

妊娠期糖尿病影响子代发生肥胖的表观遗传学机制研究进展

于 水

青岛大学护理学院, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月13日; 发布日期: 2021年11月26日

摘 要

妊娠期糖尿病(GDM)患者子宫内高血糖状态被认为是导致子代发生肥胖的重要危险因素之一。GDM对子代肥胖的影响可能起源于胎儿时期,并可能会延续到婴儿早期(0~3个月),而且有极大的可能会使子代儿童青少年时期及成年时期肥胖的发生风险增加。GDM可通过改变子代早期发育过程中的表观遗传学修饰进而影响个体肥胖的发生发展。对国内外最新的研究进行综合后发现,GDM致子代肥胖的可能的表观遗传调控方式包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控,其中大部分研究主要集中在DNA甲基化。目前,对于GDM患者组蛋白修饰异常及miRNA表达变化是否会导致子代发生肥胖的关系尚未明确。该文对当前GDM影响子代发生肥胖的可能表观遗传学机制进行综述,以期研究GDM引起子代发生肥胖的机制提供借鉴。

关键词

妊娠期糖尿病, 肥胖, 表观遗传学, DNA甲基化, 综述

Advances in the Epigenetic Mechanisms by Which Gestational Diabetes Affects the Development of Obesity in the Offspring

Shui Yu

School of Nursing, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 23rd, 2021; accepted: Nov. 13th, 2021; published: Nov. 26th, 2021

Abstract

The effects of GDM on offspring obesity may originate in the fetal period and may continue into

early infancy (0~3 months) and have a high potential to increase the risk of obesity in the offspring during childhood and adolescence and into adulthood. GDM can affect the occurrence and development of individual obesity by changing the epigenetic modification in the early development of offspring. A comprehensive review of recent domestic and international studies revealed that the possible epigenetic modalities of obesity in the offspring of GDM include DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs, with most of the studies focusing on DNA methylation. The relationship between abnormal histone modifications and changes in miRNA expression in GDM patients leading to the development of obesity in the offspring is not yet clear. This article reviews the current possible epigenetic mechanisms by which GDM affects the development of obesity in the offspring, with the aim of providing insights into the mechanisms by which GDM causes obesity in the offspring.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Obese, Epigenetics, DNA Methylation, Review

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖是一种慢性代谢性疾病,主要表现为明显的超重,以及体内脂肪过多和(或)分布异常,并且伴有体质指数(Body Mass Index, BMI)的明显升高。肥胖及其引发的慢性疾病如高血压、糖尿病等对人类的生命安全、健康和生存形成了重大的威胁[1]。“健康与疾病发育起源”假说认为,生命早期即 1000 d 会对个体一生的健康产生至关重要的影响,从妊娠到出生后 2 岁是预防慢性疾病的重要窗口期。有研究表明,宫内环境改变会对胎儿的新陈代谢产生影响并可增加子代儿童青少年时期及成年后肥胖的发生风险[2]。妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)是指妊娠期间发生不同程度的糖代谢异常,但血糖未达到显性糖尿病的水平,占孕期糖尿病的 80%~90%,是常见的妊娠期并发症之一,其患者宫内高血糖的环境被认为是增加子代肥胖发生风险的重要危险因素之一[3]。表观遗传学是基于非基因序列改变所致基因表达水平变化,该变化可以稳定遗传。其在机体早期发育及疾病的代传效应中发挥至关重要的作用。有研究显示,宫内不良环境可通过表观遗传学修饰影响相关基因的表达,进而影响个体出生后对肥胖的易感性[4]。从表观遗传学的角度出发,肥胖也被认为是一种表观遗传疾病,其发生可能来源于宫内不良环境导致的表观遗传学改变,而表观遗传学的改变通常是可逆的。因此,从生命早期对肥胖发生的表观遗传学机制进行探讨具有十分重要的意义。现就 GDM 影响子代发生肥胖的相关性及 GDM 影响子代发生肥胖的表观遗传学机制进行相关综述如下。

2. GDM 影响子代发生肥胖的相关性

GDM 是指妊娠期间发生不同程度的糖代谢异常,但血糖未达到显性糖尿病的水平,占孕期糖尿病的 80%~90%,是常见的妊娠期并发症之一[5] [6],在全球范围内,其发病率呈明显增高趋势。随着居民生活水平的提高、三孩政策的施行以及高龄产妇增多等诸多因素,我国 GDM 的发病率也呈现逐年上升的态势[7] [8] [9]。调查显示,中国 GDM 的发病率约为 10.1%,受 GDM 所累妇女超过 100 万[10]。GDM 被证实与子代肥胖、代谢综合征和胰岛素抵抗等代谢紊乱密切相关。GDM 孕妇血糖水平轻度升高(6.5~9.8 mmol/L),其胎儿可能发生高胰岛素血症或巨大儿[11];未控制血糖的 GDM 孕妇,胎儿过度生长的发生

率高达 50.0% [12], 提示孕期血糖水平升高是导致巨大儿的敏感因素之一。有关 GDM 孕妇产子代出生后生长发育模式的研究表明, 子代在出生后早期的发育呈现快速增长趋势, 特别是在出生后第 1 年内, 最初的 3 个月增长速度最快[13], 提示 GDM 孕妇宫内高糖环境对胎儿的影响可能延续到出生后早期。由此可见, GDM 对子代肥胖发生的影响起源于胎儿期并延续到婴儿早期(0~3 个月), 而婴儿早期体质量增长过快将显著提高成年期肥胖的发生风险[14], 证实个体生命早期健康状况在成年疾病预防中具有重要的意义。

然而, 目前关于 GDM 与子代肥胖发生风险的流行病学研究结论并不一致, 可能与孕妇孕前体质量这一混杂因素有关。美国早期的一项队列研究显示, 调整孕前 BMI 前, GDM 孕妇产子代 9~14 岁时超重的发生风险升高(OR = 1.4, 95% CI 1.1~2.0); 但调整孕前 BMI 后, 超重的发生风险下降(OR = 1.2, 95% CI 0.8~1.7) [15]。新近的部分研究也发现, 孕妇妊娠期间血糖水平升高, 即使不足以诊断为 GDM, 其子代在 5~7 岁时患肥胖症的风险仍比血糖正常孕妇产子代增加了 13%; 孕妇确诊患 GDM, 则子代患肥胖症的风险会增加 52%。若孕妇孕前的 BMI 正常, 则孕期血糖水平升高将不再与子代肥胖的发展有关[16]。有前瞻性队列研究发现, 调整孕前 BMI、孕期体质量增加等混杂因素后, GDM 子代出生体质量增加($\beta = 0.05$, 95% CI 0.01~0.09), 虽然在 3 岁时超重发生风险没有明显增加(OR = 1.39, 95% CI 0.79~2.43), 但 4 岁时(OR = 2.09, 95% CI 1.35~3.21)和 7 岁时(OR = 1.68, 95% CI 1.31~2.16)超重的发生风险均增加[17]。我国学者的一项研究得出类似结论, GDM 组孕妇产子代 1~2 岁和 2~5 岁时肥胖发生率与非 GDM 组孕妇相比较低, 5~10 岁超重率和肥胖率高于非 GDM 组; 调整孕前 BMI 等混杂因素后, 发现 GDM 可增加子代 5~10 岁时超重和肥胖的发生风险(OR = 1.85, 95% CI 1.29~2.67) [18]。另外, 还有多项研究表明, 无论是否对孕前 BMI 进行调整, GDM 均可增加子代儿童青少年期超重或肥胖的发生风险[19] [20]。根据以上不同种族、年龄、地区的研究结果, 我们有理由认为 GDM 宫内高糖环境是子代儿童青少年时期发生肥胖的独立危险因素。

GDM 患者宫内高糖环境可能增加子代终身肥胖的发生风险。研究显示, GDM 患者男性子代童年后期、青少年期和成年早期的肥胖发生风险均高于非 GDM 者子代[21]。1980 年~2019 年全球 BMI > 25 kg/m² 成年人比例从 28.8% 增加到 46.9% [22], 近年来 GDM 发病率也在持续上升。我们推测成人超重和肥胖发生率升高可能与 GDM 宫内高糖环境导致子代婴儿早期体质量增长过快或儿童青少年时期肥胖发生风险增加有关, 但 GDM 患者宫内高糖环境引发子代发生肥胖的机制尚未完全阐明。

3. GDM 影响子代发生肥胖可能的表观遗传学机制

表观遗传学指在 DNA 序列不发生改变的情况下基因表达发生的可遗传改变, 以及这种改变通过有丝分裂和减数分裂过程遗传给子代的生物现象。表观遗传学调控基因表达的方式主要包括: DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、X 染色体失活、基因组印记、非编码 RNA 调控等。表观遗传比较容易受到各种环境因素的影响, 特别是早期发育时 DNA 甲基化对宫内环境变化十分敏感[23]。GDM 患者宫内高糖环境暴露可能通过启动“胎儿程序化”来改变编程, 引起胎儿表观遗传改变, 进而导致子代发生肥胖[24] [25]。一般情况下, 遗传基因的改变是不可逆的, 但表观遗传修饰的改变是可逆的。目前国内外的研究发现, GDM 引发子代肥胖可能的表观遗传调控方式主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控, 其中大多数研究主要集中在 DNA 甲基化。

3.1. DNA 甲基化

DNA 甲基化指在 DNA 甲基化转移酶(DNMTs)的催化作用下, 使 S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移到基因组鸟苷酸(CpG)二核苷酸胞嘧啶第 5 个碳原子上, 形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC)。GDM 患者宫内高糖环境可能通过改变与肥胖相关的基因甲基化水平影响子代健康[24] [25]。在 GDM 孕妇与非 GDM 孕妇胎盘组

织三个候选基因的研究中发现, 母亲血糖水平升高与胎盘组织瘦素基因启动子区的高甲基化(母体侧)或低甲基化(胎儿侧)、脂联素基因启动子区的低甲基化及脂蛋白酶基因启动子区的低甲基化相关[26]。随后也有一些研究发现, GDM 可引起脐带血、胎盘绒毛膜组织中诸多基因如 H19、MEST、PEG3、SNRPN、LEP 等出现甲基化修饰异常[27], 这些代谢相关基因的甲基化修饰异常会引起基因表达变化, 从而导致子代相关代谢功能异常。多项研究发现, 许多在 GDM 组与非 GDM 组胎盘和脐带血甲基化差异改变的基因, 如 RBP4、GLUT3、PPAR α 等[28], 以上结果均为孕期高糖环境、“胎儿程序化”和子代代谢异常间的潜在关联提供了依据, 但并未直接发现, 这些基因甲基化改变与 GDM 子代肥胖的关系。

印记基因是源自某一亲本的等位基因或它所在染色体发生了表观遗传修饰, 导致不同亲本来源的两个等位基因在子代细胞中表达不同。差异甲基化是基因组印记形成的重要机制。印记基因甲基化水平的微观变化会导致基因组印记完全丢失, 不仅影响胚胎发育且可诱发生后的发育异常。有部分学者对 GDM 组和非 GDM 组脐带血、胎盘组织样品中与“代谢程序化”有关的 7 个印记基因的甲基化水平进行了检测, 包括父源性的 H19、MEG3 和母源性的 LIT1、MEST、NESPAS、PEG3 和 SNRPN, 它们在调节人类胎儿和胎盘生长、体细胞分化及神经、行为功能方面有着十分重要的作用[27] [29]。研究结果发现, GDM 组脐带血和胎盘组织中母源性印记基因 MEST 甲基化水平均明显低于非 GDM 组; 而与正常体质量的成年人相比, 病态肥胖的成年人血中 MEST 甲基化水平也明显降低[27], 据此认为 GDM 患者宫内高血糖引起子代肥胖可能与印记基因 MEST 甲基化修饰异常有关。印记基因 IGF2 和 H19 可以参与胎儿生长和发育的调节, 宫内高糖环境的暴露可改变脐带血中 IGF2 和 H19 甲基化水平来影响新生儿体质量, 这可能是导致巨大儿的发生机制之一[27]。该研究结果为 GDM 与子代肥胖的表观遗传学机制提供了直接的证据。然而, 胚胎早期诱导的印记基因甲基化异常可以跨代遗传, 因此, GDM 患者宫内高糖环境对胎儿基因甲基化水平的影响及增加子代肥胖的风险尚需更多的研究结果证实。

3.2. 组蛋白修饰

组蛋白修饰主要包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等翻译后修饰, 通常发生在 H2A、H2B、H3 和 H4 组蛋白的游离氨基端。组蛋白乙酰化主要由组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)协调催化完成, 是最常见的组蛋白修饰形式之一。组蛋白甲基化修饰主要由组蛋白甲基转移酶(HMT)催化完成。目前关于 GDM 对组蛋白修饰的影响及其与子代肥胖关系的研究较少。已有动物研究发现, 妊娠期高血糖环境可能降低大鼠子代肝脏组织中 IGF-1 的 H3k36 三甲基化(H3Me3K36)水平, 使子代出现胰岛素抵抗[30]。人群研究报告, GDM 患者组蛋白 H3K27 和 H3K4 甲基化水平降低与患者产后发展成为 2 型糖尿病有关[31]。

3.3. 非编码 RNA 调控

非编码 RNA 是一类基因转录过程中不编码蛋白质的 RNA 总称, 包括 miRNA、lncRNA、snRNA、siRNA、snoRNA 等。研究发现 miRNA 和 lncRNA 在细胞增殖、器官形成和个体发育等生物学过程中发挥着重要作用, 也参与诸多疾病发生发展的调控。miRNA 是一类长度为 21~25 个碱基的非编码单链小分子 RNA, 它在转录后水平通过与靶 mRNAs 分子的 3'端非编码区互补匹配, 直接降解靶序列或抑制其翻译发挥调控作用。有研究报告, GDM 组和对照组胎盘组织中 miR-508-3p 表达上调, miR-27a、miR-9、miR-137、miR-92a、miR-33a、miR-30d、miR-362-5p 和 miR-502-5p 表达下调, 这些 miRNA 的表达改变可能通过 EGFR/PI3K/Akt 通路增加巨大儿的发生风险[32]。大量国外研究发现 GDM 患者胎盘组织或血样中 miR-19a、miR-19b、miR-16、miR-20a 和 miR-17 等的表达水平发生变化, 同时发现这些 miRNA 可以通过不同机制参与 GDM 的发生发展[33]。

4. 小结及展望

综上所述, GDM 患者宫内高糖环境增加子代肥胖的发生风险已经得到了相关流行病学支持。表观遗传, 特别是 DNA 甲基化对胚胎发育早期宫内环境变化十分敏感, 宫内高糖环境引起 DNA 甲基化的改变已得到诸多研究的一致认可。表观遗传在 GDM 引起子代肥胖的作用机制尚需进一步追踪研究。印记基因在早期胚胎发育中发挥重要的作用, GDM 患者宫内高糖环境对印记基因的甲基化有深刻而持久的影响, GDM 引起子代肥胖的风险增加是否会随印记基因甲基化异常代传导致人群肥胖发生率持续上升值得进行深入研究。研究 GDM 引起子代肥胖的机制, 对从生命早期寻找肥胖发生根源进而提出有效防治措施具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] 娜仁其木格, 李冬梅, 米林香, 等. 中国妊娠期糖尿病患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 280-285.
- [2] Reynolds, R.M., Denison, F.C., Norman, J.E., *et al.* (2018) Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism: TEM*, **29**, 743-754. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>
- [3] Zhu, Y.Y., Yeung, E., Yuan, C.Z., *et al.* (2017) Offspring Risk of Obesity in Childhood, Adolescence and Adulthood in Relation to Gestational Diabetes Mellitus: A Sex-Specific Association. *International Journal of Epidemiology: Official Journal of the International Epidemiological Association*, **46**, 1533-1541. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx211>
- [4] Michalczyk, A.A., Ackland, M.J., Janus, E.D., *et al.* (2016) Epigenetic Markers to Predict Conversion from Gestational Diabetes to Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 239. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4206>
- [5] 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [6] Tucker, M.E. (2015) IDF Atlas: About 415 Million Adults Worldwide Have Diabetes.
- [7] Eades, C.E., Cameron, D.M. and Evans, J.M.M. (2017) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Meta-Analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **129**, 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.030>
- [8] Nguyen, C.L., Pham, N.M., Binns, C.W., *et al.* (2018) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Eastern and Southeastern Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 653697. <https://doi.org/10.1155/2018/6536974>
- [9] 毛雷婧. 基于孕妇队列的妊娠期糖尿病发病率及其不良妊娠结局研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [10] 李会琴, 刘云, 任利容. 妊娠期糖尿病的流行病学调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(11): 1744-1746.
- [11] Zhu, Y.N., Tian, F., Li, H.L., *et al.* (2015) Profiling Maternal Plasma microRNA Expression in Early Pregnancy to Predict Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology & Obstetrics*, **130**, 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.01.010>
- [12] Li, J.D., Song, L.P., Zhou, L., *et al.* (2015) A MicroRNA Signature in Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia. *Cellular Physiology & Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, & Pharmacology*, **37**, 243-252.
- [13] Guariguata, L., Linnenkamp, U., Beagley, J., *et al.* (2014) Global Estimates of the Prevalence of Hyperglycaemia in Pregnancy. *Diabetes Research & Clinical Practice*, **103**, 176-185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>
- [14] Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., *et al.* (2014) Global, Regional, and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults during 1980-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, **384**, 766-781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60767-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60767-4)
- [15] Gyllenhammer, L.E., Goran, M.I., Gunderson, E.P., *et al.* (2013) Impact of Gestational Diabetes Mellitus on Pubertal Changes in Adiposity and Metabolic Profiles in Latino Offspring. *The Journal of Pediatrics*, **162**, 741-745. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.001>
- [16] Stephanie-May, R., Marie-France, H. and Luigi, B. (2013) Epigenetic Programming of Obesity and Diabetes by in Utero Exposure to Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrition Reviews*, **71**, S88-S94. <https://doi.org/10.1111/nure.12057>
- [17] El Hajj, N., Plushch, G., Schneider, E., *et al.* (2013) Metabolic Programming of MEST DNA Methylation by Intrauterine Exposure to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes: A Journal of the American Diabetes Association*, **62**, 1320-1328. <https://doi.org/10.2337/db12-0289>

- [18] Bush, N.C., Mancuso, M.S., Granger, W.M., *et al.* (2012) Overweight Status and Intrauterine Exposure to Gestational Diabetes Are Associated with Children's Metabolic Health. *Pediatric Obesity*, **7**, 44-52. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2011.00009.x>
- [19] Maternal, B.M.I. (2012) Glucose Tolerance, and Adverse Pregnancy Outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **207**, 62.e1-7.
- [20] Baptiste, R.K., Nicholson, W.K., Wang, N.Y., *et al.* (2012) Gestational Diabetes and Subsequent Growth Patterns of Offspring: The National Collaborative Perinatal Project. *Maternal & Child Health Journal*, **16**, 125-132. <https://doi.org/10.1007/s10995-011-0756-2>
- [21] Spencer, S.J. (2012) Early Life Programming of Obesity: The Impact of the Perinatal Environment on the Development of Obesity and Metabolic Dysfunction in the Offspring. *Current Diabetes Reviews*, **8**, 55-68. <https://doi.org/10.2174/157339912798829214>
- [22] Whitelaw, E., Hochberg Z., Deal, C.L., *et al.* (2011) Child Health, Developmental Plasticity, and Epigenetic Programming. *Endocrine Reviews*, **32**, 159-224. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0039>
- [23] Renzaho, A., Oldroyd, J. and Skouteris, H. (2011) Low and High Birth Weight as Risk Factors for Obesity among 4 to 5-Year-Old Australian Children: Does Gender Matter? *European Journal of Pediatrics*, **170**, 899-906. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1375-4>
- [24] Thibault, S., Guay, S.P., Monpetit, A., *et al.* (2010) Leptin Gene Epigenetic Adaptation to Impaired Glucose Metabolism during Pregnancy. *Diabetes Care*, **33**, 2436-2441. <https://doi.org/10.2337/dc10-1024>
- [25] Leunissen, R.W., Kerkhof, G.F., Stijnen, T., *et al.* (2009) Timing and Tempo of First-Year Rapid Growth in Relation to Cardiovascular and Metabolic Risk Profile in Early Adulthood. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, **301**, 2234-2242. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.761>
- [26] Landon, M.B., Spong, C.Y. and Thom, E. (2009) A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 1339-1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902430>
- [27] Gunes, T., Ozturk, M.A., Kurtoglu, S., *et al.* (2008) Serum Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF-Binding Protein-3, and Growth Hormone Levels in Collodion Babies: A Case-Control Study. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, **21**, 689-694. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.7.689>
- [28] Kelsey, G. (2007) Genomic Imprinting—Roles and Regulation in Development. *Endocrine Development*, **12**, 99-112. <https://doi.org/10.1159/000109637>
- [29] Gillman, M.W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C.S., *et al.* (2003) Maternal Gestational Diabetes, Birth Weight, and Adolescent Obesity. *Pediatrics*, **111**, e221-e226. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.e221>
- [30] Godfrey, K.M. and Barker, D.J. (2001) Fetal Programming and Adult Health. *Public Health Nutrition*, **4**, 611-624. <https://doi.org/10.1079/PHN2001145>
- [31] Li, J., Fu, Z., Jiang, H., *et al.* (2018) IGF2-Derived miR-483-3p Contributes to Macrosomia through Regulating Trophoblast Proliferation by Targeting RB1CC1. *Molecular Human Reproduction*, **24**, 444-452. <https://doi.org/10.1093/molehr/gay027>
- [32] Jiang, H., Yu, Y., Xun, P., *et al.* (2014) Maternal mRNA Expression Levels of H19 Are Inversely Associated with Risk of Macrosomia. *Archives of Medical Science*, **10**, 525-530. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.43746>
- [33] Consensus Panel, Melzger, B.E., Gabbe, S.G., *et al.* (2010) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, **33**, 676-682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>