

妊娠期糖尿病相关危险因素的研究进展

王楠^{1*}, 屈鹏飞², 龙滔¹, 刘丽媛¹, 邢怡¹, 李亚军²

¹西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月3日; 发布日期: 2022年8月10日

摘要

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)不仅是妊娠期间常见的代谢紊乱,也是影响母婴结局的重要因素之一,给家庭及社会带来巨大的负担。目前研究发现,GDM危险因素众多,主要包括孕母因素、遗传因素及环境因素等。然而,对于GDM危险因素的筛查及诊断标准尚未达到共识,且其症状隐匿,给临床筛查及干预诊疗工作带来困难。因此,早期对妊娠期女性进行危险因素的筛查并给予个体化干预,对改善母婴健康状况具有重要意义。本文对近期GDM的相关危险因素的最新研究进展进行了汇总,为今后GDM的综合防治提供依据性。

关键词

妊娠期糖尿病, 不良妊娠结局, 危险因素, 干预措施, 研究进展

Research Progress on Related Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus

Nan Wang^{1*}, Pengfei Qu², Tao Long¹, Liyuan Liu¹, Yi Xing¹, Yajun Li²

¹The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 8th, 2022; accepted: Aug. 3rd, 2022; published: Aug. 10th, 2022

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is not only a common metabolic disorder during pregnancy, but also one of the most important factors affecting maternal and infant outcomes, which brings a great burden to families and society. Current research has found that there are many risk factors

*通讯作者。

文章引用: 王楠, 屈鹏飞, 龙滔, 刘丽媛, 邢怡, 李亚军. 妊娠期糖尿病相关危险因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7338-7345. DOI: 10.12677/acm.2022.1281060

for GDM, including maternal factors, genetic factors and environmental factors. However, there is no consensus on the screening and diagnostic criteria for GDM risk factors, and its symptoms are insidious, which makes clinical screening and intervention difficult. Therefore, early screening of risk factors and individualized interventions for women during pregnancy are important to improve maternal and child health. In this paper, we summarize the recent research progress of risk factors and interventions related to GDM, and provide a basis for the comprehensive prevention and treatment of GDM in the future.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Adverse Pregnancy Outcomes, Risk Factors, Intervention Measures, Research Progress

Copyright © 2022 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

随着现代生活方式和饮食结构的改变,全球的GDM患病率一直在上升,范围从9.3%到25.5% [1]。GDM在种族间有着显著的差异,研究发现[2],亚洲女性发病率约为白人女性的5~10倍。而GDM会导致众多不良母婴结局,如早期增加了孕母早产、子痫前期等不良妊娠结局的发生率,远期增加了孕母代谢性疾病及心血管疾病等风险,甚至,发展为2型糖尿病的概率可高达20%~50% [3]。孕期女性如一直处于高糖环境中,其子代的代谢也可能受到影响,如发生巨大儿的患病风险增加2.74 (95% CI: 1.85~7.60) [4],新生儿低血糖患病风险增加3.23 (95% CI: 2.654~3.792) [5],严重影响未来的体智发育,给母婴的健康状态带来严重的影响,也给社会带来沉重的经济负担。

GDM的危险因素众多,肥胖、遗传、肠道菌群及生活环境等均可能导致GDM发生。基于此,早期探寻其相关危险因素,则显得尤为重要。本文将围绕上述主要危险因素,对国内外的研究现状进行综述。

2. 妊娠期糖尿病概述

GDM指妊娠期间首次发生的任何程度的葡萄糖耐受不良,属于内科的常见并发症,我国大陆地区的合并患病率为14.8% [6]。一般认为,妊娠本身即可引发糖尿病,随着孕周的变化,对血糖水平的影响也不尽相同,且病情程度、病程长短与孕期血糖控制水平密切相关。近年来依据不同诊断标准所定义的GDM,国际上尚未达成共识。然而GDM的高患病率,与检测水平的提高以及诊断标准的改变都有着不可忽视的关系。1964年,首个GDM诊断标准制定,主要用于预测女性在怀孕后患糖尿病的可能性。随后的半个世纪,数十个诊断标准相继被提出,其中包括公认的国际糖尿病与妊娠研究组(IADPSG)标准、世界卫生组织(WHO)标准等。数年来,我国诊断标准也相应改变,现参照WHO标准[7] [8] (见表1)。

3. GDM的危险因素

随着近年来我国二孩、三孩政策放开,高龄产妇数量大幅增加,GDM患病率的上升趋势更为明显,因此提高民众对GDM的知晓率,并尽可能在孕前或妊娠早期对GDM的危险因素进行干预和筛查,将明显降低不良母婴结局的发生率。GDM的发生是肥胖、高龄、遗传、肠道菌群等因素共同作用的结果(见表2)。

Table 1. Comparison of diagnostic and screening criteria for GDM in China**表 1.** 我国 GDM 的诊断及筛查标准

年份 Year	指南 Guideline	葡萄糖负荷量 glucose load (g)	诊断标准血糖值 Diagnostic criteria (mmol/L)					异常数目	筛查方法 Method of screening	参考文献 references
			FPG	OGTT-1h	OGTT-2h	OGTT-3h				
2007	《妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案)》	50、75 或 100	5.3	10.0	8.6	7.8	≥2	两步法 75 g OGTT 妊娠 24~28 周期间 50 g GCT 如 1 h 葡萄糖 50 g GCT ≥ 7.8 mmol/L, 行 75 g 或 100 g OGTT	[6]	
2011	《妊娠期糖尿病的诊断标准(2011)》	75	5.1	10.0	8.5	—	≥1	一步法 75 g OGTT	[6]	
2014	《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》	75	5.1	10.0	8.5	—	≥1	一步法 75 g OGTT	[7]	

Table 2. Risk factors for GDM**表 2.** 妊娠期糖尿病的危险因素

	危险因素	参考文献
孕母	孕期 BMI	[9]
	高龄	[10] [11]
	叶酸摄入	[23] [24]
	维生素 D 摄入	[21] [22]
	烟草暴露	[29] [30] [31]
遗传因素	存在易感基因	[16] [17]
不良孕产史	GDM 病史	[19]
	妊娠高血压	[19]
	多囊卵巢综合征	[20]
肠道菌群	流产	[19]
	乳杆菌、双歧杆菌	[25] [26]
环境和空气污染	NO ₂ 、SO ₂ 、PM _{2.5} 、O ₃	[27] [28]
社会心理	抑郁症	[32] [33]
	职业、受教育程度、经济水平	[12] [13] [14]

3.1. 孕母的一般情况

1) 孕前 BMI (body mass index, BMI)和肥胖: 体重指数一直是公认的评估超重和肥胖的标准。由于亚洲人的体脂量有别于欧洲人, 所以我国依据的标准是中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版) [9], 将 BMI < 24 kg/m² 划分为体重正常组, 将孕前 BMI 24.0~27.9 kg/m² 划分为孕前超重组, 将大于或等于 28.0 kg/m² 划分为肥胖组。国内外大量研究发现, 较高的孕前 BMI 女性与孕前体重正常的女性相比, 其发生 GDM 的相对危险度明显增加。机制可能是 BMI 与血清瘦素及胰岛素的敏感性相关, 当血清瘦素水平升高时, 胰岛素敏感性随之下降, 同时孕母的 BMI 就越高[10]。Min Zhao 等[11]通过数据分析发现孕前 BMI 升高 3 kg/m² 会增加 22% 的患病风险(调整后的 OR = 1.22, 95% CI: 1.21~1.24, p < 0.001)。同样, 众多学者也得出了相似的结论, 孕前肥胖的女性, 虽没有对胎儿的发育产生不利的影响, 但在远期的跟踪调查中

发现,肥胖母亲所生的孩子在日后的成长过程中更容易患上因肥胖导致的代谢紊乱性疾病。综上,BMI、肥胖与 GDM 的发病风险呈正相关,但其发病机制尚未明确,可能的原因是在遗传学上二者相似,即肥胖基因、瘦素受体基因等的变异均与肥胖和糖尿病的发生有关。

2) 高龄:近年来,高龄产妇的比例在孕期女性中不断增加。据统计,40岁以上的高龄孕妇,占西方国家孕妇的5%以上[12]。尽管高龄产妇目前还没有标准化的定义,但一个常见的定义是母亲年龄在35岁以上,≥40岁为非常高龄,≥45岁为极高龄。通过剂量反应分析报告显示,GDM风险与生育年龄明显相关,亚洲女性每增加1岁,GDM患病风险增加12.74%,不良妊娠结局也随之增加,其中以45岁及以上的女性风险最高[13]。Luca Marozio等[12]在40岁以上高龄产妇与妊娠结局相关性的研究中,按年龄分为两组(40~44岁和≥45岁),得到结果:孕母年龄是妊娠糖尿病的独立危险因素,且40岁以上的女性罹患GDM、子痫前期等发生率明显较对照组高。高龄与GDM之间关联的机制尚无定论,可能与胰腺β细胞功能和胰岛素敏感性随年龄的增长而下降有关。但近些年来适龄孕母也时有发生GDM,这提醒我们GDM的发病越来越年轻化。

3) 职业、受教育程度、收入:有学者通过对芬兰5962名孕母进行分析发现,GDM的发病率随着初产女性税前收入水平增加而降低,且与受教育程度成反比[14]。相关学者通过队列研究发现以脑力劳动为主的职业女性,其患病率较以体力劳动为主的女性高出约7.43倍[15]。发生原因可能是脑力劳动者常久坐,站立活动及能量消耗少,肥胖的可能增加,进而导致GDM的患病风险增高。我们可以认为更好的职业、较高的受教育程度以及充足的收入都是GDM的保护性因素。来自历年美国生命统计数据显示:更高的教育程度通常与更好的健康状况相关,而收入水平与包括糖尿病在内的几种慢性非感染性疾病的患病率呈负相关[16]。不同的社会经济地位指标可能与一般健康状况有不同程度的关联,教育是反映个人与知识相关的资产,教育程度也部分地决定了未来的收入。预计其关联会影响孕期体重控制、身体活动、身体健康和心理健康,从而降低GDM患病风险。

3.2. 遗传因素

有学者通过评估11类已宣布的糖尿病家族史(包括父亲、母亲、祖母和祖父的糖尿病以及这些类别的组合)作为GDM的危险因素,发现父亲有糖尿病的女性GDM风险高约3.68倍(OR 3.68 95% CI: 2.23~6.07),而母亲有糖尿病的女性患GDM的风险高约4.73倍(OR 4.73 95% CI: 1.26~17.77),且肥胖可使遗传作用增强[17]。由于遗传因素,经过妊娠这一生理过程,多数GDM患者的血糖在产后恢复正常,但胰岛素抵抗仍存在,微血管病变将进一步诱发GDM。糖尿病家族史也会使糖耐量受损加重,周雨梅等[18]通过探究糖尿病家族史对GDM孕妇血糖的影响时发现,糖尿病家族史组的孕母其FPG、OGTT 1 h血糖、OGTT 2 h血糖及糖化血红蛋白水平均明显高于无家族史组。有家族史的女性可能由于体内存在糖尿病的易感基因如:外周血ERβ基因AluI位点多态性,导致机体对胰岛素反应的敏感性降低[19]。同时胰岛素分泌不足,在幼年时期即可发生胰岛素抵抗,继而容易发生孕前肥胖,而其后代因相关的遗传基因及宫内高糖环境的影响,将来也可能出现糖耐量受损。因此,对于有糖尿病家族史的GDM患者,需要重点筛查,早期进行健康教育。

3.3. 既往不良孕产史

根据相关荟萃分析显示,GDM总体复发率可达33%~69% [20]。有学者通过横断面研究亚洲GDM的患病率和危险因素发现:既往有GDM(OR 8.42, 95% CI 5.35~13.23)和先天性异常(OR 4.25, 95% CI 1.52~11.88)女性,其患GDM几率比正常妊娠的女性分别高3.5倍和4.3倍,且巨大儿、流产史、妊娠高血压病等不良妊娠史也会不同程度的增加GDM患病风险[21]。另有学者发现,因为多囊卵巢综合征和GDM是育龄女性的常见疾病,均可导致胰岛素抵抗,使患多囊卵巢综合征的女性未来GDM的风险升高

[22]。综上,可以认为在 GDM 患病的相关的产科因素中,既往有 GDM 等不良孕产史是下次妊娠中 GDM 患病的独立危险因素。尽可能筛查出 GDM 等既往不良孕产史的女性,并将其作为 GDM 的高危病例,遗传基因目前很难干预,但我们可以通过积极控制育龄妇女的体重,孕早期加强管理,如早期进行医学营养治疗(medical nutrition therapy, MNT)对 GDM 女性孕期体重控制及代谢性疾病的预防均有一定影响[23]。但目前的研究多为观察性研究,未来可以设计大样本量前瞻性队列研究以进一步明确其机制。

3.4. 孕前 25-(OH)D 水平和叶酸的补充

1) 25-(OH)D 水平: 维生素 D 既往仅被认为仅参与体内骨代谢。近几年发现,其与糖尿病、肥胖及心血管系统疾病密切相关,因而被称为“维生素 D 内分泌系统”。而 25-羟维生素 D 是反映体内维生素 D 水平的可靠指标。数据显示,孕期维生素 D 缺乏在我国孕妇中普遍存在,且可以通过多种机制影响葡萄糖稳态。临床工作中认为,孕期补充维生素 D 降低 GDM 发生率的同时,可明显改善不良母婴结局。在一项前瞻性队列研究中发现 25-(OH)D 水平为 40~90 nmol/L 的人群, GDM 的患病风险最低[24]。但当前定义维生素 D 充足与否的临界值基于维持普通人骨骼健康的水平,将来需根据孕母这个特殊群体来定义更加合适的阈值。先前的研究报告了非关联发现,补充维生素 D 将对 GDM 患病率或血糖水平没有影响。如 CC Cabrera 等[25]发现未患 GDM 的女性其血清维生素 D 水平更低,且维生素 D 水平与 GDM 发病无明显关联。理论上,血清 25-(OH)D 不足可能会降低孕母胰岛素的敏感性,加重胰岛素抵抗,破坏血糖的动态平衡,从而增加 GDM 患病风险。目前二者的量值关系仍有高度的不确定性,但若在孕早期通过检测血清 25-(OH)D 水平可充分了解体内维生素 D 的状况,对维生素 D 缺乏的孕妇给予适当的补充,也可起到预防的作用。

2) 叶酸的补充: 由于叶酸具有预防出生缺陷的作用,是孕期所需的重要元素之一,医疗机构会建议女性在孕前三个月即开始补充叶酸。有学者通过收集孕早期 9~13 周之间的孕母的红细胞叶酸和维生素 B12 水平进行随访测量,并在孕 24~28 周进行血糖监测,发现妊娠初期每天补充叶酸会增加发生 GDM 风险,此外,孕早期红细胞叶酸浓度与 OGTT 1-h 和 2-h 血糖水平呈正相关[26]。而 Li M 等[27]通过随访发现,与摄入不足(<400 mg/天)的女性相比,叶酸摄入量充足(≥ 400 mg/天)的女性的 GDM RR 值为 0.83 (95% CI 0.72, 0.95, $p = 0.007$)。但鉴于目前国内外的研究性质,多数研究都是通过问卷调查评估孕母叶酸状态,且孕母在孕期实际会摄入多种复合维生素及保健品,可能与实际数据存在差异,不能直接反映体内叶酸水平。因此,还需要进行更多的调查和临床研究以评估孕期叶酸对于母体和后代的影响。

3.5. 肠道菌群

随着人们对肠道菌群研究的深入,在众多代谢性疾病的发生过程中,肠道菌群的作用逐渐被关注,尤其是对 GDM 患病的影响成为研究热点。肠道菌群虽易受多种因素影响,但在一定程度上可保持稳态,当这种稳态被破坏后,即可引起肠道黏膜屏障受损及脂代谢紊乱,进而引发糖耐量异常。研究发现,肠道菌群的数量和种类在 GDM 女性和健康女性中明显不同,如健康女性体内的乳杆菌及双歧杆菌等明显升高。而通过改变饮食习惯可调节肠道菌群的结构,影响机体对胰岛素的敏感性,临床上现有的干预措施包括:服用肠道微生态调节剂,包括益生菌、益生元等[28]。近年来国外学者发现,接受健康小鼠粪菌移植的高脂饮食小鼠,其胰岛素抵抗指数明显改变,并减轻高脂饮食对胰腺组织的损伤[29]。然而肠道菌群紊乱的治疗周期较长,尤其是孕期女性的肠道微生态失衡的具体情况,实施个体化干预治疗,粪菌移植未来有望成为治疗 GDM 的新思路。

3.6. 环境和空气污染

近年来,空气污染对健康的影响成为热点,但关于孕前环境污染暴露调查较少。美国有学者发现暴

露于 PM_{2.5}、PM₁₀ 和 NO₂ 化学成分混合物的环境与 GDM 风险增加有关,其中以 NO₂ 和 PM_{2.5} 对 GDM 影响最大[30]。Zhang 等[31]通过研究发现,孕早期接触 SO₂ 可增加 GDM 患病风险,而孕前 O₃ 暴露与 GDM 发展呈负相关。由于妊娠是女性的关键的时间窗口,在此期间减少有害暴露,会显著阻止随后的不良风险发生。然而,多数女性对暴露污染而不知情,调查问卷的主观评估可能会导致潜在的偏差。并且由于污染物监测值存在不稳定情况,还需进一步探究空气污染和其他相关因素的联合影响,如绿地、气象因素等。其次,不同地区的空气污染暴露水平不同,对人体健康产生的影响也不尽相同。因此,未来应在多地进行研究,尤其是在空气污染严重的发展中国家和工业区。

3.7. 烟草暴露

吸烟暴露被定义为自行吸烟者或孕期接触二手烟。20 年代初期,美国、加拿大和瑞典的女性在妊娠期间吸烟的比率占 10.5%~13% [32]。且已经有研究表明即使孕期被动吸烟,其 GDM、胎膜早破和低出生体重儿的发生风险也极高[33]。近年来,孕期吸烟已逐渐成为饱受关注的公共卫生问题。不同时期吸烟对孕母影响不同,如国外研究发现孕早期吸烟比晚期吸烟患 GDM 风险更大[34]。因问卷调查真实性与孕母本人主观认知存在一定出入,其次多数调查在城市地区开展,孕母经济环境和文化程度较好,大多可主动避免被动吸烟,日后需在经济发展不同程度的城市和乡村进行调查。同时,还需要大部分研究在入组标准、取样、试验方法和结果报道等方面存在显著差异,并根据孕期吸烟的数量进行总体剂量反应分析。

3.8. 抑郁症

有学者对 1300 名孕母进行了一项横断面研究[35],使用 Patient Health Questionnaire-9 评估其抑郁状态,发现其中抑郁症的患病率为 11%,GDM 患病率增加 1.54 倍,说明抑郁症和 GDM 之间存在显著关联。近年来,已经有越来越多的流行病学数据表明抑郁症是 GDM 的危险因素,但并非全部,有学者调查中发现 GDM 与产前抑郁症之间无关联(OR = 0.95; 95% CI: 0.68~1.33) [36]。综上,对于 GDM 和抑郁症的关联需要进行更多研究。尽管对这些不同的研究结果还没有明确的解释,但孕期情绪和习惯的改变自然会引起生理改变。孕母的抑郁症患病率持续升高,是近年来的关注热点,应早期对这一特殊群体通过健康教育、心理咨询等,可以在一定程度上避免产后抑郁症。

4. 结语

GDM 作为产科常见的并发症,近年来发病率显著增加,且呈年轻化趋势。国内外研究证实,GDM 可对妊娠女性及其子代造成早期甚至远期影响,其危险因素数量和程度不同,不良母婴结局发生风险也不同,所以在对 GDM 的危险因素进行筛查过程中依旧将面对众多的挑战,如较少的研究新型炎症生物标志物及脂肪因子等和 GDM 的关系,尽管其与 GDM 后代的代谢、心血管疾病的发展存在联系。目前,我国对于 GDM 的干预,存在针对性不足的问题,使得临床指导效果有限。当然,仍有新的相关研究热点(如:肠道菌群中的粪菌移植治疗 GDM)对于降低 GDM 的发病有重要意义,未来还需进行更多的基础研究及动物实验研究。然而,为更好规范危险因素的筛查及干预,我们将会对不同人群进行分类,把相关危险因素程度量化区分,如:环境暴露、微量元素摄入、精神心理状态等,采取个体化干预,以改善母婴结局。

基金项目

陕西省重点研发计划(2022ZDLSF02-11)。

参考文献

- [1] Wen, L., Wu, Y., Yang, Y., *et al.* (2019) Gestational Diabetes Mellitus Changes the Metabolomes of Human Colostrum, Transition Milk and Mature Milk. *Medical Science Monitor*, **25**, 6128-6152. <https://doi.org/10.12659/MSM.915827>
- [2] Hedderston, M., Ehrlich, S., Sridhar, S., *et al.* (2012) Racial/Ethnic Disparities in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus by BMI. *Diabetes Care*, **35**, 1492-1498. <https://doi.org/10.2337/dc11-2267>
- [3] 王朦朦, 王颖, 陈赵静, 等. 维生素D补充与妊娠期糖尿病患者血糖控制和不良母婴结局的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(2): 253-258.
- [4] 赵豆豆, 单莉, 米阳, 等. 妊娠期糖尿病及孕中期血糖水平与新生儿出生体质量的关联研究: 基于出生人口队列[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(2): 311-316. <https://doi.org/10.7652/jdyxb202102025>
- [5] 马玉着, 陈素玉, 刘昱婕. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-15a 表达水平及其与母婴不良结局的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4): 650-654. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.027>
- [6] Juan, J. and Yang, H. (2020) Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 9517. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249517>
- [7] 苗志荣, 吴红花. 妊娠期糖尿病诊断与治疗研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 365-370.
- [8] 赵豆豆, 单莉, 米阳, 等. 基于出生人口队列的妊娠期糖尿病及孕中期血糖水平对孕周的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(4): 623-627.
- [9] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(9): 525-540.
- [10] Hu, S., Liu, Q., Huang, X., *et al.* (2016) Serum Level and Polymorphisms of Retinol-Binding Protein-4 and Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, **16**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0838-7>
- [11] Zhao, M., Yang, S., Hung, T.C., *et al.* (2021) Association of Pre- and Early-Pregnancy Factors with the Risk for Gestational Diabetes Mellitus in a Large Chinese Population. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 7335. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86818-7>
- [12] Marozio, L., Picardo, E., Filippini, C., *et al.* (2019) Maternal Age over 40 Years and Pregnancy Outcome: A Hospital-Based Survey. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **32**, 1602-1608. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1410793>
- [13] Zhou, Z., Chen, G., Fan, D., *et al.* (2020) Size and Shape of Associations of OGTT as Well as Mediating Effects on Adverse Pregnancy Outcomes among Women with Gestational Diabetes Mellitus: Population-Based Study from Southern Han Chinese. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article No. 135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00135>
- [14] Rono, K., Masalin, S., Kautiainen, H., *et al.* (2019) Impact of Maternal Income on the Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Primiparous Women. *Diabetic Medicine*, **36**, 214-220. <https://doi.org/10.1111/dme.13834>
- [15] 邬海虹. 妊娠期糖尿病的危险因素及妊娠结局分析——基于 1888 例孕妇的队列研究[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(12): 1721-1723.
- [16] Wang, J.W., Wang, Q., Wang, X.Q., *et al.* (2021) Association between Maternal Education Level and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **34**, 580-587. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1611773>
- [17] Lewandowska, M. (2021) Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Risk for Declared Family History of Diabetes, in Combination with BMI Categories. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 6936. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136936>
- [18] 周雨梅, 谢妮, 张丽霞, 等. 糖尿病家族史对妊娠糖尿病孕妇血糖、血脂及妊娠结局的影响[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(3): 329-334.
- [19] 钟萍, 莫蕾, 全丽虹. 外周血 ER β 基因 AluI 位点多态性与妊娠期糖尿病易感性的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(10): 31-35.
- [20] 唐晓红. 复发性妊娠期糖尿病患者血糖状况及高危因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(2): 247-250.
- [21] Lee, K.W., Ching, S.M., Ramachandran, V., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, **18**, Article No. 494. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2131-4>

- [22] Ali, A.D., Mehrass, A.A., Al-Adhroey, A.H., *et al.* (2016) Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Yemen. *International Journal of Women's Health*, **8**, 35-41. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S97502>
- [23] 崔铭萱, 吕净, 蔡晶晶, 等. 孕早期医学营养治疗对妊娠期糖尿病高危妊娠女性体重及血糖代谢并发症的影响[J]. 中国医刊, 2019, 54(4): 439-442. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2019.04.026>
- [24] Milajerdi, A., Abbasi, F., Mousavi, S., *et al.* (2021) Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Nutrition*, **40**, 2576-2586. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.037>
- [25] Cabrera, C.C., Dampil, O.A. and Ong-Lopez, A.M. (2020) The Association between Maternal Serum Vitamin D Levels and Gestational Diabetes Mellitus among Filipino Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, **35**, 169-175. <https://doi.org/10.15605/jafes.035.02.04>
- [26] Chen, X., Zhang, Y., Chen, H., *et al.* (2021) Association of Maternal Folate and Vitamin B12 in Early Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, **44**, 217-223. <https://doi.org/10.2337/dc20-1607>
- [27] Li, M., Li, S., Chavarro, J.E., *et al.* (2019) Prepregnancy Habitual Intakes of Total, Supplemental, and Food Folate and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, **42**, 1034-1041. <https://doi.org/10.2337/dc18-2198>
- [28] Du, X., Xie, C., Shi, L., *et al.* (2020) Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Supplementation in Prediabetes: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e19708. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019708>
- [29] Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., *et al.* (2019) Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article No. 455. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
- [30] Jo, H., Eckel, S.P., Chen, J.C., *et al.* (2019) Associations of Gestational Diabetes Mellitus with Residential Air Pollution Exposure in a Large Southern California Pregnancy Cohort. *Environment International*, **130**, Article ID: 104933. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104933>
- [31] Zhang, H., Wang, Q., He, S., *et al.* (2020) Ambient Air Pollution and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Evidence from Biological Mechanisms to Population Epidemiology. *Science of the Total Environment*, **719**, Article ID: 137349. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137349>
- [32] Tong, V.T., Dietz, P.M., Morrow, B., *et al.* (2013) Trends in Smoking before, during, and after Pregnancy—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 Sites, 2000-2010. *MMWR Surveillance Summaries*, **62**, 1-19.
- [33] 王雪茵, 张小松, 周敏, 等. 孕期被动吸烟对妊娠并发症及妊娠结局的影响[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(4): 419-423.
- [34] Wang, J.W., Cao, S.S., Hu, R.Y., *et al.* (2020) Association between Cigarette Smoking during Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **33**, 758-767. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1500547>
- [35] Larrabure-Torrealva, G.T., Martinez, S., Luque-Fernandez, M.A., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: Findings from a Universal Screening Feasibility Program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy Childbirth*, **18**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1904-0>
- [36] Katon, J.G., Russo, J., Gavin, A.R., *et al.* (2011) Diabetes and Depression in Pregnancy: Is There an Association? *Journal of Women's Health*, **20**, 983-989. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2662>