

非编码RNA对妊娠期糖尿病发生发展的调控作用

覃珍华, 黄 波*

桂林医学院公共卫生学院, 广西 桂林

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月29日

摘 要

妊娠期糖尿病(GDM)是最常见的妊娠过程中并发症, 严重威胁母婴健康和生命安全。非编码RNA (ncRNA) 是一类不编码蛋白质的RNA, 包括微小RNA (miRNA)、长链非编码RNA (lncRNA)和环状RNA (circRNA)。研究表明, ncRNA在GDM的发生发展中发挥重要作用, 因此本文对ncRNA在GDM的关系作一综述, 为进一步了解GDM和管理提供理论依据。

关键词

妊娠期糖尿病, 非编码RNA, 微小RNA, 环状RNA

Regulation of Non-Coding RNA on the Development of Gestational Diabetes Mellitus

Zhenhua Qin, Bo Huang*

School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 29th, 2024

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common complication during pregnancy and seriously threatens the health and safety of the mother and child. Non-coding RNAs (ncRNAs) are a class of RNAs that do not code for proteins, including microRNAs (miRNAs), long-stranded non-coding

*通讯作者。

RNAs (lnc RNAs) and circular RNAs (circRNAs). Studies have shown that ncRNAs play important roles in the occurrence and development of GDM. Therefore, this paper reviews the relationship between ncRNAs and GDM to provide a theoretical basis for further understanding GDM and its management.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Non-Coding RNA, MicroRNAs, Circular RNA

Copyright © 2024 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

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是一种特殊类型的糖尿病,是在妊娠期间发生的一种代谢性疾病[1]。随着环境污染、生活工作方式改变的综合影响,GDM 的发病率呈逐年上升趋势[2]。根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)的报道,在 2021 年,我国妊娠期糖尿病患病率为 8.6%,受到妊娠期高血糖影响的早产儿高达 870 万[3]。尽管 GDM 患者的血糖在分娩后可恢复正常,但该疾病与母婴近、远期的不良健康效应密切相关。GDM 患者罹患妊娠期高血压和先兆子痫的风险提高,其中 GDM 患者罹患妊娠期高血压风险可增加 20%,可继发早产、巨大儿、胎儿窘迫、胎儿畸形、产伤、宫内生长受限和新生儿低血糖等病症,是围生期母婴发病和死亡的主要原因,受累的母婴在将来罹患 2 型糖尿病(T2DM)、代谢综合征、心血管疾病等代谢性疾病的风险更高,严重威胁母婴的生命安全和健康[4][5]。GDM 是一种多因素疾病,其发病机制尚不明确,但胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损是它重要的病理改变[6]。尽管 GDM 的防治尚未有公认的策略,但美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA) 2022 年“糖尿病诊治指南”推荐,健康的生活方式是 GDM 管理的重要组成部分。既往研究表明,通过 Carpenter-Coustan 诊断标准确诊的 GDM 孕妇中,70%~85%仅通过健康的生活方式使血糖控制达标,如果按照国际糖尿病与妊娠研究组(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG)的 GDM 诊断标准,该比例将更高[7]。由 GDM 所触发的糖尿病恶性代际循环,对人类的整体健康构成显著的威胁。鉴于此,深入理解 GDM 的发病机理、筛选与 GDM 紧密相关的生物标志物,并尽早识别处于高风险状态的 GDM 女性,显得尤为关键和重要。

近年来,随着研究的深入和科技的发展,RNA-seq 已经检测出数千种 miRNA,miRNA 及其他非编码 RNA 已被证实与 GDM 的发生发展有关[8]。Miro 等[9]、Wang [10]和 Li 等[11]开发出新的算法可较准确地发现 ncRNA 与疾病之间的关联,可望更有效地预警疾病,促进早期诊断、治疗和预防。本文就 ncRNA 与 GDM 的关系作综述,主要着重介绍 lncRNA、miRNA 和 circRNA 在 GDM 发生发展中的生物学作用及分子机制,为进一步了解 GDM,促进其预防和治疗提供理论依据。

2. miRNA

miRNA 是一类非编码 RNA,具有高度保守的特点,长度约为 22 个核苷酸,在 1993 年首次在秀丽隐杆线虫中被发现[12]。miRNA 是内源性表达的短链核酸,通过与 RNA 中的许多不同序列结合,成为任何基因序列的特异性调节因子[13]。

miRNA 广泛存在于哺乳动物的各类细胞中,是细胞生长、分化和凋亡等一系列至关重要的生物学过程中不可或缺的角色[14]。miRNA 生物合成的第一步是合成相对较长的结构化原代转录本,该转录本通过由 Drosha [15]和 DGCR8 [16]蛋白组成的核微处理器加工成中等长度的发夹前体 miRNA (pre-miRNA),并转运到细胞质中,Dicer [17]在细胞质中切割前体形成成熟的 miRNA。这些 miRNA 通过 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)介导与靶 mRNA 的 3'UTR 结合,导致目的 mRNA 的翻译受到抑制或降解。3'UTR 有多个 miRNA 位点介导与多种 miRNA 的结合,因此一种 miRNA 可以调控数百种 mRNA。大量的研究报告显示,miRNA 的表达水平的改变与多种疾病有关,例如心血管疾病、自身免疫性疾病和代谢性疾病[18]。因此当 miRNA 发挥调节作用时,与其相关的多种疾病,包括 GDM 也可能受到影响。

在妊娠过程中,miRNA 是重要的代谢和发育调节因子,一些 miRNA 与不良妊娠结局有关,包括胎盘重量、先兆子痫、妊娠高血压和 GDM [19]。在 GDM 患者中,miRNA 的异常表达能够有针对性地调控脂肪细胞因子以及葡萄糖转运体的表达水平,这种调控作用可能导致母体脂质代谢的紊乱和胰岛素抵抗的发生[20]。Zhang 等[21]的研究指出,GDM 患者胎盘中 miR-30d 的表达下调,滋养层细胞增殖和葡萄糖摄取能力增加,抑制内源性成熟 miR-30d-5p 的功能后,滋养层细胞的迁移和侵袭能力也得到提高。JAYABALAN 等[22]的研究显示,脂肪组织衍生的外泌体 miRNA 调节 GDM 妊娠中胎盘葡萄糖的摄取。Guan 等[23]研究发现,与正常孕妇相比,GDM 患者胎盘中 miR-199a-5p 显著上调,并在胎盘绒毛中表达。而 miR-199a-5p 可通过抑制甲基 CpG 结合蛋白 2 (MeCP2)的表达和下调典型瞬时受体电位 3 (Trpc3)调控葡萄糖代谢通路,从而导致 GDM 的发生。Radojčić 等[24]的研究结果显示,GDM 外周血中 miR-27a-3p 的表达明显高于对照,妊娠期糖尿病与外周血单个核细胞中 miR-27a 表达增加有关。

3. lncRNA

LncRNA 是长度超过 200 nt 的非编码 RNA,主要与 mRNA、DNA、蛋白质和 miRNA 相互作用,从而以多种方式调节表观遗传、转录、转录后、翻译和翻译后的基因表达[25]。lncRNA 转录本的长度超过 200 nt,并且没有编码蛋白质的能力,同时具有较短的开放阅读框(ORF)。由于部分 ncRNAs 有 5'UTR 和 3'UTR 结构或部分存在双茎环、三叶草结构,使其能在组织、细胞和体液中稳定表达。与编码蛋白质的 mRNA 相比,大多数 lncRNA 的表达水平较低,但具有重要的生物学功能。lncRNA 的很大一部分优先定位于细胞核中,并已被证明参与包括染色质结构维护、转录 RNA 处理等重要的生理过程[26]。现阶段研究表明,lncRNAs 在不同的组织、细胞、发育阶段和疾病中存在特定的表达模式,在调节细胞的增殖、迁移和凋亡中发挥着特殊作用。

有研究表明,较高水平的保守 lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)在不同组织来源的内皮细胞表达,在缺氧时 MALAT1 表达水平显著增加,进一步研究表明通过小干扰 RNAs (siRNA)或 Gapme Rs 下调 MALAT1 的表达,可抑制内皮细胞的增殖,并可有效降低缺血后的血流恢复以及下调毛细血管的密度[27]。研究还显示,MALAT1 可通过海绵 miR-708-5p 调节喉癌细胞的恶性表型,例如减少增值、促进细胞凋亡、抑制迁移等。抑制 MALAT1 可通过海绵 miR-708-5p/BRD4 来调节 YAP1 介导的 EMT 抑制喉癌发展[28]。不仅如此,lncRNA 在维持基因组稳定上也发挥了重大作用[29]。

3.1. lncRNA 与 GDM

lncRNA 通过多种方式在 GDM 发生和发展中发挥重要作用。已知 lncRNA SNHG17 在 T2DM 中下调,SNHG17 的表达水平与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈负相关,这表明 SNHG17 可能通过调节脂质代谢

和脂肪生成参与 T2DM 的发展[30]。基于此基础, Li 等[31]发现, SNHG17 在 GDM 血浆中的表达水平下降, SNHG17 的下调可抑制胰腺 β 细胞的生长, 减少胰岛素分泌, 并且 SNHG17 的血浆表达水平与早产有显著的相关性。Zhang 等[32]的研究发现, MALAT1 在 GDM 的胎盘组织中高表达, 通过干预后, MALAT1 的下调可能通过介导 TGF- β /NF- κ B 信号通路抑制炎症和 GDM 胎盘滋养细胞的增殖、侵袭和迁移。而 Ran 等[33]研究分析了另一个 lncRNA SOX2OT 在 GDM 中的作用, 发现 SOX2OT 在 GDM 患者中高表达, 并且与多个不良妊娠结局有密切关系。

为了深入研究 lncRNA 与 GDM 的关系, Cao 等[34]通过微阵列技术, 对来自 GDM 患者脐带血的外泌体进行了 mRNA 和 lncRNA 表达谱分析, 与正常对照组相比, 有 84 个 mRNA 和 256 个 lncRNA 在 GDM 患者的脐带血外泌体中差异表达。差异表达的 mRNA 主要与胰高血糖素信号通路相关。进一步的 lncRNA/miRNA 相互作用分析表明, 大多数外泌体 lncRNA 含有 miRNA 结合位点, 而这些 miRNA 可能参与调控 GDM 的发生发展。Yang 等[35]构建 ceRNA 网络, 揭示 lncRNA 在二型糖尿病(T2DM)中的调节作用。Leng 等[36]分析 GDM 的 mRNA、miRNA 和 lncRNA 的表达谱, 并通过实验验证它们之间的相互作用, 最终构建一个与 GDM 相关的由 lncRNA 介导的 ceRNA 网络(lncRNA-mediated ceRNA network, LCEN)。他们发现, 相较于编码基因和 miRNA 节点, lncRNA 节点呈现出更高的编码特性, 而这解释了虽然 lncRNA 不直接编码蛋白质, 但在 LCEN 网络中却显示出更为显著的特异性拓扑属性。特别是在核心相关子网络的分析中, lncRNA DLEU1 的节点程度位居首位, 提示它在与 GDM 相关的 LCEN 网络中扮演着至关重要的角色。此外, 通过功能分析, 研究还观察到 GDM 相关的 ceRNA 网络调控机制不仅能够有效区分正常葡萄糖耐受量个体与 GDM 患者, 而且与甲状腺激素信号通路的调控相关。这些发现表明为 GDM 的发生机制提供新的视角, 并进一步促进新型 GDM 分子生物标志物和治疗策略的发掘。综合当前证据, 可以确认 lncRNA 参与 GDM 的发病过程, MALAT1 等 lncRNA 与糖代谢和胰岛素代谢密切相关。此外, DLEU1 也被发现通过参与调节甲状腺激素水平来影响 GDM 发生, 这为我们提供了治疗 GDM 的新思路。

3.2. lncRNA 与 GDM 合并巨大儿

巨大儿是 GDM 常见的并发症, 妊娠期间超重可增加巨大儿的发病率[37]。一项研究显示, 患有 GDM 的非肥胖孕妇巨大儿发病率为 10.2%, 而患有 GDM 的肥胖孕妇巨大儿发生率为 20.2% [38]。Shi 等[39]收集 30 名正常孕妇和 30 名 GDM 合并巨大儿孕妇的脐带血, 使用微阵列技术对其进行筛查, 发现在病例组中有 1241 个 lncRNA 差异表达, 其中 5 个高表达和 3 个低表达的 lncRNA 可能与个体的生长发育、糖脂代谢密切相关。Guiyu 等[40]通过 lncRNA 全基因组微阵列和 qRT-PCR, 发现在 GDM 合并巨大儿患者胎盘中 lncRNA-SNX17 显著上调, 并且 lncRNA-SNX17 可能通过 miR-517a/IGF-1 途径促进滋养层增殖, 这可能和 GDM 合并巨大儿的发生有关。有研究表明, 胎盘和脐带血中的 lncRNA IGF2/H19 的表达水平和基因的甲基化水平与巨大儿宫内高血糖有密切联系[41]。Lu 等[42]对 GDM 合并巨大儿妇女和正常孕妇的外周血进行表达谱分析, 两种 lncRNA 即 XLOC_014172 和 RP11-230G5.2 在 GDM 合并巨大儿的妇女中高表达, 而且这两种 lncRNA 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积高, 提示这两种 lncRNA 可以作为 GDM 患者和巨大儿预后风险的新型生物标志物。

4. circRNA

circRNA 是一种特殊的内源性非编码 RNA, 具有单链共价闭环环状结构[43], 有助于基因表达调控、蛋白质翻译并充当 miRNA 海绵。它们具有分布广泛、进化保守、结构稳定和组织特异性等特征。研究显示, circRNA 在基因表达调控中发挥重要作用, 具有成为许多疾病(如肿瘤和代谢性疾病)的生物标志物的

潜力[44]。研究表明, circRNA 也分布于胎盘中, 且可能与妊娠及妊娠并发症有关[45]。Yuan 等[46]使用生物信息学对先兆子痫患者的胎盘差异表达 circRNA 进行分析, 研究发现 circRNA 可能参与了先兆子痫发生发展的病理过程。另有研究表明, circRNA 可能与糖尿病的发生有关[47], 例如在 T2MD 患者中, hsa_circ_0054633 表达显著升高并且其与糖脂代谢有关[48]。

近年来, 关于 circRNA 在妊娠相关疾病中的研究日益增多, 其中包括 GDM 这一重要领域。Yan 等[49]通过对 circRNA 测序结果分析, 发现孕 38~41 周 GDM 患者胎盘组织中共有 482 个异常表达的 circRNA, 包括 227 个上调 circRNA 和 255 个下调 circRNA, 这些 circRNA 富集在糖代谢和脂代谢通路。Wang 等[50]收集了 30 例 GDM 剖宫产患者和 15 例正常剖宫产妇女的胎盘组织, 使用 RNA-seq 和 qRT-PCR 进行联合验证, 发现 circ_5824、circ_3636 和 circ_0395 在 GDM 患者中高表达。功能分析和信号通路富集发现, 这些 circRNA 参加调控糖基化终产物受体信号通路, 其中 circ_0395 的异常表达可能与 GDM 的发生或发展有关。Tang 等[51]对 GDM 患者的胎盘全转录组表达谱进行分析, 发现 circRNA 与磷脂酶 C 活性的激活和胰岛素分泌的调节相关。Chen 等[52]的研究发现, circ_0008285 在 GDM 患者的血浆中高表达, circ_0008285 与总胆固醇和 LDL-C (低密度脂蛋白胆固醇)水平之间存在显著的关联, circ_0001173 则低表达且与糖化血红蛋白水平有明确的相关性。大量研究表明, circRNA 作为一种新兴的非编码 RNA, 在 GDM 的发生发展过程中发挥重要作用, 但是这些 circRNA 在 GDM 发生机制中的作用尚未完全明确, 能否成为潜在的生物标志物还需进一步探讨。

5. 小结

GDM 的病因和发病机制尚未完全阐明, 妊娠过程中机体生化代谢等受串扰可引发一系列不良妊娠结果。ncRNA 是人体内重要的调控分子, 在病理生理发挥重要的作用, 在 GDM 的发生发展中扮演重要角色。

目前, 已发现多种 miRNA、lncRNA 及 circRNA 均被揭示与 GDM 存在紧密联系。然而目前的研究多聚焦于 ncRNA 表达谱和单基因层面, 忽略诸多潜在影响因素, 这些因素包括但不限于地域差异、人群多样性、生物样本的选择、不同妊娠阶段等, 它们可能影响对研究结果的解读产生影响。因此, 为了更准确地理解 ncRNA 与 GDM 之间的关系, 我们需要统一研究条件, 并通过体外实验如细胞和动物实验进行验证。此外, GDM 作为一种特殊的糖尿病, 其病理学过程与糖尿病存在一定相似性, 但受免疫、内分泌、饮食和生活方式等因素的综合影响。因此探讨环境-遗传的交互作用对 GDM 发生发展的影响, 尤其 ncRNA 与 GDM 的相互作用将有助于深入了解 GDM 的发病机制和开展妊娠并发症疾病的防制, 提升妇女儿童的健康水平。

参考文献

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee (2021) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, **45**, S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-s002>
- [2] Hu, G., Liu, H., Leng, J., Wang, L., Li, W., Zhang, S., et al. (2022) Effects of a Lifestyle Intervention in Young Women with GDM and Subsequent Diabetes. *Nutrients*, **14**, Article 5232. <https://doi.org/10.3390/nu14245232>
- [3] Tian, M., Du, L., Ma, G., Zhang, T., Ma, X., Zhang, Y., et al. (2022) Secular Increase in the Prevalence of Gestational Diabetes and Its Associated Adverse Pregnancy Outcomes from 2014 to 2021 in Hebei Province, China. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1039051. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1039051>
- [4] Kek, H., Su, Y., Tey, S., Yang, M., Chang, L., Hung, Y., et al. (2023) The Joint Effect of Gestational Diabetes Mellitus and Hypertension Contribute to Higher Risk of Diabetes Mellitus After Delivery: A Nationwide Population-Based Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **23**, Article No. 539. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05829-6>
- [5] Parikh, N.I., Gonzalez, J.M., Anderson, C.A.M., Judd, S.E., Rexrode, K.M., Hlatky, M.A., et al. (2021) Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in

- Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **143**, e902-e916. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000961>
- [6] Alejandro, E.U., Mamerto, T.P., Chung, G., Villavieja, A., Gaus, N.L., Morgan, E., *et al.* (2020) Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5003. <https://doi.org/10.3390/ijms21145003>
 - [7] American Diabetes Association Professional Practice Committee (2021) 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, **45**, S232-S243. <https://doi.org/10.2337/dc22-s015>
 - [8] Alles, J., Fehlmann, T., Fischer, U., Backes, C., Galata, V., Minet, M., *et al.* (2019) An Estimate of the Total Number of True Human miRNAs. *Nucleic Acids Research*, **47**, 3353-3364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz097>
 - [9] Mori, T., Ngouv, H., Hayashida, M., Akutsu, T. and Nacher, J.C. (2018) ncRNA-Disease Association Prediction Based on Sequence Information and Tripartite Network. *BMC Systems Biology*, **12**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12918-018-0527-4>
 - [10] Wang, H., Tang, J., Ding, Y. and Guo, F. (2021) Exploring Associations of Non-Coding Rnas in Human Diseases via Three-Matrix Factorization with Hypergraph-Regular Terms on Center Kernel Alignment. *Briefings in Bioinformatics*, **22**, bbaa409. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa409>
 - [11] Li, Z., Zhong, T., Huang, D., You, Z. and Nie, R. (2022) Hierarchical Graph Attention Network for miRNA-Disease Association Prediction. *Molecular Therapy*, **30**, 1775-1786. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.041>
 - [12] O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y. and Peng, C. (2018) Overview of Microna Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
 - [13] Treiber, T., Treiber, N. and Meister, G. (2018) Regulation of Microna Biogenesis and Its Crosstalk with Other Cellular Pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 5-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>
 - [14] Peng, X., Wang, Q., Li, W., Ge, G., Peng, J., Xu, Y., *et al.* (2023) Comprehensive Overview of Microna Function in Rheumatoid Arthritis. *Bone Research*, **11**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00244-1>
 - [15] Burger, K. and Gullerova, M. (2015) Swiss Army Knives: Non-Canonical Functions of Nuclear Drosha and Dicer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **16**, 417-430. <https://doi.org/10.1038/nrm3994>
 - [16] Gregory, R.I., Yan, K., Amuthan, G., Chendrimada, T., Doratotaj, B., Cooch, N., *et al.* (2004) The Microprocessor Complex Mediates the Genesis of Micronas. *Nature*, **432**, 235-240. <https://doi.org/10.1038/nature03120>
 - [17] Hutvagner, G., McLachlan, J., Pasquinelli, A.E., Bálint, E., Tuschl, T. and Zamore, P.D. (2001) A Cellular Function for the Rna-Interference Enzyme Dicer in the Maturation of the *let-7* Small Temporal RNA. *Science*, **293**, 834-838. <https://doi.org/10.1126/science.1062961>
 - [18] Santovito, D. and Weber, C. (2022) Non-Canonical Features of Micronas: Paradigms Emerging from Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 620-638. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00680-2>
 - [19] Addo, K.A., Palakodety, N., Hartwell, H.J., Tingare, A. and Fry, R.C. (2020) Placental Micronas: Responders to Environmental Chemicals and Mediators of Pathophysiology of the Human Placenta. *Toxicology Reports*, **7**, 1046-1056. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.002>
 - [20] 檀丽, 彭巧捷, 陈丽春. 妊娠期糖尿病胎盘中 miR-95、-548am、-1246 的表达及其与脂肪细胞因子、葡萄糖转运体的关系 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2797-9+803.
 - [21] Zhang, L., Li, K., Tian, S., Wang, X., Li, J., Dong, Y., *et al.* (2021) Down-regulation of microRNA-30d-5p Is Associated with Gestational Diabetes Mellitus by Targeting RAB8A. *Journal of Diabetes and its Complications*, **35**, Article ID: 107959. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107959>
 - [22] Jayabalan, N., Scholz-Romero, K., Guanzon, D., Lai, A., McIntyre, D., Lappas, M., *et al.* (2020) 1972-P: Adipose Tissue-Derived Exosomal Microna Regulates Placental Glucose Uptake in Gestational Diabetes Mellitus Pregnancies. *Diabetes*, **69**, 1972-P. <https://doi.org/10.2337/db20-1972-p>
 - [23] Guan, C., Cao, J., Zhang, L., Wang, X., Ma, X. and Xia, H. (2022) Mir-199a Is Upregulated in GDM Targeting the MeCP2-Trpc3 Pathway. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 917386. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917386>
 - [24] Radojčić, O., Dobrijević, Z., Robajac, D., Gligorijević, N., Mandić Marković, V., Miković, Ž., *et al.* (2022) Gestational Diabetes Is Associated with an Increased Expression of Mir-27a in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **26**, 421-435. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00591-5>
 - [25] Zhang, X., Wang, W., Zhu, W., Dong, J., Cheng, Y., Yin, Z., *et al.* (2019) Mechanisms and Functions of Long Non-Coding Rnas at Multiple Regulatory Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms20225573>
 - [26] Schmitt, A.M. and Chang, H.Y. (2017) Long Noncoding Rnas: At the Intersection of Cancer and Chromatin Biology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **7**, a026492. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026492>
 - [27] Zhang, X., Tang, X., Hamblin, M.H. and Yin, K. (2018) Long Non-Coding RNA Malat1 Regulates Angiogenesis in

- Hindlimb Ischemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1723. <https://doi.org/10.3390/ijms19061723>
- [28] Yao, J., Wang, X., Li, Y., Shan, K., Yang, H., Wang, Y., *et al.* (2022) Long Non-coding RNA MALAT1 Regulates Retinal Neurodegeneration through CREB Signaling. *EMBO Molecular Medicine*, **14**, e15623. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115623>
 - [29] Munschauer, M., Nguyen, C.T., Sirokman, K., Hartigan, C.R., Hogstrom, L., Engreitz, J.M., *et al.* (2018) The NORAD Lncrna Assembles a Topoisomerase Complex Critical for Genome Stability. *Nature*, **561**, 132-136. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0453-z>
 - [30] Mohamadi, M., Ghaedi, H., Kazerouni, F., Erfanian Omidvar, M., Kalbasi, S., Shanaki, M., *et al.* (2019) Deregulation of Long Noncoding RNA SNHG17 and TTC28-AS1 Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **79**, 519-523. <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1664760>
 - [31] Li, J., Du, B., Geng, X. and Zhou, L. (2021) Lncrna SNHG17 Is Downregulated in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Has Predictive Values. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 831-838. <https://doi.org/10.2147/dmso.s263942>
 - [32] Zhang, Y., Qu, L., Ni, H., Wang, Y., Li, L., Yang, X., *et al.* (2020) Expression and Function of Lncrna MALAT1 in Gestational Diabetes Mellitus. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **29**, 903-910. <https://doi.org/10.17219/acem/121524>
 - [33] Ran, G., Zhu, X. and Qin, Y. (2021) Lncrna SOX2OT Is Upregulated in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Correlated with Multiple Adverse Events. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 3989-3995. <https://doi.org/10.2147/dmso.s319739>
 - [34] Cao, M., Zhang, L., Lin, Y., Li, Z., Xu, J., Shi, Z., *et al.* (2020) Differential Mrna and Long Noncoding RNA Expression Profiles in Umbilical Cord Blood Exosomes from Gestational Diabetes Mellitus Patients. *DNA and Cell Biology*, **39**, 2005-2016. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5783>
 - [35] Yang, F., Chen, Y., Xue, Z., Lv, Y., Shen, L., Li, K., *et al.* (2020) High-throughput Sequencing and Exploration of the lncRNA-circRNA-miRNA-mRNA Network in Type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 8162524. <https://doi.org/10.1155/2020/8162524>
 - [36] Leng, L., Zhang, C., Ren, L. and Li, Q. (2018) Construction of a Long Non-Coding Rna-Mediated Competitive Endogenous RNA Network Reveals Global Patterns and Regulatory Markers in Gestational Diabetes. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 927-935. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.4026>
 - [37] Ornoy, A., Becker, M., Weinstein-Fudim, L. and Ergaz, Z. (2021) Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring: A Clinical Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2965. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
 - [38] Kampmann, U., Knorr, S., Fuglsang, J. and Ovesen, P. (2019) Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 5320156. <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>
 - [39] Shi, Z., Zhao, C., Long, W., Ding, H. and Shen, R. (2015) Microarray Expression Profile Analysis of Long Non-Coding Rnas in Umbilical Cord Plasma Reveals Their Potential Role in Gestational Diabetes-Induced Macrosomia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **36**, 542-554. <https://doi.org/10.1159/000430119>
 - [40] Guiyu, S., Quan, N., Ruochen, W., Dan, W., Bingnan, C., Yuanyua, L., *et al.* (2021) LncRNA-SNX17 Promotes HTR-8/SVneo Proliferation and Invasion through miR-517a/IGF-1 in the Placenta of Diabetic Macrosomia. *Reproductive Sciences*, **29**, 596-605. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00687-z>
 - [41] Su, R., Wang, C., Feng, H., Lin, L., Liu, X., Wei, Y., *et al.* (2016) Alteration in Expression and Methylation of IGF2/H19 in Placenta and Umbilical Cord Blood Are Associated with Macrosomia Exposed to Intrauterine Hyperglycemia. *PLOS ONE*, **11**, e0148399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148399>
 - [42] Lu, J., Wu, J., Zhao, Z., Wang, J. and Chen, Z. (2018) Circulating Lncrna Serve as Fingerprint for Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 1012-1018. <https://doi.org/10.1159/000491969>
 - [43] Hsu, M. and Coca-Prados, M. (1979) Electron Microscopic Evidence for the Circular Form of RNA in the Cytoplasm of Eukaryotic Cells. *Nature*, **280**, 339-340. <https://doi.org/10.1038/280339a0>
 - [44] Liu, C. and Chen, L. (2022) Circular RNAs: Characterization, Cellular Roles, and Applications. *Cell*, **185**, 2016-2034. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.021>
 - [45] Yuan, Y., Gong, Y., Zhong, L., *et al.* (2022) Circular RNA Expression Profile and Competing Endogenous RNA Regulatory Network in Preeclampsia. *Placenta*, **119**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.013>
 - [46] Yuan, Y., Gong, Y., Zhong, L., Ding, X., Yang, Z., Su, X., *et al.* (2022) Circular RNA Expression Profile and Competing Endogenous RNA Regulatory Network in Preeclampsia. *Placenta*, **119**, 32-38.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.013>
- [47] Hua, F. (2020) New Insights into Diabetes Mellitus and Its Complications: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1689-1689. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7243>
- [48] Liang, H., Hou, L., Wang, Q., *et al.* (2021) Serum hsa_circ_0054633 Is Elevated and Correlated with Clinical Features in Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **51**, 90-96.
- [49] Yan, L., Feng, J., Cheng, F., Cui, X., Gao, L., Chen, Y., *et al.* (2018) Circular RNA Expression Profiles in Placental Villi from Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **498**, 743-750. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.051>
- [50] Wang, H., She, G., Zhou, W., Liu, K., Miao, J. and Yu, B. (2019) Expression Profile of Circular Rnas in Placentas of Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal*, **66**, 431-441. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej18-0291>
- [51] Tang, L., Li, P. and Li, L. (2020) Whole Transcriptome Expression Profiles in Placenta Samples from Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1307-1317. <https://doi.org/10.1111/jdi.13250>
- [52] Chen, H., Zhang, S., Wu, Y., Li, Z., Wang, D., Cai, S., *et al.* (2021) The Role of Circular RNA Circ_0008285 in Gestational Diabetes Mellitus by Regulating the Biological Functions of Trophoblasts. *Biological Research*, **54**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40659-021-00337-3>