

# 妊娠期糖尿病脂代谢异常研究进展

刘坤<sup>1</sup>, 易媛媛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古妇幼保健院妇产科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月17日

## 摘要

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期首次发生或发现的糖代谢异常, 是最常见的妊娠期内分泌疾病之一。根据2019年国际糖尿病联盟全球糖尿病地图报告, 全球妊娠期高血糖疾病患病率为15.8%, 其中81%被诊断为GDM。脂代谢作为三大基础代谢之一, 在妊娠期中的变化对母儿健康有着十分重要的影响, 随着研究的深入, 人们越来越认识到孕期血脂管理的重要性。本文章将从妊娠期糖尿病合并脂代谢异常机制及治疗方法展开综述。

## 关键词

妊娠期糖尿病, 脂代谢

# Research Progress of Abnormal Lipid Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus

Kun Liu<sup>1</sup>, Yuanyuan Yi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Obstetrics and Gynecology Department, Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

Received: Oct. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) refers to the first occurrence or detection of abnormal glu-

\*通讯作者。

文章引用: 刘坤, 易媛媛. 妊娠期糖尿病脂代谢异常研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17828-17833.

DOI: 10.12677/acm.2023.13112500

cose metabolism during pregnancy and is one of the most common endocrine disorders during pregnancy. According to the 2019 International Diabetes Federation Global Diabetes Atlas report, the global prevalence of hyperglycemia in pregnancy is 15.8%, with 81% of cases diagnosed as GDM. Lipid metabolism, as one of the three major metabolic processes, has a significant impact on the health of both the mother and the baby during pregnancy, has highlighted the importance of lipid management during pregnancy. This review will provide an overview of the mechanisms and treatment methods for the coexistence of gestational diabetes and lipid metabolism abnormalities.

## Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Lipid Metabolism

Copyright © 2023 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)是指在妊娠期首次发生或发现的糖代谢异常,是最常见的妊娠期内分泌疾病之一。根据 2019 年国际糖尿病联盟全球糖尿病地图报告[1],全球妊娠期高血糖疾病患病率为 15.8%,其中 81%被诊断为 GDM。脂代谢作为三大基础代谢之一,在妊娠期间的变化对母儿健康有着十分重要的影响,以往认为血脂升高是妊娠期正常改变,但随着研究的深入,人们越来越认识到孕期血脂管理的重要性。本文章将从妊娠期糖尿病合并脂代谢异常机制及治疗方法展开综述。

## 2. 孕期生理性高脂血症

既往研究[2]表明脂代谢在正常妊娠中呈现双向性,分为孕早中期母体脂肪蓄积与孕晚期脂肪分解加强造成的高脂血症两个阶段。在孕早期血脂水平较非孕期会有轻度的升高,孕晚期则会升高的更明显,这种变化称之为“生理性高脂血症”。母体血脂于孕 12 周开始升高,并在之后的妊娠过程中保持增长[3]。这种脂肪代谢的变化表明孕妇体内的一种生理适应,即随着孕周的增大,脂质代谢逐步优先于糖代谢,脂质被用作孕妇的能量来源,由此可以为胎儿的生长发育保留更多的葡萄糖,研究表明[4]在宫内生活中,胎儿对能量的需求很高,以满足代谢和生长的需要,其中 80%由葡萄糖满足。并且由于胎儿线粒体氧化游离脂肪酸能力有限[5],母体脂质向胎儿的输送就显得格为重要,随着孕晚期胎儿对脂质的需求增多,母体升高的血脂可用于胎儿构建细胞膜,并作为胆汁酸和类固醇激素的前体[6],对胎儿生长发育有着重要作用。

## 3. GDM 的脂代谢异常机制

妊娠与生理性胰岛素抵抗和脂质代谢改变均有关,在妊娠 24~28 周开始更明显,然而,在正常妊娠中,尽管总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白升高,但致动脉粥样硬化指数(非高密度脂蛋白/高密度脂蛋白)保持不变[6]。脂代谢紊乱在 GDM 患者中加剧,有研究表明妊娠晚期血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平均显著高于妊娠中期[7]。GDM 女性在妊娠中期和晚期的 TC 和 TG 水平明显高于同期非 GDM 女性,而 GDM 女性的 HDL 水平下降[8]。导致这种脂代谢紊乱的机制目前尚不清楚,可能机

制较多, 且可能存在有相互作用, 以下将对 GDM 脂代谢异常机制展开综述。

### 3.1. GDM 血脂异常与胰岛素抵抗

研究发现, 在怀孕早期, 发生胰岛素抵抗生理性增加之前, 母体的胰腺  $\beta$  细胞数量和功能便已经增加[9], 在正常的妊娠中, 胰岛素抵抗主要表现为细胞葡萄糖摄取的减少及胰岛素分泌增加, 但如果胰岛功能不能充分补偿胰岛素抵抗效果的话, 妊娠期糖尿病便会随之发生[10]血液中的 HDL 可以将胆固醇由其他组织转运至肝脏, 肝脏利用 TG 合成 VLDL, 脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)将 VLDL 中的 TG 水解为甘油和游离脂肪酸储存在脂肪组织中。VLDL 转化为中密度脂蛋白后随即转化为 LDL, 在肝脏中代谢[11]。孕期富含 TG 的 VLDL 浓度升高可能是由肝脏合成增加和 LPL 活性降低导致母体外周组织 TG 清除率降低所导致, 二者均与胰岛素抵抗有关[12]。故在胰岛素抵抗更强 GDM 女性中 VLDL 含量更高。LPL 不仅存在于母体脂肪组织中, 胎盘 LPL 在胎盘脂代谢中也起着重要作用, 但由于胎盘屏障的存在, 胎盘脂代谢仍不完全清楚, 有证据显示更高的胰岛素水平与高血糖可能会影响到胎盘 LPL 的活性。然而与母体外周 LPL 相比, 胎盘 LPL 浓度更低, 活性也更低, 因此胎盘代谢对母体循环中的 VLDL 浓度影响很小[13]。Mikael [11]等的研究采用核磁共振波谱法对 300 例新诊断的 GDM 患者的血清脂蛋白谱进行分析。发现胰岛素抵抗可导致 VLDL 甘油三酯、磷脂和总甘油三酯浓度增加。VLDL 大小与胰岛素抵抗呈正相关, LDL 和 HDL 大小与胰岛素抵抗呈负相关。脂肪酸方面, 总脂肪酸增加、饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸相对增加、多不饱和脂肪酸和  $\omega$  脂肪酸相对减少, 在新诊断的 GDM 中, 母亲胰岛素抵抗和血清脂蛋白谱之间的关系在很大程度上与 2 型糖尿病中的描述一致。JILL [14]等的研究将妊娠期糖尿病分为三种生理亚型: 胰岛素抵抗型、胰岛素分泌不足型与混合型, 他们发现存在胰岛素抵抗的 GDM 女性与正常或胰岛素分泌不足的女性相比, TG 更高, HDL 更低。混合型的 TC 和 LDL 明显高于胰岛素抵抗型与分泌不足型。

以上研究表明 GDM 脂质谱存在生理异质性, 未来的研究还应探讨 GDM 生理亚型中的小脂质组分和代谢物在妊娠生理中的作用。且母体胰岛素抵抗对不同脂蛋白亚组分的脂质的影响尚不清楚。为了开发更有效和个体化的 GDM 治疗方法, 需要更彻底地了解高脂血症病理生理学。

### 3.2. 脂代谢异常的其他影响因素

GDM 脂代谢异常除了与胰岛素抵抗关系密切外, 还与妊娠时体内激素变化、高龄、体重、脂肪因子、等多种因素有关, 机制复杂。

有研究表明, 妊娠期间血浆雌激素水平的升高可刺激肝脏 VLDL 的产生, 并降低肝脂肪酶活性[15]; 脂肪组织不仅有储存能量的功能, 其还能分泌多种脂肪因子, 现已发现  $\beta$  trophin、chemerin、CTRP9、瘦素(leptin)等脂肪因子对 GDM 糖脂代谢紊乱的发生发展均发挥有一定的作用[16]; 近些年我国生育政策改变,  $\geq 35$  岁的高龄产妇数量逐渐增多, 有研究发现[17]随着年龄的升高, 胰岛功能及胰岛素敏感下降, 胰岛素抵抗增加, 孕妇发生糖脂代谢异常的风险亦会随之增加。

孕前超重及孕期体重过度增加也会增加脂代谢异常出现的几率。超重和肥胖的定义为可损害健康的异常或过量脂肪累积, 世卫组织对成人做出的超重和肥胖定义如下:  $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$  为超重,  $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$  为肥胖。怀孕期间胰岛素敏感性显著降低, 肥胖女性的胰岛素敏感性下降幅度更大。除了影响葡萄糖代谢外, 胰岛素敏感性的降低还会导致各种脂质和氨基酸的增加。使得 GDM 风险增加[18]。张瑾[19]等的研究显示: 孕前肥胖或超重孕妇 CTRP6 及 TNF- $\alpha$  的表达显著高于孕前 BMI 正常或低体质量的孕妇。孕前超重或肥胖组难产、产后出血、巨大儿、GDM 发生率及剖宫产率均显著升高, CTRP6 在 GDM 孕妇的胎盘中表达亦明显升高。这反应了肥胖 GDM 孕妇胎盘氧化应激及炎症反应更重。孕期体

重的增加主要来源于于胎儿、羊水、脂肪的增加和血容量的增加。有研究表明[20], 随着孕期增重增加, 巨大儿发生率呈线性上升趋势; 孕期增重过多孕妇产前和初次剖宫产发生率也大于孕期增重适宜孕妇及增重过少孕妇。孕期体重过度增长可进一步增加胰岛素抵抗, 诱发 GDM 引起一系列包括脂代谢异常在内的代谢紊乱。

## 4. 妊娠期糖尿病的血脂管理

GDM 患者的糖代谢与脂代谢之间联系密切。由于血脂代谢异常可促进 GDM 的发展, 将血脂水平控制在正常范围内有利于延缓妊娠期代谢并发症的发生[21]对改善母儿结局有着积极意义。但目前尚无针对 GDM 血脂代谢异常的统一治疗方案。

### 4.1. 运动饮食疗法

运动及饮食疗法是 GDM 治疗的基石, 其有效性已得到广泛证实, 并已应用于临床实践。应对糖尿病及糖尿病前期的妇女提供个体化的医学营养治疗指导生活方式管理以及健康知识宣教[22]。临床可通过调整 GDM 患者运动饮食结构, 维持正常的营养状态, 减缓异常的血糖及血脂代谢状态, 从而促进患者血糖达标, 降低母婴并发症的风险[23]相关研究发现采用碳水化合物饮食干预模式可以改善 GDM 患者脂质代谢, 并且这对孕妇的营养状况无明显不良影响, 还可以有效延缓胰岛素的使用[24]。我国指南[22]推荐无运动禁忌证的孕妇, 1 周中至少 5 天每天进行 30 分钟中等强度的运动, 且有氧运动及抗阻力运动均是妊娠期可接受的运动形式。运动饮食控制, 应作为临床控制 GDM 患者糖脂代谢异常的最初手段。

### 4.2. 药物治疗

GDM 孕妇经运动及饮食管理控制不达标, 血脂仍不断升高, 可加用药物治疗。胰岛素在脂质代谢中起着核心作用, 其可促进能量储存并抑制能量释放。有学者[25]对胰岛素 PI3K-AKT 通路和各种下游转录因子进行了广泛研究发现后, 胰岛素正好处于葡萄糖和脂质代谢的交叉点, 使其在平衡能量代谢方面起着至关重要的作用。然而, 这是否是胰岛素作用的主要机制仍需要更多的研究来阐明其调节网络。

二甲双胍是一种双胍化合物, 已被证明可以减少肝葡萄糖的产生, 增加肝脏对胰岛素的敏感性, 增加肌肉葡萄糖转运, 并通过复杂的机制来减少肝脂肪变性, 其中包括了 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)激活及乙酰辅酶 A 羧化酶活性降低在内的一系列机制[26]。二甲双胍可自由通过胎盘, 其胎儿血药浓度和母体相当, 但有研究表明二甲双胍在孕期的使用是安全的[27]一项前瞻性试验评估了 200 名 GDM 女性使用二甲双胍与胰岛素的治疗效果(二甲双胍组  $n = 100$ , 胰岛素组  $n = 100$ )。这项研究证实, 二甲双胍与母亲体重增加较少有关( $p = 0.011$ ), 并且在胎儿出生体重、小于胎龄儿或大于胎龄儿出现几率上与胰岛素组没有显著差异。结果显示, 与胰岛素治疗相比, 二甲双胍与较低的餐后血糖有关[28]。在动物实验中发现二甲双胍使用后可明显改善母鼠的脂代谢紊乱[29]但另有研究表明在肥胖症的孕妇中使用二甲双胍, 患者血清脂谱和 GDM 风险没有改善[30]目前, 孕妇使用二甲双胍仍存在很多盲点, 比如其在孕妇脂代谢紊乱中的确切作用、孕期使用二甲双胍对后代的长期影响等。我们仍应进行更多的临床试验提供更多关于二甲双胍在该领域使用的临床证据和确定性。

他汀类药物通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶(胆固醇生物合成的限速步骤)来减少肝脏中胆固醇的合成, 其为临床常用的降脂药, 但由于其孕期致畸作用, 不应用于 GDM 合并高脂血症治疗[31]。另有研究表明发现, 应用维生素 D 可降低 GDM 患者体内 TG、LDL、TC 水平, 升高血清 HDL 水平, 降低血脂水平紊乱的风险同时还可以降低产科并发症发生几率[32]。

妊娠期母体血脂异常与母婴不良妊娠结局有关, 在 GDM 情况下母体血脂异常几率增大。鉴于当前

临床上仍缺乏对 GDM 患者血脂的有效管理, 我们需要在糖尿病妊娠中找到一种更为有效纠正母体代谢的方法, 在我们可以常规调整孕期母体糖脂代谢之前, 还需要做大量的工作。

## 5. 小结

孕期脂代谢会出现生理性升高, 目前尚无针对妊娠期血脂的正常范围, 难以确定妊娠期血脂异常临界值, 以后的研究可以尝试围绕确定正常妊娠血脂范围展开。妊娠期糖尿病合并脂代谢紊乱可对母婴健康产生影响, 但其导致相关产科并发症机制仍不清楚, 如何对 GDM 患者血脂升高进行管理, 国内外缺少统一的方法, 仍需进一步研究。本综述进一步总结了 GDM 脂代谢紊乱的可能机制及目前出现的有关治疗方法, 尝试为 GDM 出现血脂异常的预测及治疗提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] 李瑞, 梁葵香. 妊娠期脂代谢异常的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(7): 1348-1352.
- [3] Wang, Y., Chen, Z. and Zhang, F. (2022) Association between Maternal Lipid Levels during Pregnancy and Delivery of Small for Gestational Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 934505. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.934505>
- [4] Mirabelli, M., Chiefari, E., Tocci, V., Greco, E., Foti, D. and Brunetti, A. (2021) Gestational Diabetes: Implications for Fetal Growth, Intervention Timing, and Treatment Options. *Current Opinion in Pharmacology*, **60**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.003>
- [5] Hernandez, T.L., Friedman, J.E. and Barbour, L.A. (2018) Insulin Resistance in Pregnancy: Implications for Mother and Offspring. In: Zeitler, P. and Nadeau, K.J., Eds., *Insulin Resistance*, Humana, Cham, 67-94. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-25057-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-25057-7_5)
- [6] Emet, T., Üstüner, I., Güven, S.G., Balık, G., Ural, Ü.M., Tekin, Y.B. and Avcı, A.F. (2013) Plasma Lipids and Lipoproteins during Pregnancy and Related Pregnancy Outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **288**, 49-55. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2750-y>
- [7] Cibickova, L., Schovaneck, J. and Karasek, D. (2021) Changes in Serum Lipid Levels during Pregnancy in Women with Gestational Diabetes. A Narrative Review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc*, **165**, 8-12. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.009>
- [8] Shi, P., Tang, J. and Yin, X. (2023) Association between Second- and Third-Trimester Maternal Lipid Profiles and Adverse Perinatal Outcomes among Women with GDM and Non-GDM: A Retrospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*, **23**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05630-5>
- [9] Powe, C.E., Huston Presley, L.P., Locascio, J.J. and Catalano, P.M. (2019) Augmented Insulin Secretory Response in Early Pregnancy. *Diabetologia*, **62**, 1445-1452. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4881-6>
- [10] Sonagra, A.D., Biradar, S.M., Dattatreya, K. and Ds, J.M. (2014) Normal Pregnancy—A State of Insulin Resistance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **8**, CC01-CC03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10068.5081>
- [11] Huhtala, M., Rönnemaa, T. and Tertti, K. (2023) Insulin Resistance Is Associated with an Unfavorable Serum Lipoprotein Lipid Profile in Women with Newly Diagnosed Gestational Diabetes. *Biomolecules*, **13**, Article 470. <https://doi.org/10.3390/biom13030470>
- [12] Herrera, E. and Desoye, G. (2016) Maternal and Fetal Lipid Metabolism under Normal and Gestational Diabetic Conditions. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **26**, 109-127. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0025>
- [13] Heerwagen, M.J.R., Gumina, D.L., Hernandez, T.L., *et al.* (2018) Placental Lipoprotein Lipase Activity Is Positively Associated with Newborn Adiposity. *Placenta*, **64**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.001>
- [14] Layton, J., Powe, C., Allard, C., *et al.* (2019) Maternal Lipid Profile Differs by Gestational Diabetes Physiologic Subtype. *Metabolism*, **91**, 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>
- [15] Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M. and Vickers, M.H. (2018) The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

- [16] 郑凯, 袁晶. 脂肪因子与妊娠期糖尿病及糖脂代谢[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(5): 431-435.
- [17] Helman, A., Avrahami, D., Klochendler, A., Glaser, B., Kaestner, K.H., Ben-Porath, I. and Dor, Y. (2016) Effects of Ageing and Senescence on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **18**, 58-62. <https://doi.org/10.1111/dom.12719>
- [18] Catalano, P.M. and Shankar, K. (2017) Obesity and Pregnancy: Mechanisms of Short Term and Long Term Adverse Consequences for Mother and Child. *BMJ*, **356**, j1. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1>
- [19] 张瑾, 池晶晶, 张蕊, 等. 孕前肥胖及超重女性的孕期管理模式探讨及肥胖相关胎盘因子分析[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(5): 774-781.
- [20] Xu, H., Ma, Y., Zhang, L., Liang, Z. and Chen, D. (2021) Impact of Pre-Pregnancy Body Mass Index, Weight Gain and Blood Lipid Level during Pregnancy on Pregnancy Outcome in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Zhejiang University. Medical Sciences*, **50**, 320-328. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0185>
- [21] Tan, B., Ma, Y., Zhang, L., Li, N. and Zhang, J. (2020) The Application of Metabolomics Analysis in the Research of Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **46**, 1310-1318. <https://doi.org/10.1111/jog.14304>
- [22] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022) [第一部分] [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3-12.
- [23] Yan, J. and Yang, H. (2014) Gestational Diabetes Mellitus, Programming and Epigenetics. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **27**, 1266-1269. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.853733>
- [24] Cui, M., Li, X., Yang, C., Wang, L., Lu, L., Zhao, S., Guo, Q. and Liu, P. (2022) Effect of Carbohydrate-Restricted Dietary Pattern on Insulin Treatment Rate, Lipid Metabolism and Nutritional Status in Pregnant Women with Gestational Diabetes in Beijing, China. *Nutrients*, **14**, Article 359. <https://doi.org/10.3390/nu14020359>
- [25] Zhang, D., Wei, Y., Huang, Q., et al. (2022) Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*, **27**, Article 7052. <https://doi.org/10.3390/molecules27207052>
- [26] LaMoia, T.E. and Shulman, G.I. (2021) Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, **42**, 77-96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
- [27] Brand, K.M.G., Saarelainen, L., Sonajalg, J., et al. (2022) Metformin in Pregnancy and Risk of Adverse Long-Term Outcomes: A Register-Based Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **10**, e002363. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002363>
- [28] Tosti, G., Barberio, A., Tartaglione, L., Rizzi, A., Di Leo, M., Viti, L., Sirico, A., De Carolis, S., Pontecorvi, A., Lanzzone, A. and Pitocco, D. (2023) Lights and Shadows on the Use of Metformin in Pregnancy: From the Preconception Phase to Breastfeeding and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1176623. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1176623>
- [29] Huang, L., Yue, P., Wu, X., et al. (2018) Combined Intervention of Swimming plus Metformin Ameliorates the Insulin Resistance and Impaired Lipid Metabolism in Murine Gestational Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, **13**, e0195609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195609>
- [30] Dienstmann, G., Nascimento, I.B.D., Sales, W.B., et al. (2020) No Effect of a Low Dose of Metformin on the Lipid Profile, Body Mass Index and Weight Gain in Pregnant Women with Obesity: A Randomized Trial. *Obesity Research & Clinical Practice*, **14**, 561-565. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.09.005>
- [31] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [32] 王朦朦, 陈赵静, 王颖, 等. 维生素 D 补充对妊娠期糖尿病血脂水平及新生儿结局影响 Meta 分析[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(1): 82-91.