

孕早期血生化指标预测妊娠期糖尿病的研究进展

宋玉洁, 朱启英*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

妊娠期糖尿病(GDM)的发病率高, 且对母儿近期及远期健康均可造成不良影响。因此, 早期发现GDM高危孕妇, 尽早进行临床干预, 对改善母婴预后至关重要。目前研究发现, 多种血生化指标在孕早期与GDM的发生风险增加有关, 包括糖类指标、血脂指标、脂肪因子、炎症因子等。本文对孕早期血生化指标预测GDM的研究进展进行综述, 为建立合理的GDM孕早期预测模型提供依据。

关键词

妊娠期糖尿病, 血生化指标, 早期预测

Research Progress on Blood Biochemical Indexes in the First Trimester of Pregnancy in Predicting Gestational Diabetes

Yujie Song, Qiyong Zhu*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) has a high incidence and can adversely affect the health of both mother and child in the near and long term. Therefore, early detection of pregnant women at high risk of GDM and early clinical intervention are crucial to improve maternal and infant prog-

*通讯作者。

nosis. At present, studies have found that a variety of blood biochemical indicators are associated with an increased risk of GDM in the first trimester, including carbohydrate indexes, blood lipid indicators, adipokines, inflammatory factors, etc. This article reviews the research progress of blood biochemical indicators in the first trimester of pregnancy in predicting GDM, so as to provide a basis for the establishment of a reasonable prediction model of GDM in the first trimester.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Blood Biochemical Parameters, Early Prediction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠前无糖尿病史, 在妊娠期首次发生的糖代谢异常疾病[1], 是妊娠期常见的并发症之一。近年来, GDM 的发病率上升, 而亚裔是 GDM 高危人群, 我国总体上 GDM 发病率高达 17.5% [2]。GDM 不仅发病率高, 还可能导致妊娠期高血压、巨大儿、新生儿低血糖等多种母婴不良结局。研究显示, GDM 与妊娠期高血压疾病关系密切, GDM 孕妇产前发生率为 12.6%, 明显高于正常孕妇发生子痫前期的概率[3]。一项国外研究结果表明, 在胰岛素治疗的 GDM 孕妇组和均衡饮食指导的 GDM 孕妇组足月分娩的新生儿中, 巨大儿的发生率分别为 23.4%、22.0%, 而在非 GDM 孕妇组巨大儿的发生率仅为 7.35%, 且 GDM 组新生儿形态功能不成熟的发生频率明显更高[4]。目前临床诊断 GDM 依据的是孕 24~28 周 75 g 糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)结果[5], 但此时距预产期不到 4 个月, 干预时间较短, 收效有限, 而对于孕早期 GDM 的筛查和诊断方法尚未达成共识, 许多危险因素可以影响 GDM 的发生和发展, 近年来国内外已有大量研究以孕早期 GDM 的预测为热点, 以期实现早期诊断和干预, 改善母婴结局。本文对孕早期血生化指标预测 GDM 的研究进展进行综述, 为建立合理的 GDM 孕早期预测模型提供依据。

2. 糖类指标

空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)是指禁食 8 小时以上血液中的葡萄糖含量, 妊娠期母体通过胎盘组织不断向胎儿供给葡萄糖, 随着妊娠周数增加, 妊娠早期至中期 FPG 水平逐渐下降, 在孕 14~16 周后才趋于稳定[6]。妊娠期高血糖诊治指南(2022)指出, 在妊娠早期 FPG ≥ 5.1 mmol/L 不能作为诊断 GDM 的标准[5]。已有多项国内外研究证实了 FPG 与 GDM 的发生显著相关。Kansu-Celik 等[7]经过研究发现, 妊娠早期 GDM 组孕妇 FPG 水平更高, 以 4.83 mmol/L 的 FPG 水平预测 GDM 发生的敏感度和特异度分别为 69.57%, 61.78%, 诊断的准确率为 62.66%, 当 FPG > 4.78 mmol/L 发生 GDM 的风险增加 3.7 倍。Tong 等[8]的研究结果表明, 随着妊娠早期 FPG 水平的升高, 孕中期发展为 GDM 的概率呈上升趋势, 当妊娠早期 FPG 处于以下 3 个区间: 4.19~4.62 mmol/L、4.63~5.10 mmol/L、5.11~6.99 mmol/L, 在孕 24~28 周诊断为 GDM 的概率分别为 10.9%、15.4%、32.7%, 并通过分析得出结论, 妊娠早期 FPG 水平可作为预测 GDM 的重要标志物, 孕 12 周前的 FPG 水平是 GDM 的独立危险因素。然而目前国内外研究中对妊娠早期 FPG 作为 GDM 早期预测因子的最佳截断值尚未达成共识。

糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)可有效反映人体近 2~3 个月的血清葡萄糖水平, 因其

不易受饮食影响, 且与空腹时间无关, 已成为临床用于评估长期血糖浓度的有效标准, 也是影响 GDM 母婴预后的主要因素[9], 在 GDM 诊断及病情监测中具有较高的价值。一项纳入 2048 名患有 GDM 并单胎活产孕妇的回顾性研究表明, 在孕前体重正常的女性中, 当 HbA1c $\geq 5.5\%$ 时, HbA1c 与巨大儿、早产、初次剖宫产和妊娠期高血压显著相关[10]。Yin [11]等的研究结果也证实了正常范围内较高的 HbA1c 水平是早产和先兆子痫的独立危险因素。胥华猛等[12]研究显示, 妊娠早、中和晚期 HbA1c 截断值分别为 5.46%、5.47% 和 5.45%, 并通过检测 HbA1c 可及早发现异常, 进而指导孕妇加强饮食、营养及体重管理, 降低不良妊娠结局的发生风险。Sun 等[13]研究发现, GDM 组孕妇妊娠前 12 周 HbA1c 水平($5.23\% \pm 0.29\%$)明显高于非 GDM ($5.06\% \pm 0.28\%$), 孕早期 HbA1c 水平是 GDM 的独立危险因素, 可成为 GDM 的早期预测因子。

3. 血脂指标

临床认为妊娠过程中会出现脂质代谢的变化, 且由于胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等影响, 血脂成分会逐渐增加, 上述变化代表母体的生理适应, 但该过程属于生理性高血脂状态, 孕早期血脂过度增高则提示 IR 加重, 易降低胰岛素利用率, 增加 GDM 风险[14] [15]。

甘油三酯(triglyceride, TG)为血脂代谢性指标, 通过检测其变化, 能够判断孕妇体内脂代谢变化情况, 并间接了解 IR 情况, 故在 GDM 预测中存在一定价值[16] [17]。Zhu 等[18]研究表明, 孕早期 TG 水平与 GDM 发病风险存在正相关关系, 校正 BMI 等混杂因素后, 孕早期高 TG 水平仍与 GDM 发生相关。Ming 等[19]收集了 880 名孕妇孕 14 周前的血脂信息, 单变量和多变量分析表明, 孕早期 TG 水平与 GDM 高风险相关, ROC 曲线显示, 当孕早期 TG 水平 $> 1.235 \text{ mmol/L}$ 时与 GDM 的发生显著相关, 表明孕早期 TG 是预测 GDM 的良好指标。

甘油三酯葡萄糖指数(triglyceride glucose coefficient, TyG 指数)对于评价胰岛素敏感性具有一定的预测价值[20]。近年 TyG 指数更广泛简便地应用于临床, 并可准确地预测胰岛素抵抗及评估代谢综合征。一项 Meta 分析显示, TyG 指数是预测亚洲女性患 GDM 风险的独立危险因素, 且 TyG 指数升高是预测 GDM 的早期标志物[21]。Liu 等[22]分析了 352 名孕妇的早孕期血脂信息, 结果表明最高三分位数 TG/HDL 及 TyG 值的妇女患 GDM 的风险显著增高。将 TyG 指数与胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)相比较, 发现 TyG 的 AUC 值和 95% CI 与 HOMA-IR 相近, 表明早孕期 TyG 指数是预测 GDM 的良好指标。由于对孕期 TyG 指数的研究有限, 预测 GDM 的 TyG 指数最佳截断值有待参考。

4. 脂肪因子

脂肪因子是指来源于脂肪细胞的一类生物活性肽/蛋白质, 参与机体胰岛素抵抗, 并可能直接通过调节胰岛素分泌, 间接通过炎症介质及其对葡萄糖代谢的影响参与 GDM 中的 IR [23]。

脂联素是一种抗炎蛋白, 能够通过信号传导胰岛素基因的表达和胰岛素颗粒的胞吐来放大胰岛素的分泌[24], 血清中低水平脂联素被认为是胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的危险因素之一[25]。WilliamsW 等[26]在探究妊娠早期血浆脂联素浓度与随后 GDM 发生风险的关系中, 发现在调整孕妇年龄、糖尿病史以及 BMI 等因素后, 妊娠早期脂联素 $< 6.4 \text{ ug/ml}$ 时, 孕妇发生 GDM 的风险增加了 3.2 倍, 同时发现脂联素每下降 1 ug/ml , 发生 GDM 风险增加了 20%。Madhu 等[27]通过前瞻性病例对照研究收集 450 例印度孕妇在孕 11~13 周的血清样本, 发现 45 例最终发展为 GDM 的孕妇血清样本中脂联素水平显著低于对照组, 经 logistic 回归分析, 校正混杂因素后得出结论, 脂联素水平降低是 GDM 的独立危险因素, 可作为 GDM 早期预测因子。

瘦素是一种葡萄糖稳态的关键调节剂[28], 通过对下丘脑的作用控制食物摄入, 导致食欲下降, 并可调节胰腺 β 细胞功能, 增强外周胰岛素敏感性。一项国外病例对照研究显示, 妊娠前 12 周血清瘦素水平与 GDM 的发生联系紧密, 呈正相关($r = 0.348, P < 0.0001$), 妊娠早期以瘦素水平 $> 18.9 \text{ ng/ml}$ 为截断值预测 GDM 发生的灵敏度和特异度分别为 95.7%, 68.6%, AUC 为 0.812 [29]。而 Thagaard 等[30]的研究发现, 瘦素和 GDM 的相关性只在重度肥胖的孕妇中存在。瘦素可否作为独立指标预测 GDM 的发生存在争议, 考虑到研究样本量的限制, 需开展设计良好的多中心、大样本随机对照研究进一步明确。

内脂素又称前 β 细胞集落增强因子(prebeta colony-enhancing factor, PBEF)或烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT), 是一种由内脏脂肪组织和胎盘产生的 52 ku 蛋白。其与胰岛素受体结合发挥类胰岛素作用, 也可通过影响 β 细胞功能和调节与氧化应激、炎症反应及昼夜节律相关的基因来影响葡萄糖的稳态[31]。Bawah 等[29]的研究结果显示, 妊娠早期血清内脂素水平与 GDM 的发生具有相关性, 以 $\geq 2.80 \text{ ng/ml}$ 的内脂素水平预测 GDM 的灵敏度和特异度分别为 70% 和 87.1%, AUC 为 0.799。而 Zhang [32]的研究表明, 孕早期血清内脂素水平与 GDM 的发生并无独立相关性。内脂素可否成为 GDM 的早期预测因子尚无统一定论, 仍需要扩大样本量进一步证实。

鸢尾素是一种新型脂肪因子和肌球蛋白, 是由蛋白水解酶剪切纤维连接蛋白 III 型结构域 5 (FNDC5) 氨基端信号肽及羧基端疏水结构域而得到的 112 个氨基酸残基构成的。鸢尾素促进白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织, 上调解偶联蛋白 1 (Uncoupling protein 1, UCP1) 在白色脂肪细胞中的表达, 从而增加能量消耗, 对改善 IR 有一定促进作用[33]。Wang 等[34]的研究发现 GDM 患者妊娠早期血清鸢尾素水平低于非 GDM 孕妇, 当妊娠早期鸢尾素水平界值取 155 ng/mL 时, 预测 GDM 的发生的灵敏度和特异度最高, 分别为 67.6% 和 70.7%, AUC 为 0.723。Sancak 等[35]的研究也发现, 相较于非 GDM 孕妇妊娠早期 GDM 组血清鸢尾素水平更低, 且随着妊娠周数的增加, 妊娠中期血清鸢尾素水平明显高于妊娠早期。以上研究结果表明, 血清鸢尾素水平可作为前瞻性的标志物预测 GDM, 随着孕期 IR 的发展代偿性水平逐渐升高, 而 GDM 孕妇在妊娠起始时鸢尾素浓度低于正常对照组, 可能由于其肌肉组织中某些因子的表达及功能受损影响了鸢尾素的分泌, 其分子机制尚需进一步详细的研究及探讨。

5. 炎症因子

炎症因子可引起 IR, 但其机制较为复杂, 目前尚未明确。多项研究曾证实 IR 受体信号转导通路可能受参与及介导炎症反应的化学因子干扰[36]; 炎症因子亦可通过在氧化应激反应中发挥作用, 直接使胰岛细胞受损, 加重 IR; 并且, 炎症介质能够通过内分泌及旁分泌作用调节糖类物质代谢, 降低如骨骼肌细胞、脂肪细胞等多种细胞对胰岛素的敏感性, 从而推动局部或全身 IR [37]。

肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α) 是一种促炎细胞因子, 在妊娠期主要在胎盘组织中的巨噬细胞表达, TNF- α 可通过破坏葡萄糖转运体 GLUT-4 的易位和胰岛素信号转导来降低胰岛素敏感性[38] [39]。TNF- α 水平随着孕周的增加而逐渐上升, 胎盘中 TNF- α 的表达被认为与妊娠相关的 IR 有关。一项国外研究发现, GDM 组孕妇较非 GDM 组在孕 12 周与孕 24 周时 TNF- α 水平明显增高[40]。卢敏等[41]的研究结果显示, 妊娠早期 GDM 组的 TNF- α 明显高于对照组, 且不管在妊娠早期还是晚期, TNF- α 与 HOMA-IR 的相关性最显著, 其预测 GDM 的 AUC 为 0.855。以上研究表明 TNF- α 有望成为 GDM 的早期预测标志物。

超敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, CRP) 是一种由肝脏合成的非特异性炎症标志物, 可提示全身性炎症反应。Alamolhoda 等[42]的研究结果显示, 相较于非 GDM 孕妇妊娠早期 GDM 组血清 CRP 水平明显更高, 提示其可以作为 GDM 的早期预测标志物。而 Syngelaki 等[43]的研究认为 CRP 水平受体质量指数(body mass index, BMI)影响, 在校正 BMI 后 CRP 与 GDM 的相关性明显降低。以上研究表

明, 孕早期 CRP 水平可否作为独立指标预测 GDM 的发生尚存在争议, 还需要开展更多临床试验进一步证实。

白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 在临床上被广泛应用于感染相关性疾病的检测, 是评估炎症反应的重要指标之一, 与 IR 及 2 型糖尿病等显著相关[44]。一项 Meta 分析, 对近年来关于 IL-6 预测 GDM 的研究结果进行总结归纳后得出结论, 相较于健康孕妇, GDM 孕妇血清中 IL-6 水平明显更高。IL-6 作为采样简单, 价格低廉的临床常用指标, 可用于预测 GDM 的发生风险[45]。

6. 其他

与 GDM 的发生风险增加有关的孕早期血生化指标还有许多, 例如胎盘生长因子、血清铁蛋白、肾功能指标、肝功能指标、维生素 D、凝血功能指标等, 都有可能成为 GDM 早期预测因子, 但各指标预测 GDM 的价值存在一定差异, 目前尚未有统一标准, 更深入、系统的研究仍需开展。

7. 结语

综上所述, 孕早期血糖指标、血脂指标、脂肪因子、炎症因子等多种标志物水平, 都被发现与 GDM 的发生风险增加有关, 在 GDM 的早期预测中具有一定价值。但目前仍缺乏国内外公认的预测指标, 各个研究对于预测指标的最佳界值亦无统一论, 需要进一步的研究和验证, 筛选出检测简单、高灵敏性和高特异性的预测标志物, 以期建立良好的 GDM 早期预测模型, 做到对 GDM 的早诊断、早干预、早治疗, 有效提高 GDM 孕妇及围产儿预后, 为临床治疗和母婴保健提供更有针对性的措施。

参考文献

- [1] American Diabetes Association (2018) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, **41**, S13-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [3] 颜廷媛, 陈雅暖, 徐金娥, 等. 妊娠期糖尿病与妊娠期高血压疾病相关性研究进展[J]. 精准医学杂志, 2023, 38(3): 279-282.
- [4] Orazmuradov, A., Bekbaeva, I., Arakelyan, G., et al. (2023) Complications of the Early Neonatal Period in Children from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Biomedicine*, **11**, 414-417. [https://doi.org/10.21103/Article11\(4\)_OA3](https://doi.org/10.21103/Article11(4)_OA3)
- [5] 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.
- [6] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (2023) Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Health Organization, Geneva.
- [7] Kansu-Celik, H., Ozgu-Erdinc, A.S., Kisa, B., et al. (2019) Maternal Serum Glycosylated Hemoglobin and Fasting Plasma Glucose Predicts Gestational Diabetes at the First Trimester in Turkish Women with a Low-Risk Pregnancy and Its Relationship with Fetal Birth Weight; A Retrospective Cohort Study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **34**, 1970-1977.
- [8] Tong, J.N., Wu, L.L., Chen, Y.X., et al. (2022) Fasting Plasma Glucose in the First Trimester Is Related to Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes. *Endocrine*, **75**, 70-81. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02831-w>
- [9] Tundidor, D., Meek, C.L., Yamamoto, J., et al. (2021) Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA1c Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **23**, 710-714. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0073>
- [10] Muhuza, M.P.U., Zhang, L., Wu, Q., et al. (2023) The Association between Maternal HbA1c and Adverse Outcomes in Gestational Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1105899. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1105899>
- [11] Yin, B., Hu, L., Meng, X., et al. (2021) Association of Higher HbA1c within the Normal Range with Adverse Pregnancy Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Acta Diabetologica*, **58**, 1081-1089. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01691-0>

- [12] 胥华猛, 张金花, 姚建荣, 等. 妊娠期糖尿病孕妇产后血糖异常影响因素及 HbA1c、FPG 预测价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1040-1044.
- [13] Sun, J., Chai, S., Zhao, X., *et al.* (2021) Predictive Value of First-Trimester Glycosylated Hemoglobin Levels in Gestational Diabetes Mellitus: A Chinese Population Cohort Study. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 5537110. <https://doi.org/10.1155/2021/5537110>
- [14] 李楠, 周丽. 早孕期空腹血糖和三酰甘油水平对妊娠糖尿病的预测价值[J]. 医学临床研究, 2019, 36(3): 570-572.
- [15] 孙静, 王健, 宋晓颖, 等. 妊娠前甘油三酯水平与妊娠期糖尿病发病相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(8): 584-587.
- [16] 楼公先, 楼时先, 程秒鹭, 等. 孕早期 FBG、HbA1c、TC、TG 联合检测在妊娠期糖尿病诊断中的应用价值分析[J]. 中华全科医学, 2019, 17(5): 809-812.
- [17] 孔玉玲, 石国素, 郑莉霞, 等. 联合检测孕早期血脂指标、血糖水平对妊娠期糖尿病及妊娠结局的预测价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(5): 713-715.
- [18] Zhu, H., He, D., Liang, N., *et al.* (2020) High Serum Triglyceride Levels in the Early First Trimester of Pregnancy Are Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1635-1642. <https://doi.org/10.1111/jdi.13273>
- [19] Hu, M., Gu, X., Niu, Y., *et al.* (2022) Elevated Serum Triglyceride Levels at First Prenatal Visit Is Associated with the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3491. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3491>
- [20] Song, T., Su, G., Chi, Y., *et al.* (2022) Triglyceride-Glucose Index Pre-Dicts the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecological Endocrinology*, **38**, 10-15. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1940932>
- [21] Kim, J.A., Kim, J., Roh, E., *et al.* (2021) Triglyceride and Glucose In-Dex and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Nation-Wide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **171**, Article ID: 108533. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108533>
- [22] Liu, P., Liu, Y., Ma, L., *et al.* (2020) The Predictive Ability of Two Triglyceride-Associated Indices for Gestational Diabetes Mellitus and Large for Gestational Age Infant among Chinese Pregnancies: A Preliminary Cohort Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **13**, 2025-2035. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S251846>
- [23] Bellos, I., Fitrou, G., Pergialiotis, V., *et al.* (2019) Serum Levels of Adipokines in Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 621-631. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0973-2>
- [24] Fasshauer, M., Blüher, M. and Stumvoll, M. (2014) Adipokines in Gestational Diabetes. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **2**, 488-499. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70176-1)
- [25] Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., Pino, J., *et al.* (2019) Adipokines: Linking Metabolic Syndrome, the Immune System, and Arthritic Diseases. *Biochemical Pharmacology*, **165**, 196-206. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.030>
- [26] Williams, M.A., Qiu, C., Muiy-Rivera, M., *et al.* (2004) Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2306-2311. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031201>
- [27] Madhu, S.V., Bhardwaj, S., Jhamb, R., *et al.* (2019) Prediction of Gestational Diabetes from First Trimester Serum Adiponectin Levels in Indian Women. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **23**, 536-539. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_319_19
- [28] Katsika, N., Mikhailidis, D.P. and Banach, M. (2018) Leptin, Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 1176-1188. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.40>
- [29] Bawah, A.T., Seini, M.M., Abaka-Yawason, A., *et al.* (2019) Leptin, Resistin and Visfatin as Useful Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Lipids in Health and Disease*, **18**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1169-2>
- [30] Thagaard, I.N., Krebs, L., Holm, J.C., *et al.* (2017) Adiponectin and Leptin as First Trimester Markers for Gestational Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **55**, 1805-1812. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0427>
- [31] Radzicka, S., Pietryga, M., Iciek, R. and Brązert, J. (2018) The Role of Visfatin in Pathogenesis of Gestational Diabetes (GDM). *Ginekologia Polska*, **89**, 518-521. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0088>
- [32] Zhang, W.X., Zhao, D., Meng, Z.X., *et al.* (2018) Association between Circulating Visfatin and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Diabetologica*, **55**, 1113-1120. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1188-x>
- [33] Drewlo, S., Johnson, E., Kilburn, B.A., *et al.* (2020) Irisin Induces Trophoblast Differentiation via AMPK Activation

- in the Human Placenta. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 7146-7158. <https://doi.org/10.1002/jcp.29613>
- [34] Wang, P., Ma, H.H., Hou, X.Z., *et al.* (2018) Reduced Plasma Level of Irisin in First Trimester as a Risk Factor for the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **142**, 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.038>
- [35] Sancak, S., Aydın, H., Sargin, M., *et al.* (2017) The Cestational Period and It Does Not Play a Role in Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Endocrinologica*, **13**, 393-399. <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.393>
- [36] Świrski, J., Zwolak, A., Dudzińska, M., *et al.* (2018) Gestational Diabetes Mellitus—Literature Review on Selected Cytokines and Hormones of Confirmed or Possible Role in Its Pathogenesis. *Ginekologia Polska*, **89**, 522-527. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0089>
- [37] Wu, H. and Ballantyne, C.M. (2020) Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation Research*, **126**, 1549-1564. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
- [38] Stephens, J.M., Lee, J. and Pilch, P.F. (1997) Tumor Necrosis Factor- α -Induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes Is Accompanied by a Loss of Insulin Receptor Substrate-1 and GLUT4 Expression without a Loss of Insulin Receptor-Mediated Signal Transduction. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 971-976. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.2.971>
- [39] Hotamisligil, G.S., Murray, D.L., Choy, L.N., *et al.* (1994) Tumor Necrosis Factor α Inhibits Signaling from the Insulin Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 4854-4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.4854>
- [40] Ramachandrayya, S.A., D’Cunha, P. and Rebeiro, C. (2020) Maternal Circulating Levels of Adipocytokines and Insulin Resistance as Predictors of Gestational Diabetes Mellitus: Preliminary Findings of a Longitudinal Descriptive Study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **19**, 1447-1452. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00672-4>
- [41] 卢敏, 王英, 陈青, 等. 炎性及脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病发病的相关性及在产褥期的变化[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1767-1770.
- [42] Alamolhoda, S.H., Yazdkhasti, M., Namdari, M., *et al.* (2020) Association between C-Reactive Protein and Gestational Diabetes: A Prospective Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **40**, 349-353. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1631767>
- [43] Syngelaki, A., Visser, G.H., Krithinakis, K., *et al.* (2016) First Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus by Maternal Factors and Markers of Inflammation. *Metabolism*, **65**, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.029>
- [44] Lainampetch, J., Panprathip, P., Phosat, C., *et al.* (2019) Association of Tumor Necrosis Factor α , Interleukin 6, and C-Reactive Protein with the Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Rural Thais. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 9051929. <https://doi.org/10.1155/2019/9051929>
- [45] Amirian, A., Mahani, M.B. and Abdi, F. (2020) Role of Interleukin-6 (IL-6) in Predicting Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology Science*, **63**, 407-416. <https://doi.org/10.5468/ogs.20020>