

Genetiske varianter bidrag i utviklingen av svangerskapskomplikasjoner

Sunniva Haugen og Marie Tøfte

Profesjonsstudiet i medisin
20 studiepoeng

Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultetet, UiO

Veileder: Gunn-Helen Moen



Innhold (MT)

1. Engelsk abstract	s.4
2. Relevante forkortelser	s.6
3. Innledning	s.8
3.1. Problemstilling	s.8
3.2. Bakgrunn for valg av forskningsspørsmål	s.8
3.3. Svangerskapsdiabetes	s.14
3.4. Svangerskapskomplikasjoner	s.17
3.5. Genetikk	s.21
3.5.1. Generell genetikk bakgrunn	s.21
3.5.2. Svangerskapsdiabetes og genetikk	s.22
3.6. Stork-G studien	s.28
3.7. GENetics of Diabetes In Pregnancy GWAS	s.30
4. Metode	s.31
4.1. Litterære forberedelser	s.31
4.2. Data og populasjon	s.32
4.3. GRS	s.32
4.4. Statistiske analyser	s.33
4.5. Etikk	s.34

5. Resultater	s.35
5.1. Beskrivende statistikk STORK-G	s.35
5.2. Analyse av GRS og kontinuerlige utfall	s.36
5.2.1 Lineær regresjonsanalyse for MAP	s.36
5.2.2 Lineær regresjonsanalyse for systolisk blodtrykk	s.38
5.2.3 Lineær regresjonsanalyse for vektoppgang i svangerskapet ..	s.39
5.2.4 Oppsummering av analyser av kontinuerlige variabler	s.41
5.3. Analyse av GRS og kategoriske utfall	s.41
6. Diskusjon	s.44
6.1. Konklusjon	s.47
7. Litteraturhenvisninger	s.48

Arbeidsfordeling

Under arbeidet med prosjektoppgaven vår har vi fordelt arbeidet. Sunniva har hatt hovedansvaret for programmeringen, mens Marie har hatt hovedansvaret for den litterære delen. Likevel har både litterære deler og programmering blitt diskutert i fellesskap underveis, og begge har kommet med bidrag på begge fronter. Hvem som har skrevet hva i oppgaven står i parentes bak hver overskrift, Sunniva Haugen (SH) og Marie Tøfte (MT).

1. Engelsk abstract (MT og SH)

In this project thesis, we aim to investigate the association between genetic variants previously associated with gestational diabetes (*MTNR1B*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/CDKN2B*, and *HKDC1*) and a specific set of gestational complications (hypertension, preeclampsia, caesarean section, and maternal weight gain during pregnancy), in addition to gestational diabetes itself. Most of these genes have also been associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), but little has been done to explore their potential relationship with the specific gestational complications we are examining in our project thesis. Through this work we hope to enhance our understanding of the contribution of genes to the development of gestational complications. This was examined by creating a genetic risk score (GRS) for each woman in the study population, based on the number of risk alleles for each of the five previously mentioned genes identified through genotyping. Regression analyses were conducted to investigate any potential association between GRS and the mentioned gestational complications. The analyses yielded no significant results. The limited information used to calculate the GRS, along with the small study population, may be significant factors contributing to this outcome. Even though our analyses failed to identify any association, this is still a compelling area of research that would likely benefit from a larger study population and a more comprehensive GRS base don genes beyond the five in question.

Takk

En ekstra takk til Gunn-Helen Moen, post.doc ved Universitetet i Oslo, for hjelp med utforming og utførelse av oppgave, samt oppfølging underveis i skrivingen, Camilla Lingjærde for hjelp med innføring i bruk av R, samt STORK Groruddalen, for tilgang til oppsamlet data brukt i oppgaven.

2. Relevante forkortelser (MT)

AUC – Area under the curve

CDKAL1 – CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1

CDKN2A/2B – Cyklin-dependent kinase 2A/2B

CDK5 – Cyclin dependent kinase 5

FGR – Fetal growth restriction

KI – Konfidensintervall

GDM – Gestational diabetes mellitus

GRS – genetisk risiko score

GWAS – Genome Wide Association Study

HbA1c – langtidsblodsukker

HDP – Hypertensive disorders of pregnancy

HKDC1 – Hexokinase domain containing 1

IOL – Induction of labour

KMI – kropps masseindeks

LGA – Large for Gestational Age

MTNR1B – melatonin receptor 1B

NEL – Norsk Elektronisk Legehåndbok

OR – Odds ratio

OGTT – Oral glukosetoleransetest

PCOS – Polycystic Ovary Syndrome

P-glukose – plasmaglukose

RR – Relativ risiko

SD – Standard deviation

SE – standardfeil

SNP – Single nucleotide polymorphism

STORK-G – STORK Groruddalen

T2DM – Type 2 diabetes mellitus

T1DM – Type 1 diabetes mellitus

TCF7L2 – Transcription factor 7-like2

3. Innledning

3.1 Problemstilling (MT og SH)

I denne oppgaven ønsker vi å undersøke om genetiske varianter knyttet til svangerskapsdiabetes også kan assosieres med preeklampsi, hypertensjon, keisersnitt og vektøkning under svangerskap hos mor.

Denne oppgaven har derfor som formål å studere om genetiske varianter som tidligere er assosiert med svangerskapsdiabetes også kan være assosiert med andre svangerskapskomplikasjoner. Til det brukes genetisk risk score (GRS) analyse hvor assosiasjonen med genetiske varianter som tidligere er assosiert med svangerskapsdiabetes i *Pervjakova et. al* (1) testes mot keisersnitt, vektøkning under svangerskap, preeklampsi og hypertensjon. De aktuelle genetiske variantene (eller Single nucleotide polymorphisms; SNPene) er: *CDKAL1* (rs9348441, $P = 1.6 \times 10^{-14}$), *MTRN1B* (rs10830963, $P = 4.3 \times 10^{-54}$), *TCF7L2* (rs7903146, $P = 4.0 \times 10^{-16}$), *CDKN2A-CDKN2B* (rs10811662, $P = 4.1 \times 10^{-9}$) og *HKDC1* (rs9663238, $P = 2.9 \times 10^{-8}$)(1).

I tillegg ønsker vi å se om GRSen kan assosieres med svangerskapsdiabetes direkte i den norske kohorten *STORK Groruddalen* (STORK-G). Forhåpentligvis vil denne studien tilføre ny innsikt hva gjelder den genetiske bakgrunnen for disse komplikasjonene.

3.2 Bakgrunn for valg av forskningsspørsmål (MT)

Svangerskapsdiabetes er i dag et problem som øker parallelt med økningen i overvekt og fedme. Tallene på forekomst varierer ut fra hvilke diagnostiske kriterier som brukes og den aktuelle demografien. I en nyere studie fra *Wang H. med kollegaer* fra 2022 forsøkte de å lage et sammenfattet og sammenlignbart estimat for den globale og regionale prevalensen av svangerskapsdiabetes diagnostisert ved hjelp av *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group*

(IADPSG)'s kriterier. Resultatene deres viste en generell global prevalens på 14.0% [95% konfidensintervall (KI) = 13.97, 14.04%], mens forekomsten regionalt var mer varierende med verdier mellom 7.1% og 27.6%(2).

Forekomsten av svangerskapsdiabetes varierer med etnisitet og demografi. I USA har det vist seg å være høyere prevalens blant afro-amerikanere, hispanic, native amerikanere og asiatiske kvinner enn hos hvite non-hispanic-amerikanere(3). En amerikansk studie basert på innhentet data fra 3744 pasienter undersøkte prevalensen av svangerskapsdiabetes hos ulike etniske grupper. Populasjonen besto av 39.1% hvite, 37.7% svarte, 19.8% hispanic og 3.4% orientale/andre. Den justerte relative risikoen (RR) for svangerskapsdiabetes var signifikant høyere hos svarte (RR = 1.81, [95% KI = 1.13-2.89], $P < 0.05$) og hos hispanic (RR = 2.45, [95% KI = 1.48, 4.04], $P < 0.001$) sammenlignet med hos hvite(4). En annen studie utført i New York, USA, hentet inn data om 1.5 millioner fødsler mellom 1990 og 2001. Forekomsten av svangerskapsdiabetes viste en signifikant økning blant alle de etniske gruppene, bortsett fra hos ikke-hispanic hvite kvinner. Prevalensen var høyest og økte drastisk blant asiatiske kvinner (90% økning, med prevalens på 7.4% i 2001). Forekomsten var lavere, men hadde sterkest økning hos non-hispanic svarte kvinner (124% økning til en prevalens på 3.8% i 2001). Den laveste forekomsten var observert blant non-hispanic hvite kvinner(5). Forekomsten av svangerskapsdiabetes har lenge vist en økende trend(3), og disse tallene vil derfor kanskje ikke være direkte overførbare til dagens forekomst, men understreker likevel at forekomsten er varierende hos ulike etniske grupper. Dette kan tyde på at det finnes genetiske komponenter av betydning for utvikling av svangerskapsdiabetes.

En nyere norsk studie gjennomgikk innsamlet data innhentet i Norge mellom 2010 og 2020 for å se på den norske prevalensen og behandlingen av svangerskapsdiabetes. Noe av utgangspunktet var også å se på utviklingen etter de nye nasjonale retningslinjene for behandling av

svangerskapsdiabetes som kom i 2017. I 633169 graviditeter, økte prevalensen av svangerskapsdiabetes fra 2.6% i 2010 til 6.0% i 2016 før den stabilisert seg. Det var også en økning fra 11.6% i 2010 til 31.6% i 2020 for andelen av svangerskapsdiabetes pasienter behandlet farmakologisk. Med andre ord har både andelen diagnostiserte og andelen som blir behandlet farmakologisk for svangerskapsdiabetes økt i Norge de siste årene, men prevalensen har flatet ut etter 2016. Diagnosen settes nå også tidligere i svangerskapet, etter introduksjonen av de nye nasjonale retningslinjene i 2017. I disse retningslinjene var anbefalingen at flere skulle testes tidligere, og med strengere behandlingsmål. Dette kan medføre at også flere får medikamentell behandling(6). En rapport publisert i 2019 av Folkehelseinstituttet (*FHI*) anslår at forekomsten av svangerskapsdiabetes i Norge målt etter Verdens helseorganisasjon (*WHO*) 1999-kriteriene ligger på mellom 3 og 8%, mens den med de nye norske retningslinjene ligger på rundt 10%(7). Likevel sier føderregisteret at forekomsten av svangerskapsdiabetes i 2022 lå på 6.52%, noe som er lavere enn *FHI*s estimer(8).

Svangerskapsdiabetes medfører en rekke risikoer for både barn og mor. Deriblant gir svangerskapsdiabetes økt risiko for keisersnitt og fødselskomplikasjoner, makrosomia, neonatal hypoglykemi og hyperbilirubinemi. Kvinner med svangerskapsdiabetes har også en økt risiko for senere utvikling av type 2 diabetes mellitus (T2DM), samt at barna deres har økt risiko for å utvikle overvekt og T2DM (9). Tidlig diagnose, oppfølging og god behandling er derfor viktig.

Svangerskapsdiabetes medfører sammen med de resterende formene for diabetes også økonomiske konsekvenser. I *Dall T.M og kollegaers* artikkel *The Economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2017: Diagnosed diabetes, undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus and prediabetes* kan man lese at den estimerte økonomiske byrden for diabetes, udiagnostisert diabetes, prediabetes (hos voksne) og svangerskapsdiabetes (for mor og barn) nesten kostet 404 milliarder US dollar i 2017. Av disse kostet svangerskapsdiabetes alene nesten 1.6

milliarder US dollar. Den årlige kostnaden per kasus svangerskapsdiabetes ble anslått å ligge på 4250 US dollar(10). Svangerskapsdiabetes medfører derfor ikke bare komplikasjoner for mor og barn, men også for helsevesenet og samfunnet.

Som nevnt under *3.1 Problemstilling* ønsker vi å se om de samme genene som disponerer for svangerskapsdiabetes også kan assosieres med de aktuelle svangerskapskomplikasjonene. Tidligere har de samme genene blitt koblet til T2DM, med unntak av *HKDC1*, som for eksempel vist i studien *Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes*(1). Likevel er det få studier som har sett på assosiasjon mellom disse genene og de aktuelle svangerskapskomplikasjonene som vi ønsker å se på.

Fra tidligere er det flere kjente risikofaktorer knyttet til utvikling av svangerskapsdiabetes. I en nyere case-kontroll studie fra 2018 med henholdsvis 100 friske gravide og 100 gravide med svangerskapsdiabetes ble det funnet følgende risikofaktorer; lav fysisk aktivitet før graviditeten (Odds ratio (OR) = 2.85, [95% KI = 0.97, 8.34]), høy maternell alder (OR = 1.24, [95% KI = 1.13, 1.35]), KMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ (OR = 1.10, [95% KI = 1.02, 1.20]) og familie historikk med T2DM (hos førstgradsslektninger (OR = 5.62, [95% KI = 2.26, 13.96]))(11). I tillegg til de overnevnte faktorene skriver *NHS.uk* på sine sider at også tidligere svangerskapsdiabetes, tidligere fødselsvekt for barn på 4.5kg eller mer, etnisitet (sør-asiatiske, svarte, African-Caribbean og personer med røtter fra Midtøsten) eller tidligere operasjoner knyttet til vektnedgang (bypass eller lignende) har økt risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes(12). Dette utdypes videre i *3.3 Svangerskapsdiabetes*.

Det finnes også enkelte studier som har sett på genetiske sammenhenger i patofysiologisk utvikling av svangerskapsdiabetes. I *Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes*(1) viser varianter av genene vi skal se på

(*CDKAL1*, *MTRN1B*, *TCF7L2*, *CDKN2A-CDKN2B* og *HKDC1*) signifikant assosiasjon med svangerskapsdiabetes. I *A Clinical Update on Gestational Diabetes*(13) fortelles det at mange studier har fokusert på genetiske varianter assosiert med T2DM når de har lett etter genetiske assosiasjoner for svangerskapsdiabetes. I artikkelen refereres det blant annet til en meta-analyse fra 2016 med 28 case-kontroll studier (n=23425) (14). Meta-analysen viste økt risiko for svangerskapsdiabetes ved rs10830963 (*MTNR1B*), rs7903146 (*TCF7L2*) og rs1801278 (*IRS1*), hvorav RS refererer til enkelte varianter av disse SNPene. Det ble også vist signifikant økt risiko ved enkelte andre gener, men dette var innen enkelte etniske grupper, eller etter andre eksklusjonskriterier. Videre beskrives det i *A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus* (13) at også flere andre genvarianter har blitt assosiert med svangerskapsdiabetes, glukosemetabolisme, insulinsensitivitet og insulinsekresjon, men funnene her gir inntrykk av å være varierende. En nyere GWAS fra januar 2024 (15) ønsket å utforske den biologiske utviklingen av svangerskapsdiabetes ytterligere, ettersom kun fem loci tidligere har blitt identifisert. Den aktuelle GWASen hadde 12332 caser og 131109 kontroller. Det ble funnet 13 svangerskapsdiabetes assosierte loci, inkludert ni som fra tidligere ikke var kjent. Signifikante varianter inkluderte fire av fem som tidligere hadde blitt identifisert (*CDKAL1*, *CDKN2B*, *TCF7L2* og *MTNR1B*). For å oppsummere funnene gjort i de ulike studiene er det altså flere ganger blitt forsøkt å finne genetiske varianter assosiert med svangerskapsdiabetes. Disse har gitt noe varierende funn, men også noen av de samme. At sammenhengen mellom svangerskapsdiabetes og enkelte av genene (*CDKAL1*, *CDKN2B*, *TCF7L2* og *MTNR1B*) har blitt observert flere ganger, er med på å underbygge at disse genene spiller en rolle for utviklingen av svangerskapsdiabetes. Tabell 2 gir en oversikt over disse genvariantene.

Gen	SNP	Hovedfunksjon	Risikoallel	Ikke-risiko allel	Odds ratio (95% KI)	Assosiasjon (p-verdi)	Kjent assosiasjon med T2DM
MTNR1B	rs10830963	Insulinsekresjon	G	C	1.41 (1.35-1.47)	P = 4.3 × 10 ⁻⁵⁴	Ja
TCF7L2	rs7903146	Insulinsekresjon	T	C	1.22 (1.16-1.27)	P = 4.0 × 10 ⁻¹⁶	Ja
CDKAL1	rs9348441	Insulinsekresjon	A	T	1.13 (1.08-1.18)	P = 1.6 × 10 ⁻¹⁴	Ja
CDKN2A/2B	rs10811662	Regulering av Beta-cellefunksjon	G	A	1.14 (1.09-1.20)	P = 4.1 × 10 ⁻⁹	Ja
HKDC1	rs9663238	Glukosemetabolisme og insulinsensitivitet	G	A	1.14 (1.09-1.19)	P = 2.9 × 10 ⁻⁸	Nei

Tabell 1: Oversikt over de aktuelle SNPene. Forkortelser: SNP – single nukleotide polymorphism. T2DM – type 2 diabetes mellitus. MTNR1B - melatonin receptor 1B. TCF7L2 - Transcription factor 7-like2. CDKAL1 - CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1. CDKN2A/2B – cyclin dependant kinase 2A/2B. HKDC1 - Hexokinase domain containing 1. Opplysningene er hentet fra Pervjokva og kollegaers artikkel(1).

Når det kommer til tidligere forskning på den genetiske patofysiologiske bakgrunnen for de aktuelle svangerskapskomplikasjoner (preeklampsi, hypertensjon, keisersnitt og vektøkning under svangerskap hos mor) anser vi denne som lite dekkende. Som gjennomgått i mer detalj senere (3.4 Andre svangerskapskomplikasjoner og 3.5.2 Svangerskapsdiabetes og genetik) har vi gjort et forsøk på å kartlegge hvilken kunnskap som allerede finnes om genene og de aktuelle komplikasjonene. Som vi kommer tilbake til senere finnes det noe forskning som omhandler gener assosiert med svangerskapshypertensjon(16). Ingen av disse genene er de samme som vi skal se på. Som vi også kommer tilbake til har enkelte av genene vi skal se på blitt assosiert med svangerskapsdiabetes i flere studier. Likevel er kartleggingen mangelfull.

Eventuelle funn vi gjør gjennom vår studie vil tenkes å kunne ha betydning for den genetiske forståelsen vi har for svangerskapsdiabetes og komplikasjonene som følger med. Fra tidligere har ikke disse genene blitt funnet assosiert med de aktuelle svangerskapskomplikasjoner. Funnene våre vil derfor kunne tenkes å kunne påvirke prognostisering og oppfølging av risikopasienter under svangerskapet, samt gi ny innsikt i de patofysiologiske mekanismene, og genetikken som ligger bak de aktuelle komplikasjonene. Svangerskapsdiabetes er i dag en sykdom som medfører fare for komplikasjoner for både mor og barn, samt samfunnsmessige utfordringer da sykdommen medfører høye økonomiske utgifter.

3.3 Svangerskapsdiabetes (MT)

Diabetes kjennetegnes av hyperglykemi, endret insulinsensitivitet og insulinproduksjon. Svangerskapsdiabetes er en form for diabetes som oppstår i løpet av svangerskapet. Blodsukker og insulin normaliserer seg som regel igjen etter fødselen. Kjent eller nydiagnostisert diabetes mellitus type 1 (T1DM) eller T2DM hos gravide, betegnes diabetes i svangerskapet(17). Ofte fanges svangerskapsdiabetes opp tilfeldig ved svangerskapskontroll eller ved en oral glukosebelastningstest (OGTT). Dette fordi svangerskapsdiabetes ofte opptrer symptomfritt og uten kliniske funn. Enkelte kan utvikle symptomer på høyt blodsukker som tørste og polyuri (18). Hyperglykemi, T2DM eller T1DM oppdages ved HbA1c hos risikopasienter ved første svangerskapskontroll (før 16. svangerskapsuke). Svangerskapsdiabetes avdekkes ved OGTT, og ikke ved måling av HbA1c(17).

Diagnosen stilles etter norske retningslinjer når fastende blodglukose måles i plasma til ≥ 5.3 - 6.9 mmol/L og/eller 2 timers glukose målt i plasma ≥ 9.0 - 11.0 mmol/L, uavhengig av tidspunktet i svangerskapet(19). I *STORK-G* studien, som vi bruker i vår oppgave, ble den fastende glukosen målt i uke 28 gjennom en OGTT. Diagnosen ble stilt på bakgrunn av *WHO* (1999) kriteriene, men senere har prevalensen med *IADPSG* kriteriene også blitt regnet ut (oppsummert i tabell 1). Felles for begge disse diagnosekriteriene er at ett eller flere av diagnosekriteriene må være oppfylt for at diagnosen stilles.

	Fastende P-glukose	P-glukose 1 time etter OGTT	P-glukose 2 timer etter OGTT
IADPSG-kriterier (2010)	>5.1 mmol/L	>10.0 mmol/L	>8.5 mmol/L
WHO-kriterier (1999)	>7.0 mmol/L	-	>7.8 mmol/L

Tabell 2: Diagnosekriterier for svangerskapsdiabetes. Ett eller flere kriterier må være oppfylt for at diagnosen skal stilles ved hjelp av enten IADPSG-kriteriene eller WHO1999-kriteriene. Forkortelser: P-glukose – plasmaglukose. OGTT – oral glukosetoleransetest.

De patofysiologiske bakenforliggende mekanismene for utviklingen av svangerskapsdiabetes er komplekse. Under svangerskapet endres kroppens insulinsensitivitet og -produksjon. Dette er fysiologiske endringer som finner sted for å blant annet sikre fosteret tilstrekkelig tilførsel av glukose. Endringene som finner sted i første trimester, er med på å fremme glukoseopptak og -lagring hos mor. Dette for at mer glukose skal være tilgjengelig senere i svangerskapet. I andre og tredje trimester synker produksjonen av insulin og mor får redusert insulinsensitivitet. Gjennom disse mekanismene stiger mors plasmaglukosenivå. Økt plasmaglukosenivå gir videre økt tilførsel av glukose til fosteret via placenta. I siste halvdel av svangerskapet anslås insulinresistensen å ha økt med 40-60% fra mors normalnivå. Hormoner fra placenta spiller en viktig rolle i denne utviklingen. Som nevnt helt i starten av avsnittet er mekanismene bak utviklingen av svangerskapsdiabetes komplekse. Insulinproduksjon og -sensitivitet endres mye gjennom svangerskapet, og det er flere ting som i disse prosessene antas å kunne gå galt og bidra til utviklingen av svangerskapsdiabetes. Informasjon hentet fra *Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL)* er vår bakgrunn for denne korte oppsummeringen av tenkt bakgrunn for utviklingen av svangerskapsdiabetes (17).

Det finnes flere faktorer som kan si noe om en persons risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes. Som nevnt i 3.2 *Bakgrunn for forskningsspørsmål* fant *Amiri F.N og kollegaers* case-control studie fra 2021 frem til følgende risikofaktorene: lav fysisk aktivitet før graviditeten (OR=2.85, [95% KI = 0.97, 8.34]), høy maternell alder (OR=1.24, [95% KI =1.13, 1.35]), KMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ (OR=1.10, [95% KI = 1.02, 1.20]) og familie historikk med diabetes mellitus (OR= 5.62, [95% KI = 2.26, 13.96]) (11). Det er likevel enkelte svakheter ved denne studien. Deltagertallet i studien var forholdsvis lavt, med 200 deltagere, og enkelte av konfidensintervallene for odds ratio var ganske store. Målingene ble gjort ved *Rohani* sykehus i Iran (2013-2015). Diagnosen svangerskapsdiabetes ble satt ved en OGTT, men ved hjelp av andre kriterier (*Carpenter-Coustan*) enn dem som ble brukt i *STORK-G*.

På *NEL* sin side om svangerskapsdiabetes kan man lese om de samme faktorene som i *Amiri F.N*(11) sin artikkel som diskutert over, men *NEL* lister i tillegg opp følgende risikofaktorer: tidligere svangerskapsdiabetes, nedsatt glukosetoleranse eller svangerskaps- og fødselskomplikasjoner assosiert med svangerskapsdiabetes, økt insulinresistens før svangerskapet (eks grunnet Polycystisk ovariesyndrom (PCOS), overvekt/fedme), kostholds faktorer (høyt inntak av raffinert sukker, mett fett og rødt kjøtt...) og etnisitet (økt risiko hos gravide av ikke-europeisk etnisitet, særlig ved opprinnelse fra Midtøsten, India, særlige Asia og Nord-Afrika)(17).

Vi har i dag også kjennskap til komplikasjoner som kan oppstå som følge av svangerskapsdiabetes. I *Sweeting A. og kollegaers* sin artikkel *A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus* fra 2022 oppsummeres en rekke komplikasjoner hos barn og mor ved svangerskapsdiabetes. På grunn av maternell hyperglykemi utvikles det sekundært også en føtal hyperglykemi. Dette resulterer videre i føtal hyperinsulinemi. Insulin virker som et veksthormon og promoterer føtal anabolisme, eksessiv føtal adipositas og akselerert føtal vekst. Videre gir dette LGA (Large for Gestational Age) og macrosomi. Macrosomi og LGA gir igjen økt risiko for keisersnitt og fødselskomplikasjoner som skulderdystoci, skader på plexus brachialis, frakturer og perinatal asfyksi. Sistnevnte er assosiert med økt risiko for intrauterin fosterdød, polycytemi og hyperbilirubinemi. Metabolske avvik kan også oppstå sekundært til den føtale hyperinsulinemien som neonatal hypoglykemi, hyperbilirubinemi og respiratory distress syndrome (RDS). Studier har også vist økt forekomst av intrauterin fosterdød hos kvinner med svangerskapsdiabetes (13). Ubehandlet vil derfor svangerskapsdiabetes kunne ha en rekke komplikasjoner for barnet og mor in utero, under- og etter fødsel.

Den samme artikkelen gjennomgikk også langtidskomplikasjoner observert hos barn av mødre som hadde svangerskapsdiabetes. Noen av langtidskomplikasjonene observert er økt forekomst av kardiovaskulær sykdom med tidlig debut (under 40år), nedsatt insulinsensitivitet og glukosetoleranse og høyere forekomst av fedme hos barnet(13).

For mødre med svangerskapsdiabetes har det også blitt observert en rekke både korttids- og langtidsskomplikasjoner. Under graviditeten vil mor ha økt risiko for svangerskapshypertensjon og preeklampsi. Den føtale macrosomien vil kunne gi økt risiko for problemer under fødsel som; keisersnitt, fødselsinduksjon (IOL), perineale laserasjoner og uterusruptur. Også etter fødsel har det blitt funnet risikoer forbundet med svangerskapsdiabetes. Deriblant økt risiko for svangerskapsdiabetes ved nytt svangerskap, T2DM, fedme og overvekt, hypertensjon og dyslipidemi(13). Oppsummert medfører svangerskapsdiabetes økt risiko for en rekke komplikasjoner for mor og barn, både under og etter fødsel.

I dag behandles svangerskapsdiabetes primært ikke-medikamentelt med god effekt på komplikasjonsprofilen. Den primære behandlingen for svangerskapsdiabetes i Norge i dag er opplæring i egenmåling av blodglukose, livsstilsintervensjon som tilpasset kosttiltak og fysisk aktivitet. Ved manglende respons på primærtiltakene anbefales henvisning til spesialist for medikamentell behandling. Aktuell medikamentell behandling vil være insulin eller metformin. Behandlingen avsluttes som regel etter svangerskapet(17). *A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus* hadde også en oppsummering av behandlingen av svangerskapsdiabetes og hvilken effekt dette hadde på komplikasjonene gjennomgått i avsnittene over. Artikkelen gjennomgikk resultatene fra flere ulike studier som alle viste en reduksjon i flere av de overnevnte komplikasjonene(13).

3.4 Svangerskapskomplikasjoner (MT)

Som nevnt i underkapittelet over finnes det flere svangerskapskomplikasjoner forbundet med svangerskapsdiabetes, både for mor og barn. Komplikasjoner kan oppstå både under, etter og lenge etter fødsel. I forbindelse med vår oppgave har vi sett på følgende svangerskapskomplikasjoner; preeklampsi, hypertensjon, keisersnitt og vektøkning under svangerskapet for mor. Formålet med oppgaven er å undersøke disse komplikasjonenes assosiasjon til bestemte genetiske varianter. Vi har derfor sett det hensiktsmessig å se på hver enkelt av disse

komplikasjonene, og studier som tidligere har sett på genetikken rundt de samme komplikasjonene.

Utvikling av hypertensiv sykdom under svangerskapet er en av de vanligere komplikasjonene ved svangerskapsdiabetes. I multi-ancestry meta-analysen: *Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension*(20) plasseres også preeklampsi under hypertensive disorders of pregnancy (HDP). HDP beskrives å ramme opp til 15% av kvinner under minst en graviditet, og anslås å være ansvarlig for 14% av maternelle dødsfall verden over. I kategorien HDP inkluderer studien preeklampsi, definert som «...new-onset hypertension or worsening hypertension after 20-week gestation plus proteinuria or other evidence of end-organ dysfunction»(20). Videre inkludert i HDP er også svangerskapsrelatert hypertensjon. I tillegg til økt fare for organsvikt og død, vil også individer som utvikler HDP ha en økt langtids risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom.

En av de mer fryktede formene for hypertensiv sykdom under svangerskapet er preeklampsi. Innledningsvis i studien referert til i avsnittet over skrives det også om patofysiologien bak HDP som beskrives å ha et heterogent utvalg med årsaker, både med bidrag fra mor og fra barn. Moderne forståelse av preeklampsi er at dette skyldes en feil i remodelleringen av maternelle spiralarterier i placenta, grunnet defekte trofoblaster. Disse defektene gir opphav til placental iskjemi senere i svangerskapet. Videre vil iskjemien fører til frislipp av en rekke proteiner som gir endotelial dysfunksjon og vasokonstriksjon. Dette vil påfølgende gi den kliniske manifestasjonen; hypertensjon og proteinuri(20).

Tidligere har en rekke gener blitt funnet assosiert med preeklampsi. I den første delen fra meta-analyse referert til i studien over, med 17150 kasuser med preeklampsi/eklampsi og 451241 kontroller ble det identifisert 12 uavhengige loci med genome-wide signifikans ($P < 5 \times 10^{-8}$). De aktuelle lociene funnet signifikante i studien var i følgende gener: *MECOM*, *FGF5*, *SH2B3*, *FLT1*, *FTO*, *ZNF831*, *MTHFR-CLCN6*, *WNT3A*, *MICA*, *LINC00484*, *PGR* og *RGL3*. Det ble i tillegg funnet ytterligere to genome-wide signifikante loci, *FGL1* og *UPB1*, i andre del av meta-analysen som

også inkluderte oppfølgingskohorter (20). Denne studien har derfor funnet flere gener assosiert med preeklampsi, men ingen av de samme som de fem oppgaven vår er basert på.

FTO som ble assosiert med preeklampsi i avsnittet over har også i andre studier blitt assosiert med svangerskapsdiabetes. Flere studier har funnet assosiasjon mellom dette genet og svangerskapsdiabetes (21,22). En meta-analyse fra 2018 fant i deres undersøkelse av tre ulike SNPer ingen signifikant assosiasjon. Den sistnevnte meta-analysen ble også utført på grunn av tidligere tvetydige resultater rundt denne assosiasjonen(23). Det er derfor uklart hvorvidt varianter av *FTO* faktisk bidrar i utviklingen av svangerskapsdiabetes.

Det har tidligere blitt testet for genetiske varianter assosiert med svangerskapshypertensjon. I meta-analysen: *Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension*, som referert til i avsnittene over, ble det også testet etter genetiske varianter relevante for utviklingen av svangerskapshypertensjon. De testet etter genetisk assosiasjon hos 8961 med svangerskapshypertensjon og 184925 kontroller. Studien identifiserte syv signifikante loci, inkludert fire som også var assosiert med preeklampsi (*MECOM*, *FGF5*, *RGL3* og *ZNF831*). De syv lociene var i følgende gener: *MECOM*, *FGF5*, *RGL3*, *ZNF831*, *NPR3*, *TNS2-CSAD* og *PREX1*. Fire av disse syv ble funnet signifikante i senere oppfølgingskohorter. I en kombinert meta-analyse av den opprinnelige gruppen og oppfølgingskohortene ble det likevel funnet assosiasjon mellom svangerskapshypertensjon og seks av de syv loci (ikke for *MECOM*), samt funnet genome-wide signifikans for et nytt locus som heter *MTHFR-CLCN6*. Studien klarte altså å identifisere syv loci assosiert med svangerskapshypertensjon, her en viss overlapping med gener som også har blitt assosiert med preeklampsi/eklampsi. Heller ikke her ble det funnet noen sammenheng med de genene vi har valgt å ta utgangspunkt i(20).

Når det kommer til predisponerende gener for keisersnitt, finnes det få studier gjort på dette området. I en systematisk oversikt fra 2022: *Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis* (24) som sammenfattet 156 studier

med 7 506 061 graviditeter, ble det funnet en noe økt OR for keisersnitt hos kvinner med svangerskapsdiabetes (OR=1.16, [95% KI=1.03, 1.32]). Det kan tenkes at dette kan ha en sammenheng med den økte OR for macrosomia og LGA, som også påpekes i den samme systematiske oversikten. Sannsynligvis er det derfor økt risiko for keisersnitt ved svangerskapsdiabetes, uten at det tidligere har blitt gjort studier rundt den konkrete genetikken bak dette.

Studier vi tenker kan være relevante for vår egen oppgave har blant annet sett på vekttoppgang hos mor under graviditet og hvordan dette påvirker risiko for svangerskapsdiabetes. I denne sammenhengen har det også blitt undersøkt hvordan mors etnisitet påvirker vekttoppgang under svangerskapet. En STORK-G studie med 632 deltagere viste ingen forskjell på vekttoppgang mellom de ulike etniske gruppene tidlig i svangerskapet, men ved uke 28 var vektøkningen større for Østeuropeiske kvinner og kvinner fra Midtøsten enn for kvinner fra Vest-Europa. For andre etniske grupper (Sør-Asia, Øst-Asia og Afrika) ble det ikke observert noen forskjell(25).

Det er sett sammenheng mellom mors vekttoppgang i svangerskapet og risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes. En meta-analyse fra 2015 viste at stor vekttoppgang i svangerskapet før svangerskapsdiabetes diagnose, kunne predikere økt risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes (26). I en studie fra 2018 ble det også konstatert at rundt 20% av variasjonen i vekttoppgangen i svangerskapet skyldes maternelle genetiske varianter (27). Samtidig vet vi også at det finnes genetiske varianter som predisponerer for svangerskapsdiabetes. I studien *Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes*(1), kobles de fem SNPene som vi skal se på i vår oppgave, til svangerskapsdiabetes. Som nevnt i avsnittet over har det også blitt observert større vekttoppgang i svangerskapet hos enkelte etniske grupper. Dette samlet kan tyde på at det finnes predisponerende genetiske faktorer for stor vekttoppgang i svangerskapet, noe vi skal undersøke om stemmer i vår oppgave.

3.5 Genetikk

3.5.1 Generell genetikk bakgrunn (SH)

I vår oppgave skal vi snakke om de spesifikke genene som nevnt tidligere, og deres rolle i forhold til utviklingen av svangerskapskomplikasjoner. For å gjøre den videre lesingen enklere anser vi det derfor som viktig å først gi en kort introduksjon til noen viktige begreper innen genetikk. Avsnittene under er en kortfatning av informasjon hentet fra *Store Norske Leksikon* (SNL)(28–30).

Cellene våre inneholder gener som er unike for og en av oss. Genene våre bestemmer våre egenskaper, for eksempel øyefarge. Produktet av et gen er oftest et protein. Det finnes flere utgaver av hvert gen, disse ulike utgavene kalles alleler. Ulike alleler for genene som bestemmer øyefarge, gjør at noen får brune øyne, mens andre har grønne eller blå.

Ulike organismer har forskjellig mengde DNA. For at produktet skal bli riktig, må genene leses av på riktig måte. Baseparene i genet koder for ulike aminosyrer, som er byggsteinene i proteiner. Spesielle sekvenser av basepar koder for start og stopp. Baseparene mellom disse bestemmer rekkefølgen og hvilke aminosyrer proteinet skal bestå av. Noen av baseparene gir ikke opphav til aminosyrer i det ferdige proteinet, men kuttes av underveis. Alt dette gir proteinet sin struktur og sin funksjon.

De lange DNA-trådene ligger pakket på en spesiell måte i cellene, i kromosomer. Mennesker har 23 kromosompar, altså 46 kromosomer. Man arver et kromosom i hvert kromosompar fra hver av foreldrene sine, og har dermed to utgaver av hvert. I kjønnscellene er det til forskjell fra de fleste andre cellene i kroppen bare en utgave av hvert kromosom. En eggcelle som smelter sammen med en sædcelle i befruktningen ender dermed opp med å inneholde 23 kromosompar, altså et fullstendig kromosomsett.

Mendels arvelover er grunnleggende regler i genetikk for hvordan egenskaper nedarves fra en generasjon til den neste. Mendels første lov sier at arvelige egenskaper bestemmes av gener, som opptrer parvis, men

skiller lag ved dannelsen av kjønnsceller (sædceller og eggceller). Dersom et menneske har et gen for blå øyne og et gen for grønne øyne, sier Mendels første lov at det er like stor sannsynlighet for at den enkelte kjønnscellen får det ene (blå) eller det andre (grønne) genet.

Mendels andre lov sier at de ulike genene fordeles uavhengig av hverandre til kjønnscellene. Kjønnscellene inneholder alltid en utgave av hvert gen, men det er tilfeldigheter som avgjør hvilken utgave (allel) av ulike gener som havner i samme kjønnselle. Det dannes på denne måten nye kombinasjoner av gener, som er annerledes enn den kombinasjonen som ble nedarvet fra forrige generasjon. Denne loven gjelder kun for gener på ulike kromosomer, fordi gener som fysisk sitter i nærheten av hverandre på samme kromosom ofte arves sammen. Du kan likevel få nye sammensetninger av gener som sitter på det samme kromosomet, fordi de kan skje utbytninger av deler av et kromosom og den tilsvarende delen på motsatt kromosom i kromosompåret før disse skiller lag og ender opp i hver sin kjønnselle.

3.5.2 Svangerskapsdiabetes og genetikk (MT)

Som en del av vår introduksjon i denne oppgaven har vi også tenkt å gå raskt gjennom genene vi skal undersøke, hva disse genene gjør og eventuell aktuell forskning som allerede er gjort på disse. I *Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes*, som vi har hentet våre SNPer fra, har de sett på sammenhengen mellom varianter i de aktuelle genene og svangerskapsdiabetes, samt sett på om de samme genene kan kobles til økt risiko for T2DM. Resultatet viser at fire av fem av de aktuelle genene kan kobles til T2DM også, unntaket var *HKDC1*. Det ble funnet assosiasjon mellom svangerskapsdiabetes og varianter i de følgende genene: *CDKAL1* (rs9348441, $P = 1.6 \times 10^{-14}$), *MTRN1B* (rs10830963, $P = 4.3 \times 10^{-54}$), *TCF7L2* (rs7903146, $P = 4.0 \times 10^{-16}$), *CDKN2A-CDKN2B* (rs10811662, $P = 4.1 \times 10^{-9}$) og *HKDC1* (rs9663238, $P = 2.9 \times 10^{-8}$).

Et av genene som ble assosiert med svangerskapsdiabetes var *CDK5 regulatory associated protein 1-like 1* (CDKAL1). Genet koder for proteinet *cyclin-dependent kinase 5* (CDK5). CDK5 spiller en rolle i reguleringen av insulinsekresjon, og forekommer blant annet i nervevev og i beta-celler i pankreas(31). *Fan-Yan Wei og kollegaer* viste i sin studie *CDK5-dependent regulation of glucose stimulated insulin secretion* at inhibisjon av CDK5 aktivitet ved høy blodglukose økte insulin sekresjonen (31).

Det finnes også andre studier gjort på *CDKAL1* som kan være med på å forklare genets assosiasjon til svangerskapsdiabetes. I *Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion*(32) kan man lese at enkelte varianter av *CDKAL1* genet kan assosieres med lavere insulin-sekresjon. Dette ble målt som area under the curve (AUC) for c-peptid delt på AUC glukose, under en OGTT. C-peptid er et biprodukt som dannes under produksjonen av insulin, og som ikke brytes ned like fort som insulin. C-peptid kan derfor brukes som markør for å si noe om insulinproduksjonen. En annen variant av genet kunne assosieres med økt AUC proinsulin delt på AUC insulin ratio. Dette kan tyde på at genet har betydning for konverteringen av proinsulin til insulin, samtidig som det også spiller en rolle for insulinsekresjonen. En annen studie fra 2017 konkluderte med at genet også hadde betydning for mitokondriefunksjonen i fettvev (33). Det er fortsatt usikkerhet knyttet til funksjonene til *CDKAL1*, men mye tyder på at det spiller en rolle i insulinmetabolismen.

Også *Melatonin receptor 1B* (*MTRN1B*) har blitt funnet assosiert med svangerskapsdiabetes. *MTRN1B* koder for én av to kjente melatoninreseptorer hos mennesker(34). I en artikkel i det medisinske tidsskriftet fra 2001 beskriver *Roland* melatonin, melatoninreseptoren og deres funksjoner: Melatonin er et hormon som lages i corpus pineale og i retina. Hormonet binder til melatoninreseptorer som finnes med ulik fordeling rundt om i kroppen. Hormonet virker flere steder, blant annet i hjernen vår, hvor det spiller en viktig rolle i døgnrytmereguleringen. Reseptorene finnes også i større mengder i blodkar hvor en tenkt forklaring på funksjon er at de bidrar til å senke kroppstemperaturen i forbindelse

med søvn og døgnrytme. Vi har også melatoninreseptorer i det reproduktive systemet og i magesekken uten at effektene her har blitt grundigere studert. Produksjonen av hormonet er varierende gjennom livet, men også gjennom dagen. Melatoninproduksjonen har en syklus på rundt 24-timer og styres av lysforholdene(35). I tillegg til å ha høy ekspressivitet i hjernen, finner vi også høy transkripsjon av *MTNR1B* i de langerhanske øyene i bukspyttkjertelen(34), hvor glukagon og insulin produseres(36).

I nyere studier har *MTNR1B* også vist seg å ha betydning for predisposisjon for utvikling av T2DM, insulinsekresjon og for fastende blodglukose. Overekspressjon av *MTNR1B* har blitt forbundet med økt risiko for av T2DM, sannsynligvis gjennom en reduksjon i insulinsekresjonen (37). Tidligere har studier også vist sammenheng mellom metabolske sykdommer og døgnrytmeforstyrrelser. I *Prokopenko og kollegaers* studie fra 2008 skrives det at økt fastende blodglukose og forekomst av T2DM kan forklares av melatoninreseptorers ekspressivitet og aktivitet i de langerhanske øyene (34). I studien til *Prokopenko og kollegaer* kombineres data fra flere genome-wide association studies (GWAS). Det ble funnet sterk assosiasjon mellom den aktuelle varianten av *MTNR1B* genet og økt fastende blodglukose. Det ble også utført en meta-analyse for T2DM som konkluderte med sterk assosiasjon også mellom *MTNR1B* og T2DM. En annen studie fra 2008 fant sterk sammenheng mellom enkelte genetiske varianter av *MTNR1B* og den glukoseavhengige insulin-sekresjonen hos beta-celler (38). Alle disse funnene tyder på at *MTNR1B* og melatoninreseptoren i de langerhanske øyene kan ha en betydning for den patofysiologiske utviklingen og predisposisjonen for T2DM.

Flere studier har funnet sterk sammenheng mellom svangerskapsdiabetes og varianter av *MTNR1B* (1). Enkelte sammenhenger er også sett mellom varianter av *MTNR1B* og preeklampsi. Det finnes artikler som kan tyde på observert sammenheng mellom preeklampsi og svangerskapsdiabetes. En systematisk oversikt fra 2022 forsøkte å lage en oversikt over studier gjort på dette feltet. Den systematiske oversikten forsøkte å oppsummere den vitenskapelige kunnskapen vi så langt har om melatonin og insuffisiens i morkakefunksjon, da spesielt med vekt på utfallene preeklampsi og Fetal

growth restriction (FGR). Opprinnelig ønsket forfatterne å finne et summert gjennomsnitt i antall melatoninreseptorer og serumnivå av melatonin hos mor fra den samlede dataen fra alle studiene. Ettersom det er få studier på dette området gikk de i den systematiske oversikten bort fra å lage en kvantitativ oversikt, og heller over til en kvalitativ. Syv studier ble inkludert i den systematiske oversikten hvor utfallene FGR og preeklampsi ble undersøkt. Fire av studiene konkluderte med at serumnivået av melatonin var betydelig lavere hos pasienter med preeklampsi sammenlignet med kontrollene, mens én av studiene fant høyere serumnivåer av melatonin. Det var fire studier som hadde sett på ekspresjonen av melatoninreseptorer i placenta. Tre av disse konkluderte med lavere nivåer av reseptorer hos pasienter med preeklampsi eller FGR, mens én av studiene konkluderte med høyere nivåer(39). Dette kan derfor tyde på at det allerede er observert en sammenheng mellom varianter av *MTNR1B* genet og det ene utfallet vi skal se på, altså preeklampsi. Likevel var funnene i den systematiske oversikten tvetydige, og isolert var populasjonen i hver enkelt inkluderte studie liten. Betydningen av funnene i studiene kan derfor diskuteres. Det finnes lite forskning på varianter av *MTRN1B* og de andre komplikasjonene vi tar for oss.

Varianter av *Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)* har vist seg å være assosiert med T2DM. Genet koder for en transkripsjonsfaktor som interagerer med beta-catenin som en nedstrøms effektor i en signalleringsvei kalt Wnt. Wnt proteiner er høyt konserverte proteiner som regulerer flere utviklingsprosesser. De er blant annet med på å regulere proliferasjon og spesifikk vevsvekst. Flere studier peker i retning av at Wnt spiller en viktig rolle i beta-celle funksjon, men mye forskning gjenstår fortsatt på dette området og resultatene er inkonklusive(40).

Det finnes flere artikler som omtaler varianter av *TCF7L2* og deres påvirkning på utviklingen av T2DM og svangerskapsdiabetes. En systematisk oversikt fra 2013 tok for seg 29 ulike artikler som hadde funnet assosiasjon til 12 SNPer, deriblant til *TCF7L2*, og utførte en meta-analyse på disse dataene. Blant de genetiske variantene undersøkt viste *TCF7L2* sterkest assosiasjon med risiko for utvikling av svangerskapsdiabetes med

en OR=1.44 ([95% KI = 1.29, 1.60], P <0.001) per T allel for rs7903146, den samme SNP'en vi undersøker i vår oppgave. Per T allel for rs12255372 var OR=1.46 ([95% KI = 1.15, 1.84], P = 0.002) (41). I en annen artikkel fra 2007 kan man lese at forfatterne først utførte to case-kontroll studier, henholdsvis på en marokkansk og en østerriksk populasjon. Begge studiene fant risikovarianter av TCF7L2 (rs7903146) som ga økt risiko for utvikling av T2DM. OR for de to studiene ble 1.56 ([95% KI = 1.29, 1.89], p = 2.9x10⁻⁶) og 1.52 ([95% KI = 1.29, 1.78], p = 3.0x10⁻⁷). Videre kombinerte de data fra flere tidligere studier med sine egne for å lage en meta-analyse for å utforske assosiasjonen mellom TCF7L2 (rs7903146) og T2DM. Meta-analysen inkluderte 29 195 kontrollere og 17 202 kasuser. OR ble 1.46 ([95% KI = 1.42, 1.51], p = 5.4 x 10⁻¹⁴⁰) (42). Det er derfor allerede godt dokumentert at varianter av TCF7L2 kan disponere for både utvikling av T2DM og svangerskapsdiabetes.

I vår oppgave skal vi se nærmere på en variant av TCF7L2 og om disse også kan assosieres med svangerskapskomplikasjoner kjent assosiert med svangerskapsdiabetes. I en stor meta-analyse fra 2022 ble flere geners korrelasjon til svangerskapskomplikasjoner undersøkt. Det ble brukt data fra to kohortestudier hvor 24 komplikasjoner ble undersøkt for genetiske korrelasjoner. I den ene datasamlingen ble det funnet fire komplikasjoner med signifikant assosiasjon. Disse inkluderte: komplikasjoner knyttet til graviditet og fødsel grunnet hypertensjon, svangerskapshypertensjon, oppkast og svangerskapsdiabetes. Det ble funnet 11 signifikante loci. En variant av TCF7L2 visste assosiasjon med svangerskapsdiabetes, men ikke med andre nevnte komplikasjoner. I meta-analysen hvor begge datasettene ble inkludert ble det derimot kun funnet genome-wide signifikant assosiasjon for kun tre av de 24 komplikasjonene; hypertensjon, svangerskapsdiabetes og prematuritet. Seks loci ble identifisert som signifikante for disse tre komplikasjonene. En variant av TCF7L2 ble også her assosiert med svangerskapsdiabetes, men ikke med noen av de andre komplikasjonene(16). Varianter av TCF7L2 har derfor som forklart blitt assosiert med svangerskapsdiabetes, men ikke med noen av de andre aktuelle komplikasjonene.

Varianter av *Cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)* har også vært tidligere assosiert med T2DM og svangerskapsdiabetes (1). Ifølge *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* kan dette genet gi opphav til flere ulike transkripsjonsprodukter. Minst tre ulike proteiner har blitt observert. To av disse fungerer som inhibitorer på *CDK4 kinase*. Det siste av disse er ulikt fra de to førstnevnte, som er isoformer. Proteinet virker som en stabilisator av tumor supressor proteinet *p53*. Proteinet kan også ha en innvirkning på nedbrytningen av *p53* via sin interaksjon med *E3 ubiquitin-protein ligase MDM2*, et protein som bryter ned *p53*. Felles for disse tre proteinene er at de har betydning for G1 kontroll og celledeling, og spiller på denne måten en viktig rolle i celledeling. Det kan ses mutasjoner og delesjoner i dette genet i enkelte tumorer(43). Om *CDKN2B* skrives det på *NCBI* sine sider at genet ligger på siden av *CDKN2A*. Genet koder for en *cyclin-avhengig kinase inhibitor*, som danner et kompleks med *CDK4* eller *CDK6* og forhindrer aktiveringen av *CDK kinasene*. Det vil si at også dette genet regulerer cellevekst(44).

Fra tidligere av finnes det få studier som undersøker *CDKN2A/CDKN2B* og svangerskapskomplikasjoner vi skriver om i vår oppgave. Det finnes en del forskning på *CDKN2A/CDKN2B* og deres assosiasjon med svangerskapsdiabetes, men vi fant ingen artikler som omhandlet svangerskapskomplikasjoner og genene våre. Dette tyder på at dette er et område som bør utforskes dypere.

Hexokinase domain containing 1 (HKDC1) koder for et hexokinase protein, et protein som spiller en viktig rolle i glukosemetabolismen. *HKDC1* utfører det første steget, som også er det hastighetsbegrensende trinnet i glukose metabolismen. Hexokinaser fosforylerer hexose sukker, hovedsakelig glukose. Fosforyleringen av sukkerne stenger dem inne i cellen og er viktig for videre nedbrytning og energiomsetning. Hexokinasene har høy enzymatisk aktivitet og er ansvarlig for cellulær bruk og omsetning. Glukokinaser (GK), er en annen variant av det samme enzymet som fungerer som en glukosesensor og har lavere sensitivitet for glukose(45).

Varianter av *HKDC1* ble i vår utgangsstudie (1) også assosiert med svangerskapsdiabetes. Innledningsvis i denne studien opplyses det om at

fire av de fem lociene har blitt tidligere assosiert med T2DM, da alle bortsett fra *HKDC1*. Tidligere forskning på *HKDC1* har som utgangstudien fokusert (1) på at genet kunne assosieres med svangerskapsdiabetes, men ikke med T2DM. Varianter av genet har ikke tidligere blitt sett assosiert med de aktuelle svangerskapskomplikasjonene vi ser på i vår oppgave.

Studiene vi har gjennomgått i forbindelse med vår oppgave har funnet sterk korrelasjon mellom andre gener og både T2DM og svangerskapsdiabetes. *HKDC1* skiller seg ut i og med at dette genet har blitt assosiert med svangerskapsdiabetes og ikke T2DM (1). Dette kan tyde på at svangerskapsdiabetes og T2DM har lignende patofysiologiske mekanismer, samtidig som det er noen forskjeller. En del av disse studiene hadde også brukt utgangstudien vår som kilde til disse opplysningene.

3.6 STORK-G studien (MT og SH)

Materialet vi har brukt i oppgaven er hentet fra *STORK-G* studien(46). *STORK-G* er en prospektiv kohortstudie på 823 gravide kvinner som ble gjennomført i Groruddalen i Oslo. Dette er et område med stort etnisk mangfold, og et bredt spenn i sosioøkonomisk status. Studien ble ledet av *Oslo Diabetes Forskningscenter* ved *Oslo Universitetssykehus, Aker*, i tett samarbeid med studiesykehusene og bydelene.

Kvinnene som ble inkludert i studien hadde oppfølging hos en av helsestasjonene Stovner, Grorud eller Bjerke. De skulle føde på *Akershus universitetssykehus* eller *Oslo universitetssykehus, Ullevål*. I tillegg måtte de 1) være i svangerskapsuke <20, 2) ikke ha medisinske tilstander som krevde tett oppfølging av svangerskapet på sykehus, 3) ikke tidligere ha deltatt i studien med et svangerskap som varte til uke 22 eller lengre, 4) kunne kommunisere på norsk eller ett av åtte andre utvalgte språk, 5) gi et informert samtykke. Kvinnene ble fulgt opp med tre besøk på helsestasjonen der informasjon ble samlet inn gjennom spørreskjemaer, ultralydundersøkelse, målinger og fastende blod- og urinprøver. En

standardisert OGTT ble gjennomført ved 2. besøk (28±2 uker), og igjen ved 3. besøk (tre måneder ±2 uker etter fødselen) for de som oppfylte kriteriene for svangerskapsdiabetes. Det ble også samlet inn data fra sykehusene der kvinnene fødte.

Etnisitet ble definert som kvinnens fødeland, eller mors fødeland dersom hun var født utenfor Europa eller Nord-Amerika. Av kvinnene med europeiske etnisitet var det 312 som ble genotypet, og disse utgjør gruppen vi undersøkte.

Genotypingen i *STORK-G* studien ble utført i svangerskapsuke 28±2. Metoden for dette er beskrevet i detalj i *Cohort profile: Epigenetics in Pregnancy (EPIPREG) – population-based sample of European and South Asian pregnant women with epigenome-wide DNA methylation (850k) in peripheral blood leukocytes* (47). DNAet ble ekstrahert fra leukocytter (perifert blod), og undersøkt på Hormon laboratoriet ved *Oslo Universitetssykehus*. Blodet ble oppbevart ved en temperatur på -80 grader celsius, og DNAet hentet ut ved hjelp av en «salting out» prosedyre. Prøvene ble genotypet ved hjelp av *Illumina CoreExome* chippen, og enkelte prøver ble utelatt fra analysen basert på definerte eksklusjonskriterier. Etnisk opphav ble bekreftet ved hjelp av *PLINK 1.9*. Det ble utført imputasjon for europeiske og sør-asiatiske prøver ved hjelp av *1000G* referanse panel. Imputasjonen ble utført i *IMPUTE* (versjon 2.3.2)(47).

Fra tidligere av er de samme datainnsamlingene brukt i en rekke studier for å se på hvordan ulike faktorer påvirker mor og barn. Herunder har det blant annet blitt sett på hvordan fysisk aktivitet, insulinresistens, lipider, vektøkning, etnisitet, sosioøkonomiske faktorer, matinntak hos mor, hypertensjon, epigenetikk og vitamininntak kan påvirke mor, barn og svangerskap(48).

Vi vil bruke materialet fra *STORK-G* for å undersøke om det er høyere forekomst av enkelte kjente komplikasjoner ved svangerskapsdiabetes hos

personer som har bestemte genetiske varianter tidligere assosiert med svangerskapsdiabetes og T2DM (1,46).

3.7 GENetics of Diabetes In Pregnancy GWAS (SH og MT)

GWASen som er brukt til å beregne vår genetisk risiko score (GRS) er den store metaanalysen utført av *GENetics of Diabetes In Pregnancy (GENDiP)*, og er den samme studien som tidligere har blitt referert til av *Pervjakova og kollegaer* (1). Metaanalysen hadde som formål å gi bedre kunnskap om de molekylære og etiologiske faktorene som ligger bak utviklingen av svangerskapsdiabetes, samt undersøke muligheten for et patofysiologisk overlapp med T2DM. Totalt ble 5485 kvinner med svangerskapsdiabetes og 347856 kontroller inkludert i metaanalysen. Det er de samme lociene som ble funnet signifikante for svangerskapsdiabetes i denne studien som er brukt som utgangspunkt for vår egen oppgave(1).

4 Metode (MT og SH)

4.1 Litterære forberedelser (MT)

I forbindelse med den aktuelle problemstillingen har det blitt undersøkt hvilke data fra *STORK-G*-studien som alt har blitt brukt. Det ble først laget en rask oversikt over overskriftene på publikasjoner basert på data fra *STORK-G* (sist redigert februar 2018)(48). Deretter ble relevante artikler lest gjennom for å sjekke at problemstillingen vår ikke allerede var besvart, samt for å skaffe en oversikt over hvilke funn som allerede var gjort med datainnsamlingen, og om disse funnene eventuelt kunne være med på å enten styrke eller svekke interessen i vår problemstilling. Det har også blitt gjennomført et generelt søk etter *STORK-G* (All Text) på *Cochrane Library* i et forsøk på å utelukke nyere studier.

Samtidig har vi også sjekket om det tidligere har blitt utført studier som omhandler de samme genene, svangerskapsdiabetes og de aktuelle komplikasjonene. Vi utførte søkene ved å først sette opp problemstillingen som et PICO-spørsmål for å danne oss en oversikt over aktuelle søkeord. Medisinske synonyme termer ble søkt opp i *freethesaurus.com* og/eller *MeSH* (49). Søkeordene ble deretter brukt for å sette opp følgende søk som ble utført på *PubMed* og på *Cochrane Library*;

((gestational hypertension OR hypertension OR high blood pressure) OR (Caesarean section* OR caesarian OR cesarean OR caesarean OR c-section OR surgical birth OR surgical delivery) OR (Intrauterine fetal demise OR fetal demise OR stillbirth OR fetal death OR dead-born OR fetal loss) OR (weight gain OR maternal weight gain) OR (Preeclampsia OR eclampsia OR pre-eclampsia OR toxemia of pregnancy)) AND (MTNR1B OR TCF7L2 OR CDKAL1 OR CDKN2A-CDKN2B OR HKDC1 OR mtnr1b OR tcf7l2 OR cdkal1 OR cdkn2a-cdkn2b OR hkdc1) AND (pregnan* OR gestation OR gravidity OR gestational diabetes)

Og

((gestational hypertension OR hypertension OR high blood pressure) OR (Caesarean section* OR caesarian OR cesarean OR caesarean OR c-section OR surgical birth OR surgical delivery) OR (Intrauterine fetal demise OR fetal demise OR stillbirth OR fetal death OR dead-born OR fetal loss) OR (weight gain OR maternal weight gain) OR (Preeclampsia OR eclampsia OR pre-eclampsia OR toxemia of pregnancy)) AND (MTNR1B OR TCF7L2 OR CDKAL1 OR CDKN2A-CDKN2B OR HKDC1 OR mtnr1b OR tcf7l2 OR cdkal1 OR cdkn2a-cdkn2b OR hkdc1)

Det ble i tillegg til dette satt opp mer utfyllende søk for hvert enkelt av genene opp mot de aktuelle komplikasjonene for å utelukke allerede gjennomførte korrelasjonsanalyser. Samtidig ble disse også brukt for å uthente videre materiale til oppgaven vår. Disse søkene ble utført på *PubMed*. Artikler ansett relevante for vår oppgave er videre referert til under 3.5.2 *Svangerskapsdiabetes og genetikk*.

4.2 Data og populasjon (SH)

GRS ble beregnet fra genetiske data fra en stor metaanalyse av GWAS-studier(1) som gjennomgått grundigere innledningsvis. Metaanalysen inkluderte 5485 kvinner med svangerskapsdiabetes og 347 856 friske kvinner med bredt dekke av avstamning. *Pervjakova og kollegaer* identifiserte fem loci som var assosiert med svangerskapsdiabetes på GWAS signifikant nivå ($p < 5 \times 10^{-8}$), som ble brukt til å lage en GRS(1).

Risikoscoren ble beregnet for 312 europeiske kvinner som deltok i *STORK-G* studien og ble genetisk kartlagt (Se 3.6 *STORK-G studien*).

Undersøkelsen ble gjennomført i tidsrommet 2008-2010. *STORK-G* og studiens metode ble beskrevet mer inngående innledningsvis. Europeiske kvinner utgjorde den største etniske gruppen i studien, som er årsaker til at vi valgte å undersøke denne.

4.3 GRS (SH)

GRSen ble basert på genotypen for hver av de fem SNPene som er omtalt tidligere, der 0 risikoalleler ga en score på 0, 1 risikoallel ga score 1 og 2 risikoalleler ga score 2. For hver SNP fikk hvert individ altså en score mellom 0 og 2. Scoren for alle de fem allelene ble summert, og dette ga en GRS verdi mellom 0 og 10. Dette er en uvektet risikoscore som ikke har noe estimat på effekten av de ulike genotypene, og alle loci tillegges like stor vekt. For å kunne analysere GRS som en dikotomisk variabel ble

kvinnene også delt inn etter om de hadde «høy GRS» (>5) eller «lav GRS» (≤ 5). Fordelingen av GRS hos kvinnene kan sees i tabell 3.

4.4 Statistiske analyser (SH)

Dataene ble analysert i programmet *Rstudio* versjon 4.2.3, med pakkene *Tidyverse*, *Haven*, *Jtools*, *PscI*, og *Knitr*.

GRS ble sett på både som kontinuerlig og som dikotomisk variabel.

Først ble GRS analysert som en kontinuerlig variabel, og det ble utført multiple lineære regresjonsanalyser på de kontinuerlige utfallene. For å undersøke sammenhengen med blodtrykk, så vi på to ulike mål på dette hver for seg, mean arterial pressure (MAP) og systolisk blodtrykk.

Blodtrykksmålingene ble gjort i uke 28 ± 2 , og verdien er gjennomsnittet av resultatet av to målinger. Kroppsmasseindeks (KMI) ved tidspunktet for målingen lagt inn som kovariat fordi dette kan påvirke blodtrykket.

Vektoppgang i svangerskapet ble undersøkt ved å se på differansen mellom vekten som ble målt i uke 28 ± 2 , og vekten kvinnene oppga å ha hatt før graviditeten.

Deretter ble kvinnene delt inn etter høy GRS (>5) og lav GRS (≤ 5) for å kunne se på GRS som en dikotomisk variabel. Sammenhengen mellom GRS og utfallene ble så analysert på samme måte som beskrevet over. I tillegg ble det laget spredningsdiagrammer for å visualisere sammenhengen mellom GRS og de kontinuerlige variablene.

Logistisk regresjonsanalyse ble brukt for å undersøke de kategoriske variablene. Også her analyserte vi både med GRS som kontinuerlig og dikotomisk variabel. Hypertensive komplikasjoner ble undersøkt under ett og inkluderer både hypertensjon uten preeklampsi og med preeklampsi. Dette ble gjort på grunn av et lavt antall observerte tilfeller av preeklampsi. Hypertensive komplikasjoner ble derfor slått sammen for å gi høyere

statistisk styrke, og analysert med KMI ved uke 28±2 uker som kovariat. Keisersnitt ble analysert med mors alder som kovariat. For svangerskapsdiabetes brukte vi både *WHO* sin definisjon og *IADPSG* sin definisjon, med pregravid KMI som kovariat. Deretter ble odds ratio og tilhørende 95% konfidensintervall for hver av variablene i alle regresjonsanalysene.

I utgangpunktet ønsket vi også å se på utfallet dødfødsel, men da dette bare forekom to ganger blant de genotypede kvinnene var det ikke mulig å undersøke dette.

4.5 Etikk (MT)

STORK-G studien, inkludert genetisk og epigenetisk data er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (ref nummer 2015/1035). Det er innhentet skriftlig informert samtykke fra alle deltagere før alle studierelaterte undersøkelser.

Data innhentet i forbindelse med *Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes*, beskrives også å være godkjent av relevante institusjonelle komiteer og utført etter *Declaration of Helsinki*. Alle deltagere skal ha gitt skriftlig samtykke (1).

5 Resultater (SH)

5.1 Beskrivende statistikk *STORK-G* (SH)

Tabell 3 inneholder en enkel oversikt over enkelte relevante egenskaper hos populasjonen som ble undersøkt. Vi fant at gjennomsnittlig GRS-verdi var 6.6. Laveste GRS-verdi var 2, og høyeste var 10. Gjennomsnittlig systolisk blodtrykk var 106.7, og for mean arterial pressure (MAP) var det 81.1. Kvinnene gikk i gjennomsnitt opp 8.9 kg frem til uke 28±2.

Gjennomsnittlig KMI i uke 28±2 var 27.8. Det var 59 kvinner (19%) som tok keisersnitt, og 24 kvinner (8%) opplevde en form for hypertensiv komplikasjon. 77 kvinner (25%) hadde svangerskapsdiabetes etter *IADPSG*-kriteriene, mens tallet kun var 37 (12%) etter *WHO*-kriteriene.

	Gjennomsnitt	SD	Min	Maks	n (%)
Alder (år)	30.7	4.5	20	42.2	
Høyde (cm)	167.3	5.7	150	181	
Pregravid KMI	24.7	5	15	49.2	
Pregravid vekt (kg)	69.1	14.4	42	139	
GRS	6.6	1.4	2	10	
KMI uke 28±2	27.8	4.8	17.8	51.3	
Systolisk blodtrykk (mmHg)	106.7	9.7			
Mean arterial pressure (mmHg)	81.1	7.4			
Vektoppgang (kg)	8.9	4.7	-4.9	21.2	
Keisersnitt					59 (19%)
Hypertensiv komplikasjon					24 (8%)
Svangerskapsdiabetes etter <i>IADPSG</i> -kriterier					77 (25%)
Svangerskapsdiabetes etter <i>WHO</i> 1999-kriterier					37 (12%)

Tabell 3: Oversikt over viktige karakteristikk ved populasjonen. Forkortelser: SD – standardavvik. KMI – Kroppsmasseindeks. GRS – genetisk risikoscore.

5.2 Analyse av GRS og kontinuerlige utfall (SH)

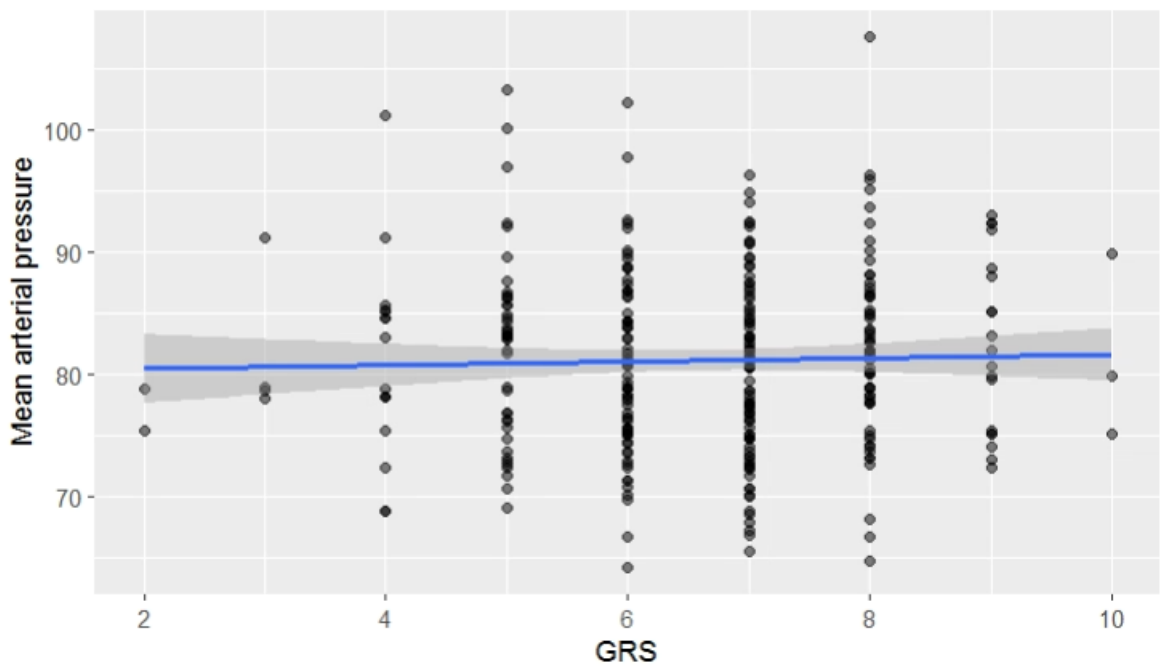
Først ble regresjonsanalysene utført med GRS som kontinuerlig variabel, og deretter dikotomisk etter at kvinnene hadde blitt kategorisert etter om de hadde «høy» eller «lav» GRS. De som hadde GRS verdi >5 havnet i kategorien «høy», mens de med $GRS \leq 5$ havnet i kategorien «lav».

5.2.1 Lineær regresjonsanalyse for MAP (SH)

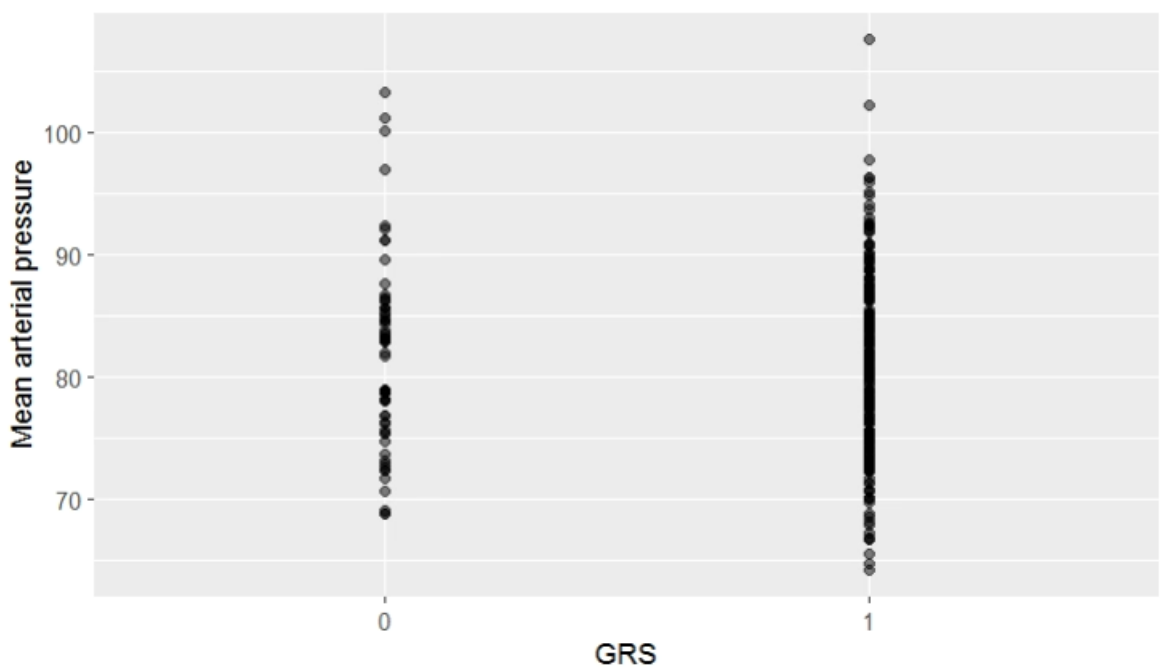
Lineær regresjonsanalyse ble utført for å forsøke å forklare variasjonen i mean arterial pressure (MAP) basert på GRS og KMI. Modellen forklarte 13% ($R^2 = 0.13$) av variasjonen i MAP. Vi fant at KMI hadde en positiv effekt på blodtrykk ($b = 0.57$, $SE = 0.08$, $p = 2.39 \times 10^{-11}$, [95% KI = 0.41, 0.73]). GRS hadde ikke signifikant innvirkning ($b = 0.19$, $SE = 0.28$, $p = 0.50$, [95% KI = -0.36, 0.73]).

Deretter ble GRS behandlet som en dikotomisk variabel. R^2 var 0.13 også her, og effekten av kovariaten KMI var signifikant ($b = 0.57$, $SE = 0.08$, $p = 2.21 \times 10^{-11}$, [95% KI = 0.41, 0.73]). Høy GRS ga her resultat i negativ retning. Effekten var heller ikke signifikant ($b = -0.97$, $SE = 0.96$, $p = 0.31$, [95% KI = -2.86, 0.91]), og konfidensintervallene for analysen med kontinuerlig og dikotomisk GRS overlapper.

Spredningsdiagrammene i figur 1 og 2 illustrerer også at det ikke sees noen tydelig sammenheng mellom GRS og MAP, ved at vi ikke ser noen forskjell i fordeling av prikkene GRS.



Figur 1: Figuren viser mean arterial pressure plottet mot GRS-score mellom 0 og 10. GRS – genetisk risiko score.



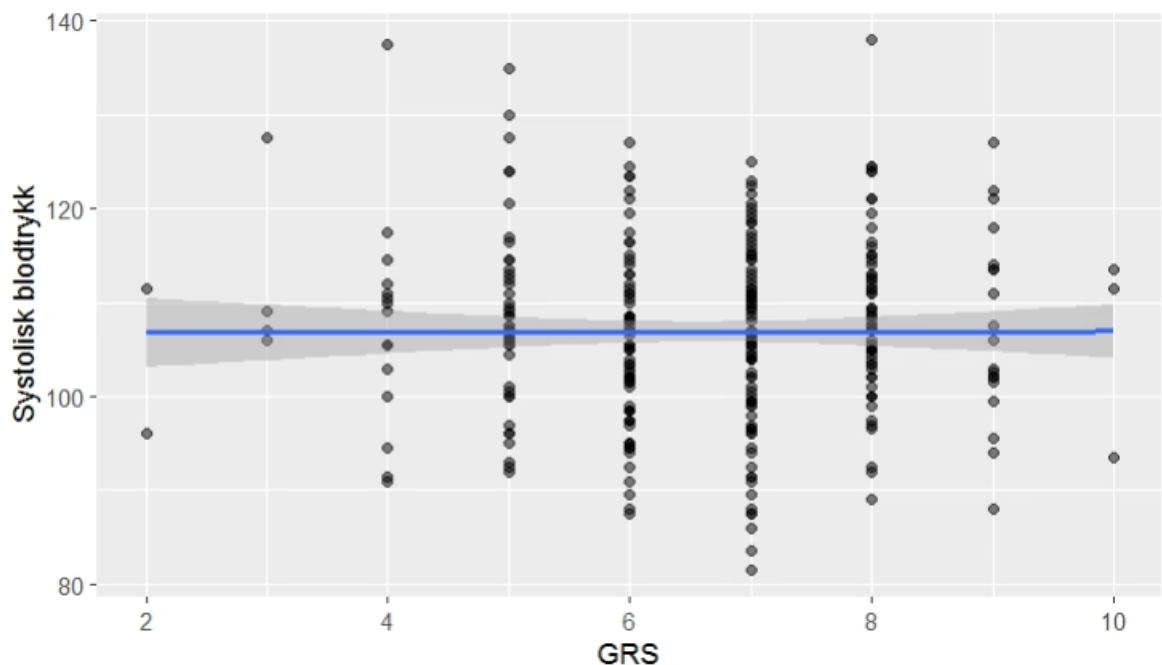
Figur 2: Figuren viser mean arterial pressure plottet mot GRS, som er enten høy (her «1») eller lav (her «0»). GRS – genetisk risiko score.

5.2.2 Lineær regresjonsanalyse for systolisk blodtrykk (SH)

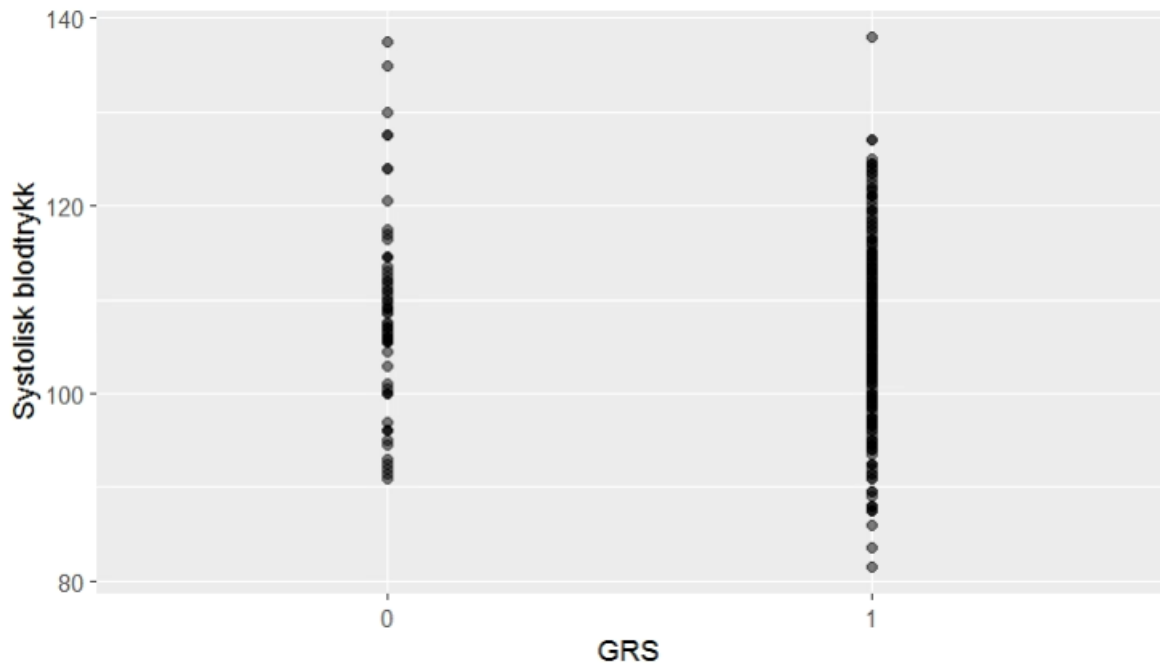
Liknende resultater ble sett for systolisk blodtrykk, som også først ble sett på som kontinuerlig og deretter dikotomisk variabel. Modellen forklarte 12% ($R^2 = 0.12$) av variasjonen i systolisk blodtrykk, og også her var effekten av variabelen KMI positiv og signifikant ($b = 0.73$, $SE = 0.11$, $p = 8.11 \times 10^{-11}$, [95% KI = 0.51, 0.94]). Kontinuerlig GRS hadde ikke signifikant effekt, ($b = 0.07$, $SE = 0.27$, $p = 0.85$, [95% KI = -0.64, 0.79]).

Med GRS som dikotomisk variabel var effekten av KMI også positiv ($b = 0.73$, $SE = 0.11$, $p = 5.7 \times 10^{-11}$, [95% KI = 0.52, 0.94]). Høy GRS ga her negativ effekt, men denne var ikke signifikant ($b = -2.08$, $SE = 1.26$, $p = 0.10$, [95% KI = -4.55, 0.40]). R^2 var lik som over, 0.13.

Spredningsdiagrammene i figur 3 og 4 illustrerer også den manglende sammenhengen.



Figur 3: Figuren viser systolisk blodtrykk plottet mot GRS-score mellom 0 og 10. GRS – genetisk risiko score.



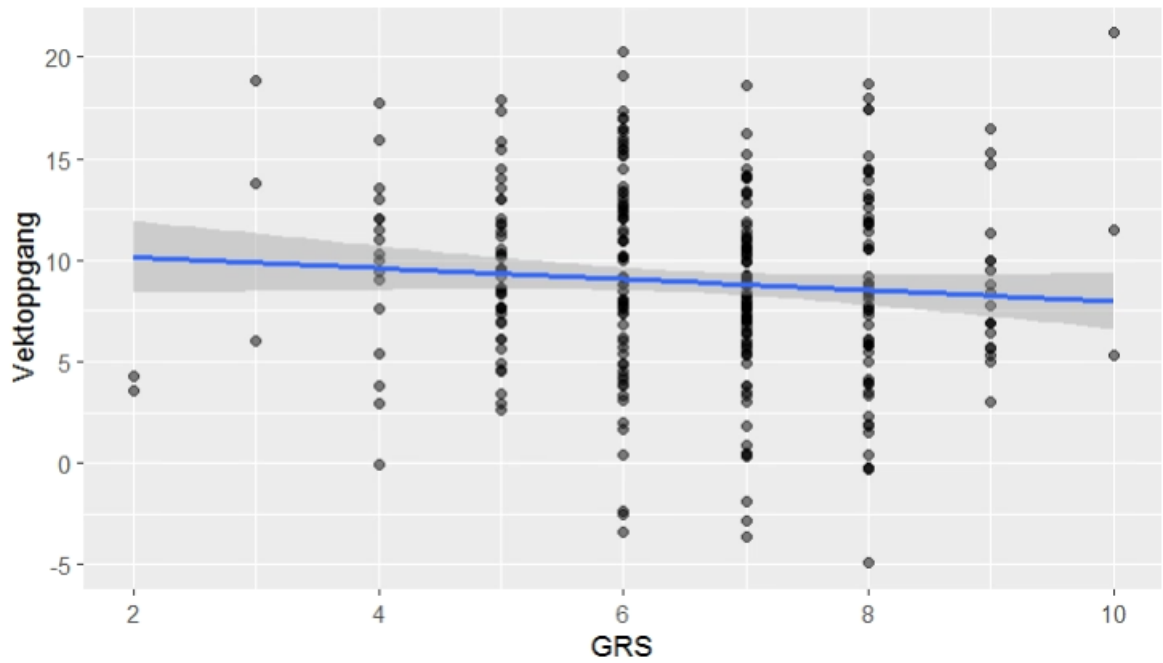
Figur 4: Figuren viser systolisk blodtrykk plottet mot dikotomisk GRS. Høy GRS er «1», og lav GRS er «0». GRS – genetisk risiko score.

5.2.3. Lineær regresjonsanalyse for vektoppgang i svangerskapet (SH)

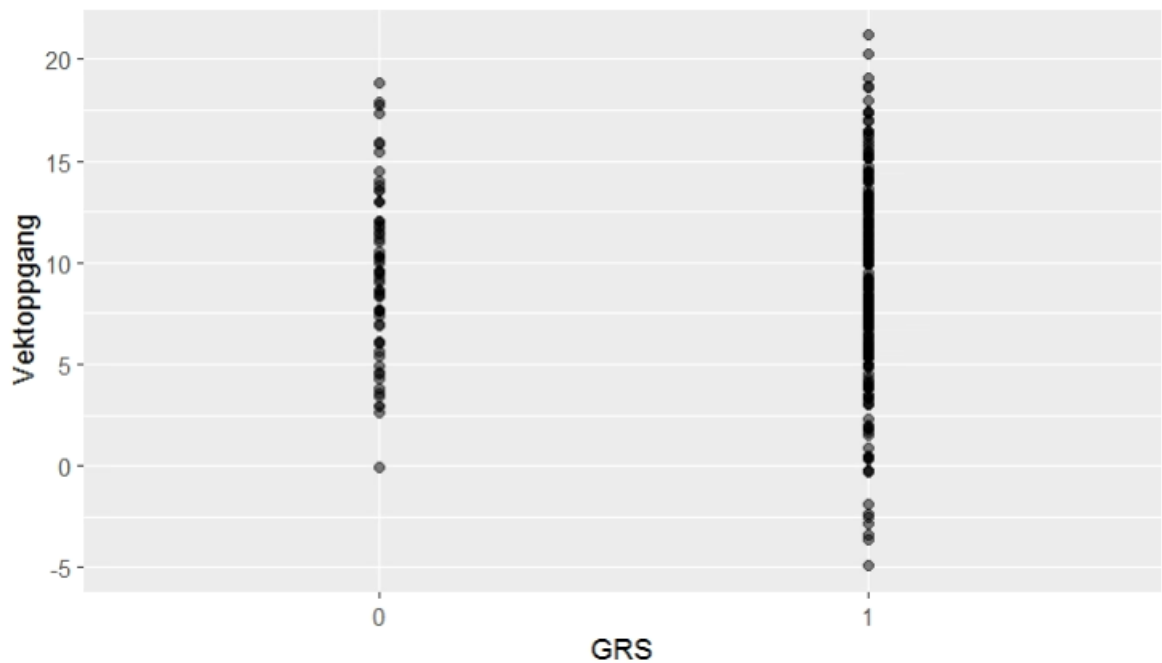
Modellen med kontinuerlig GRS og pregravid KMI kunne forklare 9% av vektoppgang i svangerskapet ($R^2 = 0.09$) av variasjonen. Heller ikke her hadde GRS signifikant assosiasjon ($b = -0.27$, $SE = 0.18$, $p = 0.14$, [95% KI = -0.63, 0.08]), men gikk altså i retning av at høyere GRS ga lavere vektoppgang. Kovariaten pregravid KMI hadde signifikant negativ effekt ($b = -0.28$, $SE = 0.05$, $p = 1.25 \times 10^{-7}$, [95% KI = -0.38, -0.18]) på vektoppgang. Det vil si at de som hadde en høyere KMI før graviditeten gikk mindre opp i vekt sammenliknet med de med lavere KMI.

Da GRS ble sett på som en dikotomisk variabel, var $R^2 = 0.08$. Pregravid KMI ga negativ effekt ($b = -0.28$, $SE = 0.05$, $p = 1.64 \times 10^{-7}$, [95% KI = -0.38, -0.17]). Høy GRS tenderte også her mot å gi lavere vektoppgang ($b = -0.64$, $SE = 0.62$, $p = 0.31$, [95% KI = -1.87, 0.59]), selv om assosiasjonen ikke var signifikant. Dette passer med resultatene over, der økende GRS ga lavere vektoppgang.

Spredningsdiagram i figur 5 og 6 illustrerer resultatene.



Figur 5: Figuren viser vekttoppgang plottet mot GRS score mellom 0 og 10. GRS – genetisk risiko score.



Figur 6: Figuren viser vekttoppgang plottet mot dikotomisk GRS. Høy GRS er «1», og lav GRS er «0». GRS – genetisk risiko score.

5.2.4 Oppsummering av analyser av kontinuerlige variabler (SH)

Analysene har alle en relativt høy R^2 verdi rundt 0.1, tatt i betraktning at det kun er 5 SNPer som er brukt til å forklare variasjonen i variabelen de ser på. På den andre siden er ikke variabelen GRS signifikant assosiert med utfallene i noen av analysene. Spredningsdiagram i figur 1-6 illustrerer også at det ikke kunne sees noen tydelig sammenheng mellom GRS og disse utfallene, da det ikke er noen tydelig forskjell i fordeling av punktene etter GRS.

5.3 Analyse av GRS og kategoriske variabler (SH)

Logistisk regresjonsanalyse ble utført for å analysere GRS og de kategoriske variablene keisersnitt, hypertensive komplikasjoner og svangerskapsdiabetes etter *IADPSG*- og *WHO*-kriteriene.

Når GRS er en kontinuerlig variabel beskriver odds ratio (OR) økning i risiko for hver enhet GRS øker med. Når OR er større enn 1, vil det si at risikoen øker når GRS øker. Der GRS er analysert som en dikotomisk variabel beskriver odds ratio effekten av å ha høy GRS. En høy OR tyder altså på at høy GRS gir økt risiko. Resultatene er oppgitt som OR med 95% KI. Der 95% KI inneholder verdien 1 er resultatene ikke signifikante.

Analysen av hypertensive komplikasjoner med kontinuerlig GRS ga ikke signifikant resultat, med en OR på 1.21 [95% KI = 0.87, 1.70].

Variabelen KMI i uke 28±2 hadde signifikant positiv effekt, med OR på 1.16 [95% KI = 1.08, 1.25]. I analysen med dikotomisk GRS ga høy GRS en OR på 1.38 [95% KI = 0.50, 5.02], og KMI i uke 28±2 ga en OR på 1.15 [95% KI = 1.07, 1.24]. I begge analysene hadde GRS positiv, men ikke signifikant effekt. KMI hadde signifikant positiv effekt i begge analysene.

For keisersnitt ga kontinuerlig GRS ikke signifikant positiv effekt, med OR på 1.12 [95% KI = 0.91, 1.39]. Alder hadde en signifikant positiv effekt, med OR 1.07 [95% KI = 1.01, 1.15]. I analysen med dikotomisk GRS var effekten av høy GRS heller ikke signifikant, med OR på 1.95 [95% KI = 0.92, 4.70]. Kovariaten alder ga også her signifikant positiv effekt med OR 1.08 [95% KI = 1.01, 1.15].

I analysene av svangerskapsdiabetes etter WHO1999 definisjonen med kontinuerlig GRS, var effekten av GRS ikke signifikant med OR 1.02 [95% KI = 0.79, 1.32]. Variabelen pregravid KMI hadde signifikant positiv effekt med en OR på 1.08 [95% KI = 1.02, 1.15]. Med dikotomisk GRS ga høy GRS en OR på 1.09 [95% KI = 0.41, 2.26]. Variabelen KMI ga samme OR og KI som i analysen med kontinuerlig GRS.

Analysene for svangerskapsdiabetes etter IADPSG kriteriene viste samme tendenser som ved bruk av WHO1999 kriteriene. GRS var ikke signifikant som kontinuerlig variabel (OR = 1.04 [95% KI = 0.86, 1.26], eller dikotomisk (OR på 1.03 [95% KI = 0.52, 1.90]). For kovariaten pregravid KMI var effekten positiv i begge analysene, med identisk OR og KI, som var 1.08 [95% KI = 1.04, 1.15].

Oversikt over odds ratio og tilhørende konfidensintervall for alle variablene i alle analysene finnes i tabell 4 og 5.

Utfall	Variabel	OR	95% KI
Hypertensiv komplikasjon	Kontinuerlig GRS	1.21	[0.87, 1.70]
	KMI uke 28±2	1.16	[1.08, 1.25]
Keisersnitt	Kontinuerlig GRS	1.12	[0.91, 1.39]
	Alder	1.07	[1.01, 1.15]
Svangerskapsdiabetes etter WHO1999	Kontinuerlig GRS	1.02	[0.79, 1.32]
	Pregravid KMI	1.08	[1.02, 1.15]
Svangerskapsdiabetes etter IADPSG	Kontinuerlig GRS	1.04	[0.86, 1.26]
	Pregravid KMI	1.08	[1.04, 1.15]

Tabell 4: Oversikt over resultater av logistisk regresjonsanalyse med kontinuerlig GRS. GRS – genetisk risiko score, OR – odds ratio, KI – konfidensintervall, KMI – kroppsmasseindeks.

Utfall	Variabel	OR	95%KI
Hypertensiv komplikasjon	Dikotomisk GRS	1.38	[0.50, 5.02]
	KMI uke 28±2	1.15	[1.07, 1.24]
Keisersnitt	Dikotomisk GRS	1.95	[0.92, 4.70]
	Alder	1.08	[1.01, 1.15]
Svangerskapsdiabetes etter WHO1999	Dikotomisk GRS	1.09	[0.41, 2.26]
	Pregravid KMI	1.08	[1.02, 1.15]
Svangerskapsdiabetes etter IADPSG	Dikotomisk GRS	1.03	[0.52, 1.90]
	Pregravid KMI	1.08	[1.04, 1.15]

Tabell 5: Oversikt over resultater av logistisk regresjonsanalyse med dikotomisk GRS. GRS – genetisk risiko score, OR – odds ratio, KI – konfidensintervall, KMI – kroppsmasseindeks.

6 Diskusjon (SH)

I denne oppgaven har vi gitt en grundig beskrivelse av den eksisterende kunnskapen om de genetiske faktorene som bidrar til utviklingen av svangerskapsdiabetes og svangerskapskomplikasjonene hypertensjon og preeklampsi, keisersnitt og vektoppgang i svangerskapet. Kjente genetiske varianter tilknyttet dette har blitt beskrevet, og deres funksjoner har blitt grundig gjennomgått sammen med hypotesene om hva som er årsaken til tilknytningen til svangerskapsdiabetes. Videre har patofysiologien bak svangerskapsdiabetes blitt forklart kort, og kjente risikofaktorer har blitt gjort rede for. I tillegg har forekomster både nasjonalt og internasjonalt, samt variasjoner mellom etniske grupper blitt beskrevet innledningsvis.

Analysene som har blitt gjennomført har undersøkt assosiasjonen mellom GRS og de nevnte svangerskapskomplikasjonene, i tillegg til svangerskapsdiabetes etter både *IADPSG* kriteriene og *WHO* kriteriene. Resultatene av regresjonsanalysene viste jevnt over at effekten av variabelen GRS ikke var signifikant hverken når den ble behandlet som en kontinuerlig eller dikotomisk variabel. Vi fant ingen signifikante assosiasjoner med GRS i våre analyser.

I analysene av mean arterial pressure ga GRS som kontinuerlig variabel et effektestimert på 0.19 mmHg [95% KI = -0.36, 0.73] per enhet økning i GRSen, mens høy GRS ga et effektestimert på -0.97 mmHg [95% KI = -2.86, 0.91] for de med høy GRS. Størrelsen på effektestimertene er altså liten, og med motsatt fortegn, men med overlappende konfidensintervall. Vi kan derfor ikke si noe om denne forskjellen er reell. I analysen av kontinuerlig GRS og systolisk blodtrykk fikk vi effektestimert på 0.07 mmHg økning for hver økning i GRS [95% KI = -0.64, 0.79]. I analysen med dikotomisk GRS ga høy GRS et effektestimert på -2.08 mmHg [95% KI = -4.55, 0.40]. Det er sterkt overlappende konfidensintervaller mellom analysene med kontinuerlig og dikotomisk GRS, som gjør at det kan være helt tilfeldig at effektestimertene havner hver sin side av 0. Analysene av MAP og

systolisk blodtrykk er heller ikke helt uavhengige, da systolisk blodtrykk påvirker MAP-verdien, og disse er hentet fra samme måling. Dermed kan den store usikkerheten ha påvirket begge disse analysene på samme måte. I begge analysene for vektoppgang ga høy GRS lavere vektoppgang, som er motsatt retning av hva man kanskje intuitivt skulle forvente. Også her er imidlertid effektene ikke signifikante, med effektestimater på -0.27 kg per økning i GRS [95% KI = -0.63, 0.08] for kontinuerlig GRS og -0.64 [95% KI = -1.87, 0.59] for høy GRS. Vi kan derfor ikke konkludere med at høyere GRS virkelig gir lavere vektoppgang i svangerskapet.

For de kategoriske variablene var resultatene for GRS heller ikke signifikante. Hypertensive komplikasjoner var ikke signifikant assosiert med hverken kontinuerlig GRS (OR = 1.21 [95% KI = 0.87, 1.70]), eller dikotomisk GRS (OR = 1.38 [95% KI = 0.50, 5.02]). For keisersnitt ga kontinuerlig GRS en OR på 1.12 [95% KI = 0.91, 1.39], og dikotomisk GRS ga OR på 1.95 [95% KI = 0.92, 4.70]. OR for svangerskapsdiabetes etter WHO1999 definisjonen var ikke signifikant økt med kontinuerlig GRS (OR = 1.02 [95% KI = 0.79, 1.32]), eller dikotomisk GRS (OR = 1.09 [95% KI = 0.41, 2.26]). For svangerskapsdiabetes etter IADPSG kriteriene ga heller ikke hverken kontinuerlig GRS (OR = 1.04 [95% KI = 0.86, 1.26]) eller dikotomisk GRS (OR = 1.03 [95% KI = 0.52, 1.90]) signifikante resultater. Enkelte av konfidensintervallene er også brede, som indikerer at de er stor usikkerhet knyttet til OR-estimatet.

Det lyktes altså ikke å finne noen assosiasjon mellom den genetiske risikoscoren og svangerskapskomplikasjonene eller svangerskapsdiabetes. Dette til tross for at assosiasjonen som har blitt vist tidligere mellom de ulike SNPene og svangerskapsdiabetes er sterk. Dette kan blant annet skyldes at det var for et for lavt antall kvinner i studiepopulasjonen som hadde svangerskapsdiabetes (n = 37 etter WHO-kriteriene, og n = 77 etter IADPSG kriteriene). Det kan derfor ikke utelukkes at de kan finnes en assosiasjon mellom noen av disse

SNPene og utfallene vi har sett på, og det er fremdeles en mulighet det er verdt å undersøke videre i fremtiden.

Kvaliteten på arbeidet som er utført i *STORK-G* studien er en styrke ved oppgaven. For enkelte av utfallene var det imidlertid få observasjoner, som blant annet gjorde at det ikke var mulig å undersøke dødfødsel ($n = 2$) som var et av utfallene vi i utgangspunktet ønsket å se på. Utfallet preeklampsi hadde også svært få observasjoner ($n = 8$), noe som gjorde at vi så det som mer hensiktsmessig å undersøke alle hypertensive komplikasjoner under ett, inkludert hypertensjon uten preeklampsi. Dermed kunne det vært interessant å undersøke med et større datagrunnlag. Det relativt lave antallet observasjoner kan tenkes også å ha påvirket de øvrige utfallene, og er en feilkilde som kunne vært unngått med et større datasett.

Styrken på assosiasjonen mellom de fem SNPene og svangerskapsdiabetes er en annen styrke ved oppgaven. De fem SNPene viste genome-wide signifikansnivå i metaanalysen av *Pervjakova og kollegaer*(1), og har funksjoner relatert til reguleringen av glukosemetabolisme i kroppen. Det er altså både sannsynliggjort gjennom statistiske analyser, og kjennskap til genenes roller i fysiologiske prosesser i kroppen at denne assosiasjonen er reell. En studie som ble publisert underveis i arbeidet med denne oppgaven, gjenskapte funnet av assosiasjon for fire av de fem SNPene som ble brukt i denne oppgaven, og identifiserte i tillegg hele 9 nye loci (15). Dette var en ny GWAS studie, som inkluderte 12 332 kvinner med svangerskapsdiabetes. GWAS studien denne oppgaven er bygget på inkluderte på sin side 5485 kvinner med svangerskapsdiabetes, og var dermed en del mindre. Å inkludere disse SNPene ville kanskje ha bidratt til å gi en bedre GRS.

6.1 Konklusjon

Våre analyser ga ingen nye funn av signifikante sammenhenger mellom vår GRS og blodtrykk, vekttoppgang i svangerskapet, hypertensive komplikasjoner eller keisersnitt. Både størrelsen på datasettet som ble brukt i analysene, og måten GRS ble beregnet er faktorer som kan ha bidratt til dette. For å kunne lage bedre modeller i analysene ville det vært gunstig med et større datasett for å kunne si mer om utfallene med lavest forekomst, og øke den statistiske styrken på alle resultatene. I tillegg hadde det vært hensiktsmessig å forbedre GRS-en ved å også legge inn flere genetiske varianter som nylig har blitt assosiert med svangerskapsdiabetes. Et effektestimater for risikovarianten av hver SNP kunne kanskje ha forbedret GRS ytterligere. Samlet sett ville dette kanskje gitt en større sjanse til å avdekke eventuelle sammenhenger som ikke ble funnet i våre analyser. I tillegg ble denne analysen utført kun på kvinner av europeisk etnisitet, og det ville være interessant å undersøke forskjeller og likheter med andre etniske grupper. Selv om vi ikke lyktes i å avdekke noen sammenheng mellom GRS og blodtrykk, vekttoppgang i svangerskapet, hypertensive komplikasjoner eller keisersnitt, er den genetiske komponenten i disse utfallene en interessant problemstilling, som det hadde vært spennende å undersøke videre med de forbedringene vi har pekt på.

7 Litteraturhenvisninger

1. Pervjakova N, Moen GH, Borges MC, Ferreira T, Cook JP, Allard C, mfl. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 1. oktober 2022;31(19):3377–91.
2. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, mfl. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract [Internett].* 1. januar 2022 [sitert 11. desember 2023];183. Tilgjengelig på: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00409-5/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00409-5/fulltext)
3. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care.* 1. juli 2007;30(Supplement_2):S141–6.
4. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational Diabetes Mellitus: Influence of Race on Disease Prevalence and Perinatal Outcome in a U.S. Population. *Diabetes.* 1. desember 1991;40(Supplement_2):25–9.
5. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T, mfl. Trends and Racial/Ethnic Disparities in Gestational Diabetes Among Pregnant Women in New York City, 1990–2001. *Am J Public Health.* september 2005;95(9):1536–9.
6. Kjerpeseth LJ, Hjellvik V, Gulseth HL, Karlstad Ø, Lopez-Doriga Ruiz P, Wensaas KA, mfl. Prevalence and treatment of gestational diabetes in Norway 2010–2020. *Diabetes Res Clin Pract.* 1. januar 2024;207:111025.
7. Folkehelseinstituttet [Internett]. 2019 [sitert 18. januar 2024]. Effekten av å screene alle gravide sammenlignet med å screene gravide med risikofaktorer for å avdekke svangerskapsdiabetes. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/publ/2019/effekten-av-a-screene-alle-gravide-sammenlignet-med-a-screene-gravide-med-r/>
8. Folkehelseinstituttet, Medisinsk fødselsregister. F7d: Diabetes hos mor [Internett]. [sitert 18. januar 2024]. Tilgjengelig på: https://statistikkbank.fhi.no/mfr/index.jsp?headers=fodselstidspunkt_aar&headers=virtual&virtualsubset=adiabetes_mellitus_1_value+-+p_tdiabetes_mellitus_value&v=2&stubs=mors_bosted_fylke&measure=common&fodselstidspunkt_aarsubset=2022&measuretype=4&study=http%3A%2F%2F10.0.3.47%3A80%2Fobj%2FfStudy%2Ff7d.i1d.diabetes.mor&cube=http%3A%2F%2Fstatistikkbank.fhi.no%3A80%2Fobj%2FfCube%2Ff7d.i1d.diabetes.mor_C1&mors_bosted_fylkesubset=0000%2C01+-+14&mode=cube&top=yes
9. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes.* 25. juli 2015;6(8):1065–72.
10. Dall TM, Yang W, Gillespie K, Mocarski M, Byrne E, Cintina I, mfl. The Economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2017: Diagnosed and Undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, and Prediabetes. *Diabetes Care.* september 2019;42(9):1661–8.
11. Amiri FN, Faramarzi M, Bakhtiari A, Omidvar S. Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Am J Lifestyle Med.* 9. august 2018;15(2):184–90.
12. nhs.uk [Internett]. 2017 [sitert 4. januar 2024]. Gestational diabetes. Tilgjengelig på: <https://www.nhs.uk/conditions/gestational-diabetes/>
13. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 18. januar 2022;43(5):763–93.

14. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RCW, Wang CC. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep.* 29. juli 2016;6:30539.
15. Elliott A, Walters RK, Pirinen M, Kurki M, Junna N, Goldstein JI, mfl. Distinct and shared genetic architectures of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Nat Genet.* 5. januar 2024;1–6.
16. Changalidis AI, Maksiutenko EM, Barbitoff YA, Tkachenko AA, Vashukova ES, Pachuliia OV, mfl. Aggregation of Genome-Wide Association Data from FinnGen and UK Biobank Replicates Multiple Risk Loci for Pregnancy Complications. *Genes.* 30. november 2022;13(12):2255.
17. NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok [Internett]. 2023 [sitert 12. desember 2023]. Svangerskapsdiabetes og diabetes i svangerskap - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok. Tilgjengelig på: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/obstetrikk/tilstander-og-sykdommer/risikofaktorer-i-svangerskapet/diabetes-i-svangerskap/>
18. Helsebiblioteket [Internett]. [sitert 12. desember 2023]. Svangerskapsdiabetes. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/pasientinformasjon/svangerskapsdiabetes>
19. Helsedirektoratet [Internett]. [sitert 12. desember 2023]. Diagnostikk og tiltak for å finne uoppdaget diabetes og svangerskapsdiabetes. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes/diagnostikk-og-tiltak-for-a-finne-uoppdaget-diabetes-og-svangerskapsdiabetes>
20. Honigberg MC, Truong B, Khan RR, Xiao B, Bhatta L, Vy HMT, mfl. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med.* juni 2023;29(6):1540–9.
21. Lin Z, Wang Y, Zhang B, Jin Z. Association of type 2 diabetes susceptible genes GCKR, SLC30A8, and FTO polymorphisms with gestational diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Endocrine.* oktober 2018;62(1):34–45.
22. Amin USM, Rahman TA, Hasan M, Tofail T, Hasanat MA, Seraj ZI, mfl. Type 2 diabetes linked FTO gene variant rs8050136 is significantly associated with gravity in gestational diabetes in a sample of Bangladeshi women: Meta-analysis and case-control study. *PLOS ONE.* 30. november 2023;18(11):e0288318.
23. He H, Cao W ting, Zeng Y hui, Huang Z qing, Du W rong, Guan N di, mfl. Lack of associations between the FTO polymorphisms and gestational diabetes: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene.* 30. november 2018;677:169–75.
24. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 25. mai 2022;377:e067946.
25. Kinnunen TI, Waage CW, Sommer C, Sletner L, Raitanen J, Jenum AK. Ethnic Differences in Gestational Weight Gain: A Population-Based Cohort Study in Norway. *Matern Child Health J.* juli 2016;20(7):1485–96.
26. Brunner S, Stecher L, Ziebarth S, Nehring I, Rifas-Shiman SL, Sommer C, mfl. Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia.* 1. oktober 2015;58(10):2229–37.
27. Warrington NM, Richmond R, Fenstra B, Myhre R, Gaillard R, Paternoster L, mfl. Maternal and fetal genetic contribution to gestational weight gain. *Int J Obes.* april 2018;42(4):775–84.
28. Martinsen L. gener. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 2. januar 2024]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/gener>

29. Martinsen L. DNA. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 2. januar 2024]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/DNA>
30. Martinsen L. Mendels arvelover. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 2. januar 2024]. Tilgjengelig på: https://snl.no/Mendels_arvelover
31. Wei FY, Nagashima K, Ohshima T, Saheki Y, Lu YF, Matsushita M, mfl. Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion. *Nat Med.* oktober 2005;11(10):1104–8.
32. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, Schäfer SA, Tschritter O, Staiger H, mfl. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia.* 1. april 2008;51(4):597–601.
33. Palmer CJ, Bruckner RJ, Paulo JA, Kazak L, Long JZ, Mina AI, mfl. Cdkal1, a type 2 diabetes susceptibility gene, regulates mitochondrial function in adipose tissue. *Mol Metab.* 31. juli 2017;6(10):1212–25.
34. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, mfl. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* januar 2009;41(1):77–81.
35. Roland PDH. Melatonin – bruk og misbruk. *Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett].* 10. mai 2001 [sitert 21. desember 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2001/05/legemidler-i-praksis/melatonin-bruk-og-misbruk>
36. Holck P. Langerhans' øyer. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 21. desember 2023]. Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/Langerhans'_%C3%B8yer
37. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, mfl. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 14. juni 2016;23(6):1067–77.
38. Staiger H, Machicao F, Schäfer SA, Kirchhoff K, Kantartzis K, Guthoff M, mfl. Polymorphisms within the Novel Type 2 Diabetes Risk Locus MTNR1B Determine β -Cell Function. *PLoS ONE.* 17. desember 2008;3(12):e3962.
39. Fantasia I, Bussolaro S, Stampalija T, Rolnik DL. The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1. november 2022;278:22–8.
40. Facchinello N, Tarifeño-Saldivia E, Grisan E, Schiavone M, Peron M, Mongera A, mfl. Tcf7l2 plays pleiotropic roles in the control of glucose homeostasis, pancreas morphology, vascularization and regeneration. *Sci Rep.* 29. august 2017;7:9605.
41. Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, mfl. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update.* juli 2013;19(4):376–90.
42. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Krempler F, Weitgasser R, mfl. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med.* 1. juli 2007;85(7):777–82.
43. CDKN2A cyclin dependent kinase inhibitor 2A [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internett]. [sitert 26. desember 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1029>
44. CDKN2B cyclin dependent kinase inhibitor 2B [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internett]. [sitert 26. desember 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1030>
45. Zapater JL, Lednovich KR, Khan MdW, Pusec CM, Layden BT. Hexokinase Domain Containing Protein-1 in Metabolic Diseases and Beyond. *Trends Endocrinol Metab TEM.* januar 2022;33(1):72–84.
46. Jenum AK, Sletner L, Voldner N, Vangen S, Mørkrid K, Andersen LF, mfl. The STORK Groruddalen research programme: A population-based cohort study of

gestational diabetes, physical activity, and obesity in pregnancy in a multiethnic population. Rationale, methods, study population, and participation rates. *Scand J Public Health*. november 2010;38(5_suppl):60–70.

47. Fragoso-Bargas N, Opsahl JO, Kiryushchenko N, Böttcher Y, Lee-Ødegård S, Qvigstad E, mfl. Cohort profile: Epigenetics in Pregnancy (EPIPREG) – population-based sample of European and South Asian pregnant women with epigenome-wide DNA methylation (850k) in peripheral blood leukocytes. *PLOS ONE*. 13. august 2021;16(8):e0256158.

48. Publikasjoner - Institutt for helse og samfunn [Internett]. [sitert 3. januar 2024]. Tilgjengelig på: <https://www.med.uio.no/helsam/forskning/prosjekter/stork-groruddalen/resultat-STORK-groruddalen/publikasjoner/index.html>

49. Home - MeSH - NCBI [Internett]. [sitert 3. januar 2024]. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>