2 的女性患者常在妊娠期起病, 因此妊娠期间要注重合理饮食。患者血糖可通过饮食和锻炼控制, 妊娠时可行胰岛素治疗。

## 3 MODY3

MODY3 是 *HNF1A* 基因突变所致。目前约报道 500 余例, 错义、无义突变约占 64%, 插入、缺失突变约占 28%, 剪接位点和调控区突变约占 8%。

*HNF1A* 突变可直接影响  $\beta$  细胞增殖和胰岛素分泌。患者起病时可伴泡沫尿, 患者的餐后血糖升高明显, 较易出现肾脏与视网膜病变。*HNF1A* 调节肾远曲小管钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (Sodium-glucose cotransporter2, SGLT2) 的表达, 其突变会导致肾糖阈降低, 故患者在发病时可伴有尿糖阳性<sup>[5]</sup>。

MODY3 常伴随血脂异常, 可出现载脂蛋白水平降低, 可使用磺脲类药物控制血糖, 儿童应小剂量开始使用, 必要时使用胰岛素<sup>[6]</sup>。

## 4 MODY4

MODY4 由 *PDX1* 突变所致, 目前报道 10 余例。*PDX1* 可与 *INS* 启动子结合直接激活 *INS* 转录, 调节胰岛素分泌。还可参与内分泌祖细胞的成熟和分化<sup>[7]</sup>。

MODY4 患者发病年龄较其他型晚, 患者常伴肾囊肿。此外, 由于严重的高血糖, 患者也可能出现心血管和微血管并发症<sup>[8]</sup>。患者在饮食干预的前提下, 一般需启动胰岛素治疗。

## 5 MODY5

MODY5 由 *HNF1B* 基因突变所致。目前约报道 100 余例, 错义、无义突变约占 62%, 插入、缺失突变约占 35%, 剪接位点和调控区突变约占 3%。

*HNF1B* 通过参与调控葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2)、*INS* 的表达来控制血糖<sup>[9]</sup>。MODY5 患者主要表现为进行性的血糖升高, 由于 *HNF1B* 的基因调控作用, 患者会出现肾囊肿, 严重者还可出现慢性肾功不全, 患者一般需胰岛素治疗。

## 6 MODY6

MODY6 由 *NEUROD1* 突变所致, 目前报道的突变几乎全位于第 2 外显子。

*NEUROD1* 与 I 类 bHLH 转录因子 E47 结合形成异源二聚体反式激活 *INS* 调节血糖稳态。还可通过激活 SUR1、GCK、G-6-P 催化亚单位相关蛋白基因的启动子来维持血糖稳态<sup>[10]</sup>。MODY6 患者可成年后起病, 患者起病时可伴有酮症, 极易产生并发症, 多伴随神经系统表现, 如垂体发育不良、感觉神经性耳聋、癫痫等, 部分患者预后较差<sup>[11]</sup>。治疗仍以胰岛素为主。

## 7 MODY7

MODY7 由 *KLF11* 基因突变所致。其编码的蛋白通过 C-末端的锌指结构识别胰岛素启动子和增强子中的部分元件调节胰岛素的分泌。

*KLF11* 不仅可以通过直接与 *INS* 启动子结合或间接调控 *PDX1* 启动子来调节 *INS* 转录, 还可通过抑制糖异生基因的表达维持血糖稳态<sup>[12]</sup>。由于 *KLF11* 是胰腺外分泌腺细胞的抑制因子, 故该基因异常时, 患者可伴有胰腺外分泌障碍<sup>[13]</sup>。此外,

KLF11 可调控磺酰脲类受体,故患者对磺脲类药物较为敏感,以饮食控制和磺脲类药物为主要治疗方法。

## 8 MODY8

MODY8 由 *CEL* 基因突变所致。目前约报道 20 余例,错义、无义突变约占 84%,插入、缺失突变约占 12%,剪接位点突变约占 4%。

MODY8 胰腺腺泡功能严重低下,一般中年期才会发展为糖尿病和胰腺囊肿,其致病机制可能是脂肪堆积使  $\beta$  细胞凋亡<sup>[14]</sup>。患者在起病时一般不伴酮症,且空腹和餐后血糖均较高,由于 *CEL* 突变可导致胰腺外分泌障碍,故患者可出现脂肪泻、消化不良等表现,在治疗时需尽早启动胰岛素治疗。

## 9 MODY9

MODY9 由 *PAX4* 基因突变所致,目前仅报道较少,仅 10 余例。

突变 *PAX4* 不能与 *PAX6* 蛋白竞争参与对胰高血糖素启动子的抑制,从而导致 *PAX6* 蛋白不能参与  $\beta$  细胞发育和分化基因的反式激活<sup>[15]</sup>。大部分 MODY9 患者以糖尿病酮症酸中毒被发现,患者可伴有新生儿糖尿病,与肾脏并发症,出现并发症的患者其预后较差,需胰岛素治疗。

## 10 MODY10

MODY10 由 *INS* 基因突变所致。该突变较少,已报道的仅 10 余例。

正常情况下胰岛素原在  $\beta$  细胞内水解产生胰岛素后才分泌入血, *INS* 突变会导致胰岛素原折叠障碍,产生高胰岛素原血症;错误折叠的胰岛素原保留在内质网中会增加内质网应激,使  $\beta$  细胞凋亡和坏死<sup>[16]</sup>。MODY10 患者发病年龄较小,也可出现胰腺外分泌障碍,一般可通过饮食控制血糖。GLP-1 受体激动剂可以通过抑制内质网应激来保护  $\beta$  细胞,改善胰岛素的分泌。严重者可用胰岛素。

## 11 MODY11

MODY11 由 *BLK* 基因突变所致,该突变较 MODY10 更为罕见。

*BLK* 通过上调转录因子 *PDX1* 和 *NKX6.1* 来促进胰岛素分泌<sup>[17]</sup>。与传统 MODY 诊断标准不同, MODY11 患者可伴有超重或肥胖,严重者可合并免疫系统疾病,如系统性红斑狼疮。MODY11 患者一般用磺脲类药物控制血糖,必要时加用胰岛素。

## 12 MODY12

MODY12 由 *ABCC8* 基因突变所致。*ABCC8* 编码磺酰脲受体 1 (SUR1),该亚基是  $K_{ATP}$  的重要组成部分。MODY12 错义、无义突变约占 92%,插入、缺失突变约占 4%,剪接位点突变约占 4%。*ABCC8* 突变无法编码成熟的 SUR1,可导致电压依赖性钙通道开放异常,钙介导的胰岛素释放障碍<sup>[18]</sup>。MODY12 患者起病时也可出现酮症酸中毒,并且可出现微血管并发症,尤其是糖尿病视网膜膜病变<sup>[19]</sup>。目前磺脲类药物联合 SGLT-2 抑制剂可作为 MODY12 的潜在治疗方法,严重可行胰岛素治疗。

## 13 MODY13

MODY13 由 *KCNJ11* 基因突变所致。*KCNJ11* 编码的 Kir6.2 亚基是  $K_{ATP}$  的重要组成部分。目前仅报导不到 10 例 MODY13 病例。MODY13 患者起病可伴空腹血糖受损,患者的胰岛素分泌能力下降。MODY13 的治疗主要是口服磺脲类药物或加用 SGLT-2 抑制剂。

## 14 MODY14

MODY14 由 *APPL1* 基因突变所致,该基因突变为极为罕见。在骨骼肌和脂肪组织中,*APPL1* 通过控制 GLUT4 到质膜的转位促进葡萄糖摄取。MODY14 患者可出现胰岛素抵抗与肥胖,这可能与 *APPL1* 可以与脂肪组织中的脂联素结合,增强其信号转导,增加胰岛素敏感性有关<sup>[20]</sup>。MODY14 患者一般口服降糖药,必要时加用胰岛素。

## 15 MODY 诊治的总结与展望

本文通过总结各型 MODY 的突变情况与临床表现展开分子遗传学研究,旨在为临床治疗做出指导,降低误诊率。目前 MODY 诊断标准为:有 3 代或以上家族史;家族中至少 1 例患者在 25 岁之前发病;5 年内无须胰岛素治疗;存在  $\beta$  细胞功能障碍,但尚有一定的胰岛素分泌功能;胰岛素抗体阴性。MODY 的临床特点及治疗可见表 1。目前较多患者发病年龄可超过 30 岁,且起病伴酮症、持续使用胰岛素治疗。故上述诊断标准已不符合,因此行基因测序来确定患者的病情具有必要性,此外一些检查指标如尿 C 肽/肌酐比率、高敏 C 反应蛋白等可为临床疑似病例的选择提供帮助<sup>[21]</sup>,未来的研究中,可致力于探索更多的临床标志物来提高诊断的准确性与患者生活质量。

表 1 各 MODY 亚型的临床特点 and 治疗方法

	临床特点	治疗
MODY1	脂类代谢紊乱,微血管并发症常见,高血糖存在进展性	磺脲类药物、DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂,胰岛素
MODY2	并发症少,约 50% 女性患者会出现妊娠期糖尿病	口服一线药物,仅妊娠期需要胰岛素治疗
MODY3	可尿糖阳性,微血管并发症常见,高血糖存在进展性	胰岛素
MODY4	肥胖、高胰岛素血症,可出现腹痛、发热、脂肪泻、腹部包块等	DPP-4 抑制剂,胰岛素
MODY5	高血糖呈进展性,表现为多系统疾病,如肾脏、肝脏、胰腺、生殖器官异常	控制饮食,胰岛素
MODY6	胰岛素、C 肽水平低,并发症多见,多伴随神经系统表现	胰岛素
MODY7	胰岛素和血糖波动范围较大,胰腺外分泌功能障碍	磺脲类药物,胰岛素
MODY8	常伴腹痛、稀便等胰腺外分泌功能障碍	胰岛素
MODY9	常以糖尿病酮症酸中毒起病就诊,早发的肾脏并发症	胰岛素
MODY10	部分患者 C 肽和胰岛素水平极低,并发症不常见	GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂,胰岛素
MODY11	多数患者伴超重或肥胖,可合并免疫系统疾病,如系统性红斑狼疮	磺脲类药物,胰岛素
MODY12	多伴随消瘦、乏力,微血管并发症常见	磺脲类药物,胰岛素
MODY13	多伴随消瘦、乏力,微血管并发症常见	磺脲类药物,胰岛素
MODY14	多伴有肥胖,胰岛素抵抗	口服降糖药,胰岛素

注: MODY: 青少年发病的成年型糖尿病; DPP-4: 二肽基肽酶-4; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1

综上所述,笔者统计了 HGMD 数据库中各 MODY 亚型的突变频率,对不同类型患者的临床特征进行了分类总结。基因测序是诊断的金标准,对疑似 MODY 患者,不应完全按照现行诊断标准诊治,应行基因检测,条件允许时可进行家系的基因鉴定。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Oliveira SC, Neves JS, Perez A, et al. Maturity-onset diabetes of the young: from a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2020, 67(2): 137-147. DOI: 10. 1016/j. endinu. 2019. 07. 012.
- [2] Firdous P, Nissar K, Ali S, et al. Genetic Testing of Maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 253. DOI: 10. 3389/fendo. 2018. 00253.
- [3] Girard R, Darsigny M, Jones C, et al. HNF4 $\alpha$  is a novel regulator of intestinal glucose-dependent insulinotropic polypeptide[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4200. DOI: 10. 1038/s41598-019-41061-z.
- [4] Tonouchi R, Mine Y, Aoki M, et al. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26(3): 183-188. DOI: 10. 1297/cpe. 26. 183.
- [5] Sato Y, Rahman MM, Haneda M, et al. HNF1 $\alpha$  controls glucagon secretion in pancreatic  $\alpha$ -cells through modulation of SGLT1[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(11): 165898. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2020. 165898.
- [6] Schnedl WJ, Holasek SJ, Schenk M, et al. Diagnosis of hepatic nuclear factor 1A monogenic diabetes mellitus (HNF1A-MODY) impacts antihyperglycemic treatment[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133(5-6): 241-244. DOI: 10. 1007/s00508-020-01770-2.
- [7] Deng M, Xiao X, Zhou L, et al. First case report of Maturity-onset diabetes of the young type 4 pedigree in a Chinese family[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 406. DOI: 10. 3389/fendo. 2019. 00406.
- [8] Taneera J, Mussa B, Saber-Ayad M, et al. Maturity-onset diabetes of the young: an overview with focus on the middle east[J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(8): 549-562. DOI: 10. 2174/156652401866618022121158.
- [9] Quilichini E, Fabre M, Nord C, et al. Insights into the etiology and physiopathology of MODY5/HNF1B pancreatic phenotype with a mouse model of the human disease[J]. *J Pathol*, 2021, 254(1): 31-45. DOI: 10. 1002/path. 5629.
- [10] Moates JM, Nanda S, Cissell MA, et al. BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 403-438. DOI: 10. 2337/diabetes. 52. 2. 403.
- [11] Horikawa Y, Enya M. Genetic dissection and clinical features of MODY6 (NEUROD1-MODY) [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(3): 12. DOI: 10. 1007/s11892-019-1130-9.
- [12] Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutiérrez-Aguilar R, et al. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator



- of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (52): 36482-36490. DOI: 10. 1074/jbc. M109. 028852.
- [13] Niu X, Perakakis N, Laubner K, et al. Human krüppel-like factor 11 inhibits human proinsulin promoter activity in pancreatic beta cells [J]. *Diabetologia*, 2007, 50 (7): 1433-1441. DOI: 10. 1007/s00125-007-0667-3.
- [14] Dalva M, Lavik IK, El Jellas K, et al. Pathogenic carboxyl ester lipase (CEL) variants interact with the normal CEL protein in pancreatic cells [J]. *Cells*, 2020, 9 (1): 244. DOI: 10. 3390/cells9010244.
- [15] Xu Y, Wang Y, Song Y, et al. Generation and phenotype identification of PAX4 gene knockout rabbit by CRISPR/Cas9 system [J]. *G3 (Bethesda)*, 2018, 8 (8): 2833-2840. DOI: 10. 1534/g3. 118. 300448.
- [16] Johnson SR, McGown I, Oppermann U, et al. A novel INS mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (5): 905-909. DOI: 10. 1111/pedi. 12679.
- [17] Borowiec M, Liew CW, Thompson R, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (34): 14460-14465. DOI: 10. 1073/pnas. 0906474106.
- [18] Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, et al. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 111. DOI: 10. 3389/fendo. 2019. 00111.
- [19] Li M, Gong S, Han X, et al. Genetic variants of ABCC8 and phenotypic features in Chinese early onset diabetes [J]. *J Diabetes*, 2021, 13 (7): 542-553. DOI: 10. 1111/1753-0407. 13144.
- [20] Zhou L, Deepa SS, Etzler JC, et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (33): 22426-22435. DOI: 10. 1074/jbc. M109. 028357.
- [21] Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY) [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 50. DOI: 10. 1186/s13098-020-00557-9.

(收稿日期: 2021-04-12)

(上接第 353 页)

- [16] 吴雪梅, 陈奋, 张波华. 系统化健康教育对妊娠期糖尿病患者胰岛素用药依从性的影响 [J]. *中国基层医药*, 2018, 25 (6): 795-798. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-6706. 2018. 06. 031.
- [17] 罗明娟, 罗琼, 胡园园, 等. 妊娠期糖尿病联合门诊对妊娠结局获益分析的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26 (6): 441-445. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2018. 06. 001.
- [18] Papachatzopoulou E, Chatzakis C, Lambrinouaki I, et al. Abnormal fasting, post-load or combined glucose values on oral glucose tolerance test and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 161: 108048. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108048.
- [19] Hijikata M, Higa M, Ichijo T, et al. A comparison of meal tolerance test and oral glucose tolerance test for predicting insulin therapy in patients with gestational diabetes [J]. *Food Nutr Res*, 2021, 65. DOI: 10. 29219/fnr. v65. 5490.
- [20] Zhu WW, Yang HX, Wang C, et al. High prevalence of gestational diabetes mellitus in Beijing: effect of maternal birth weight and other risk factors [J]. *Chin Med J*, 2017, 130 (9): 1019-1025. DOI: 10. 4103/0366-6999. 204930.
- [21] Barbour LA. Metabolic culprits in obese pregnancies and gestational diabetes mellitus: big babies, big twists, big picture: the 2018 Norbert Freinkel award lecture [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (5): 718-726. DOI: 10. 2337/dci18-0048.
- [22] Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome [J]. *Reproduction*, 2010, 140 (3): 365-371. DOI: 10. 1530/REP-10-0088.
- [23] Sun YY, Juan J, Xu QQ, et al. Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus [J]. *J Diabetes*, 2020, 12 (6): 438-446. DOI: 10. 1111/1753-0407. 13013.

(收稿日期: 2021-07-12)