

妊娠期糖尿病危险因素和发病机制的研究进展

郑凯南*, 李 伟, 徐金娥

青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年11月9日; 录用日期: 2024年12月2日; 发布日期: 2024年12月11日

摘 要

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是在妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常, 是一种葡萄糖利用障碍性疾病。在我国, 使用世卫组织标准, GDM的流行率为5%~9%; 使用我国最新诊断标准, GDM的发病率约为18%~20%。近年来, GDM的发病率不断升高, 对母婴健康造成了巨大影响。目前对GDM的发病机制尚无定论, 可能与胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍有关。此外, 也有研究表明, 免疫因素、肠道菌群紊乱、炎症反应、脂肪因子等与GDM的发生存在相关性, 但多为回顾性研究, 相关证据并不充分。遗传因素、肥胖、多囊卵巢综合征病史、不良孕产史等也是GDM的危险因素。本文主要对妊娠期糖尿病的危险因素和发病机制作出总结, 从而进一步对妊娠期糖尿病的发病机制、管理和治疗寻找新的思路。

关键词

妊娠期糖尿病, 发病机制, 危险因素, 炎症反应, 免疫因素

Research Progress on Risk Factors and Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus

Kainan Zheng*, Wei Li, Jine Xu

Department of Obstetrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 9th, 2024; accepted: Dec. 2nd, 2024; published: Dec. 11th, 2024

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is an abnormal glucose tolerance of varying degrees that

*通讯作者。

文章引用: 郑凯南, 李伟, 徐金娥. 妊娠期糖尿病危险因素和发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 284-290. DOI: 10.12677/acm.2024.14123078

occurs or is first detected during pregnancy and is a disorder of glucose utilization. In our country, using WHO standards, the prevalence of GDM is 5%~9%; Using the latest diagnostic criteria in China, the incidence of GDM is about 18%~20%. In recent years, the incidence of GDM has been increasing, which has caused great impact on the health of mother and child. At present, the pathogenesis of GDM is still inconclusive, which may be related to insulin resistance and β cell dysfunction. In addition, studies have also shown that immune factors, intestinal flora disorders, inflammatory responses, and adipokines are correlated with the occurrence of GDM, but most of them are retrospective studies and the relevant evidence is insufficient. Genetic factors, obesity, history of polycystic ovary syndrome, and adverse pregnancy history are also risk factors for GDM. This article mainly summarizes the risk factors and pathogenesis of gestational diabetes, so as to further find new ideas for the pathogenesis, management and treatment of gestational diabetes.

Keywords

GDM, Pathogenesis, Risk Factors, Inflammatory Response, Immune Factors

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

妊娠期糖尿病是孕妇在妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常，是一种葡萄糖利用障碍性疾病。目前我国广泛使用的 GDM 诊断标准是以《妊娠糖尿病诊断和治疗指南(2014)》为依据的，在妊娠 24~28 孕周内进行 2 小时 75 g OGTT。一般空腹血糖 > 5.1 mmol/L，或口服 75 g 葡萄糖后 1 小时血糖 > 10 mmol/L，或 2 小时后血糖 > 8.5 mmol/L 均可诊断 GDM。该病可分为 GDM-1，即可用饮食控制的 GDM；GDM-2，即需用胰岛素控制的 GDM。GDM 全球发病率约为 7%，在过去几十年中，这一比例一直在增长，预计未来还会增加。母亲的高血糖会导致代谢异常，而胎儿的高血糖则会导致高胰岛素血症，GDM 并发症的发生率与血糖控制成反相关。GDM 妇女发生巨大儿、羊水过多、手术分娩、肩难产、出生损伤、围产期死亡率、高血压疾病和先兆子痫、先天畸形和剖宫产风险更高；后代的长期后遗症是肥胖和代谢综合征。调查发现，大约 50% 患有 GDM 的女性将在 10 年内患上糖尿病[1]，且研究表明有 GDM 病史的女性发生 2 型糖尿病(T2DM)的风险比妊娠期血糖正常的女性高近 10 倍[2]。本文将从 GDM 的危险因素及发病机制方面做出总结，从而为治疗和管理 GDM 寻找新的思路。

2. 危险因素

2.1. 家族史

一级亲属的糖尿病家族史与发生 GDM 的风险增加独立相关。糖尿病家族史是妊娠期妇女患 GDM 的高危因素，研究表明，父母一方患糖尿病，则其女患 GDM 的风险可增加 3~4 倍，若父母双方均患有糖尿病，则其女罹患 GDM 的风险更高[1]。

2.2. 肥胖

肥胖可以导致多种疾病发生，也是 GDM 的高危因素。衡量体重的常用指标为 BMI，一般 BMI > 24 ，则可认为是超重，BMI > 28 则可定义为肥胖。研究发现，孕前 BMI ≥ 25 kg/m² 的孕妇发生 GDM 的风险约是正常孕妇的 3 倍[3]。妊娠合并肥胖，可使羊水过多、巨大儿、难产等发生风险增高[4]，因此根据孕

孕妇前 BMI 合理控制体重增长是孕期的重要一课。已有研究表明, 孕前 BMI 高和孕期体重增长过多会增加 GDM 发生风险, 若高 BMI 叠加其他危险因素, 则 GDM 的发生概率会显著增高[5]。

2.3. 多囊卵巢综合征病史

多囊卵巢综合征是育龄期妇女常见的内分泌代谢疾病, 与健康女性相比, PCOS 女性患糖尿病的风险高出 8 倍。PCOS 诱发妊娠期糖尿病的机制尚不清楚, 但根据相关数据分析, 患有 GDM 的孕妇中, 约 40% 同时合并 POCS [6], 这表明 POCS 与 GDM 具有显著相关性。此外, POCS 还可导致肥胖、胰岛素抵抗等[7], 这些均为 GDM 的危险因素, 危险因素叠加可使发生 GDM 的概率更高。一项回顾性队列研究纳入了 2389 例中国孕妇, 报告妊娠早期 PCOS 女性发生 GDM 的风险增加 1.5 倍[8]。一项纳入 7629 例女性的全国性人群研究也显示, PCOS 病史是 GDM 发生的重要且独立的危险因素[9]。

2.4. 不良孕产史

目前没有直接证据表明不良孕产史可以导致 GDM 的发生, 但临床上多种回顾性研究表明, 有不良孕产史的孕妇发生 GDM 的更高, 不良孕产史与 GDM 存在较高的相关性。因此, 不明原因的反复流产、胎停、胎儿畸形、胎死宫内、既往巨大儿分娩史、大于胎龄儿分娩史等已被公认为 GDM 的高危因素之一[10]。此外, 既往妊娠 GDM 病史会显著增加再次患 GDM 的风险[11]。因此, 在临床上询问病史时需注意孕妇的妊娠史, 若存在不良孕产史可进行早期血糖检测及干预。

2.5. 高龄

高龄产妇是 GDM 的一个重要危险因素, 特别是对于产妇年龄在 35 岁或以上的女性。高龄女性 GDM 的发生率为 26.7%, 而年轻孕妇的发病率仅为 13.4% [12]。GDM 的发病率也随着产妇年龄的增长而增加, 在 ≥ 30 岁、25~29 岁和 < 25 岁女性中, GDM 的发病率分别为 23.7%、15.7% 和 12.6% [13]。一项横断面研究纳入了中国五个部分省份的 16 家医院, 结果显示, 36~45 岁女性发生 GDM 的风险是 18~25 岁女性的近 4 倍[14]。临床上对于高龄孕妇可在孕早期进行血糖监测, 并及时进行干预。

2.6. 其他

感染也是 GDM 的危险因素, 相关数据表明巨细胞病毒感染、乙肝病毒抗原阳性的孕妇患 GDM 的概率更高[15], 具体机制尚不清楚, 或与炎症因子有关。此外, 长期接触低剂量持续性有机污染物也是 GDM 的危险因素之一[16]。维生素 D 缺乏[17]、妊娠压力增高导致皮质醇水平升高也与 GDM 发生存在相关性。孕期有高危因素的孕产妇应提早进行血糖的监测, 及在饮食上控制, 预防 GDM 的发生。

3. 发病机制

目前对于 GDM 的发病机制的研究尚不明确, 国内外多项研究表明 GDM 发病的可疑机制包括: 胰岛素抵抗、炎症因子、线粒体功能障碍、肠道菌群紊乱、自身免疫因素、脂肪因子、氧化应激。

3.1. 胰岛素抵抗

妊娠期母体会发生生理性胰岛素抵抗, 以减少对葡萄糖的应用, 增加对胎儿的供给。为了维持正常的血糖水平, β 细胞会代偿性增加胰岛素分泌, 若是胰岛素抵抗过重且 β 细胞代偿不足, 则会发生 GDM。关于胰岛素抵抗的机制, 有相关几个观点: 其一, 妊娠期母体激素水平发生变化, 人胎盘催乳素和人胎盘生长激素均升高, 这两种激素均可拮抗胰岛素, 降低葡萄糖的代谢和利用率。其二, 母体内的皮质醇及孕激素均可不同程度的增加胰岛素抵抗。机体为了使葡萄糖维持于正常水平, 从而分泌更多的胰岛素,

导致高胰岛素血症,当胰岛素 β 细胞不能分泌足量的胰岛素来维持血糖时,就会导致糖代谢紊乱,从而发生妊娠期糖尿病。这两种观点目前并无可靠的证据证明,其中机制也并不清楚,还需进一步探究。

3.2. 肠道菌群紊乱

肠道菌群是定植在肠道中的所有微生物,这些微生物通过调节肠道代谢影响机体功能,若肠道菌群发生紊乱,则导致炎症和自身免疫通路激活、肠道肽分泌异常、胰岛素信号传导受损、能量提取增加和宿主脂肪储存等异常情况。妊娠期妇女在激素、免疫、代谢等变化的影响下会使肠道菌群的组成发生变化,研究表明,妊娠期妇女肠道内瘤胃球菌科的微生物丰富度降低,并推测能量收集增加、促炎状态和胰岛素信号传导受损,从而导致糖代谢异常。相关研究表明,肠道微生物菌群与新生儿的BMI有关,有相关研究收集新生儿胎粪测序,发现患有GDM孕妇分娩的新生儿十二个月后BMI更高,肠道微生物菌群的多样性更低[18]。若此学说成立,或可通过调节肠道内菌群起到调控血糖的作用。

3.3. 免疫因素

免疫因素可导致多种疾病的发生,尤其妊娠期间,孕妇的免疫环境发生改变容易引起多种不良反应,但目前来讲,免疫异常引起妊娠期糖尿病的机制并不明确。研究表明,免疫引起妊娠期糖尿病的原因有以下几点:第一,机体高糖状态可以诱发炎症反应,而炎症反应与免疫细胞的浸润、激活和分化有关,高糖状态可以抑制免疫细胞产生细胞因子,从而导致免疫失调,免疫失调则可以引起胰岛素的敏感性降低,形成一个恶性循环,是GDM病情越来越严重。其次,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在启动GDM中性粒细胞NETosis反应中起关键作用。TNF- α 可与受体结合激活NF- κ B通路促进炎症因子分泌和免疫细胞分泌,炎症因子的分泌则会导致胰岛素抵抗和胰岛素分泌异常。此外,GDM的发生或与IL-37、IL-38有关。IL-38是一种抗炎介质,通过与IL-36Ra结合来抑制炎症,而IL-37是一种新型的抗炎因子,可保护孕妇免受GDM的发展。绒毛膜绒毛和脐带中产生的IL-38可能是GDM发展过程中对局部炎症的反应。这种失调的微环境可能通过免疫介导的机制促进GDM的发展[19]。

3.4. 炎症反应

炎症反应导致GDM的机制尚未有确切定论,但炎症反应与GDM之间有较强的相关性这一观点是毋庸置疑的。目前主要认为炎症因子可以导致胰岛素抵抗,从而导致GDM的发生。促炎因子导致IR的通路可能存在以下2种:核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路及信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路。TNF- α 会增强GDM的易感性,这一结果或与H2S有关,血糖升高时H2S下降,同时伴随着TNF- α 升高,从而导致早期胎盘分泌的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、趋化因子配体5和白细胞介素-10增多。细胞因子信号抑制3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)通路也被激活。SOCS3通过多种不同机制抑制胰岛素信号转导,包括胰岛素受体抑制、阻断其激活并诱导其降解。另外,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)参与IL-6诱导的STAT3/SOCS3通路,加剧IR,导致GDM的发生。除此之外,如上文提到的IL-37、IL-38这两种新型抗炎因子,可以保护孕妇免受GDM的侵犯,但当这两种因子缺乏时,则会导致体内的炎症环境紊乱,这种情况下炎症因子可能会攻击胰岛 β 细胞,从而导致GDM的发生。许多自身免疫性疾病中观察到IL-37和IL-38的失调,这两种因子失调或许通过免疫途径导致GDM。基于这种观点,检测胎盘中IL-37、IL-38或可预测GDM的发生。相关研究反应,炎症相关的血液学指标,如白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等也可以从不同途径直接或间接导致GDM,但这一研究并未被确切证实,继续进一步研究或可通过血液学指标反应GDM的发病情况。

3.5. 线粒体功能障碍

线粒体是真核生物体内的多功能细胞器，是细胞中制造能量的结构，是细胞进行有氧呼吸的场所。除了供能外，线粒体还参与细胞分化、细胞信息传递、和细胞凋亡等过程。线粒体功能障碍或与肥胖、高糖导致的功能损害，以及药物治疗对线粒体的损害有关[20]。健康妊娠妇女的线粒体功能会发生生理性变化，如胎盘细胞滋养层线粒体糖酵解和母体氧化应激水平升高，循环线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 拷贝数水平随妊娠进程逐渐降低，线粒体随妊娠出现适应性变化，以此提供胎儿生长发育所需的能量供给、细胞信号传递以及激素释放。当发生 GDM 时，母体氧化应激水平进一步上升，线粒体作为耗氧细胞器，容易受到过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)损伤，改变正常结构与生理状态，进而出现功能障碍如形态结构改变、氧化呼吸水平减弱、生物发生减少和线粒体动力学失调，这些改变同样会促进 GDM 的发展。母体发生 GDM 时，母体、胎盘和子代线粒体功能都会发生不同程度的改变。母体改变主要为骨骼肌线粒体氧化呼吸水平下降，相关研究表明，造成这种情况的原因是或与线粒体氧化磷酸化能力下降[21]和线粒体氧化呼吸复合物 I、III、IV 酶活性下降有关。GDM 也会影响胎盘线粒体功能，Jiang 等通过蛋白质印记实验分析发现，GDM 导致的高糖环境可使组胎盘过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1α (PGC-1 α)、线粒体转录因子 A (TFAM) 蛋白质丰度显著降低，且在男性胎儿中这两种因子的表达与 mtDNA 的拷贝数呈负相关，而在女性胎儿中却没有相似现象，这提示胎盘 PGC-1 α /TFAM/线粒体生物发生途径受母体血糖和后代性别的影响。此外，GDM 胎盘线粒体融合标志物显著下降，这表明高糖环境或可影响胎盘线粒体融合功能[22]，线粒体还会发生形态上的变化、出现脊损伤等。GDM 导致宫内的高糖环境也会增加胎儿未来罹患代谢相关疾病的风险，目前发现 GDM 患者脐带的间充质细胞中线粒体活性降低，调节线粒体功能的基因表达显著降低[23]。

3.6. 脂肪因子

妊娠期妇女体内脂肪因子水平的变化也有可能引起胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤。相关的脂肪因子包括瘦素、脂联素、视黄醇结合蛋白 4、内脂素、抵抗素等。瘦素主要由脂肪细胞分泌，参与调节能量的摄入与消耗，目前已确定胎盘中存在瘦素和瘦素受体的 mRNA 及蛋白质，可以提高母体妊娠期的瘦素水平。而母体血浆瘦素水平则与患 GDM 的风险呈线性相关：瘦素水平每增加 10 ug/L 会导致患 GDM 的风险增加 20%。瘦素还可促进胎儿脑神经发育，GDM 的患者存在瘦素抵抗，导致瘦素水平低下，这或许可以影响糖尿病儿的脑神经发育。脂联素是一种具有胰岛素敏感性、抗炎和抗动脉粥样硬化的作用的脂肪因子，研究推测胎盘可能是脂联素的来源之一，胎盘分泌脂联素减少时，发生 GDM 的风险会增高[24]。William 等人发现脂联素水平低于 6.4 mg/ml 时发生 GDM 的风险会增加 4.6 倍。此外，研究表明抵抗素可以促进肥胖和胰岛素抵抗的发生，而在孕妇分娩以后，血清中的抵抗素水平会下降，由此推测，胎盘或胎儿可以分泌抵抗素，或是妊娠可以导致母体的抵抗素水平增加。除了上述提到的脂肪因子，内脂素、视黄醇结合蛋白 4 以及丝氨酸蛋白酶抑制剂也可以不同程度地影响 GDM 的发生，但相关机制并未有确切定论。

4. 结论

目前我国 GDM 的发病较为广泛，这为妊娠期妇女增加了巨大的心理和经济压力，做好 GDM 的预防工作宣传尤为重要，生活方式干预，包括饮食和体育锻炼，是预防和干预 GDM 的有效和一线预防策略。指导妊娠期妇女合理控制饮食、控制糖分的摄入、控制体重的增长以及改善妊娠期生活方式，从源头上降低 GDM 的风险因素，这对于早期预防 GDM 的发生尤为重要。而对于已患有 GDM 的妊娠期妇女，要开展好妊娠期 GDM 宣传管理工作，积极宣传 GDM 基础知识教育、饮食干预、体育锻炼、体重管理、血

糖自我监测方法等, 可先尝试从饮食和生活方式方面入手, 控制血糖。若血糖控制不佳, 应联合内分泌科及营养科大夫, 尽早使用胰岛素控制血糖, 避免血糖增高引起并发症危及母婴健康。对于有 GDM 高危因素的孕妇, 可从妊娠早期开始监测血糖, 及早进行控制。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Juan, J., Yang, H., Su, R. and Kapur, A. (2019) Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in China: Perspective, Progress and Prospects. *Maternal-Fetal Medicine*, **1**, 31-37. <https://doi.org/10.1097/fm9.0000000000000008>
- [3] Lee, K.W., Ching, S.M., Ramachandran, V., Yee, A., Hoo, F.K., Chia, Y.C., et al. (2018) Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **18**, Article No. 494. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2131-4>
- [4] 张燕, 张广意, 马嫔, 徐丽莉, 米光丽. 孕前 BMI 和孕期体重增长对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响[J]. 护士进修杂志, 2023, 38(21): 1960-1965, 1970.
- [5] 戴美龙, 郁林, 陈霞, 陈静. 孕前体质指数、孕期增重与 GDM 风险关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(11): 2712-2716.
- [6] Choudhury, A.A. and Rajeswari, V.D. (2022) Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Increases the Risk of Subsequent Gestational Diabetes Mellitus (GDM): A Novel Therapeutic Perspective. *Life Sciences*, **310**, Article ID: 121069. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121069>
- [7] Selen, D.J. and Powe, C.E. (2022) Gestational Diabetes and Other Adverse Pregnancy Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **29**, 521-527. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000769>
- [8] Xiao, Q., Cui, Y., Lu, J., Zhang, G. and Zeng, F. (2016) Risk for Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Birth Outcomes in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology*, **2016**, Article ID: 5787104. <https://doi.org/10.1155/2016/5787104>
- [9] Pan, M., Chen, L., Tsao, H. and Chen, K. (2015) Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE*, **10**, e0140544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140544>
- [10] 刘硕嘉. 妊娠期糖尿病发病高危因素及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2612-2614.
- [11] MacNeill, S., Dodds, L., Hamilton, D.C., Armson, B.A. and VandenHof, M. (2001) Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, **24**, 659-662. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.659>
- [12] Zhu, W., Yang, H., Wang, C., Su, R., Feng, H. and Kapur, A. (2017) High Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Beijing. *Chinese Medical Journal*, **130**, 1019-1025. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.204930>
- [13] 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>
- [14] Xu, X., Liu, Y., Liu, D., Li, X., Rao, Y., Sharma, M., et al. (2017) Prevalence and Determinants of Gestational Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **14**, Article No. 1532. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121532>
- [15] Wang, Y., Zhang, X., Zheng, X., Song, G., Fang, L., Wang, Y., et al. (2022) Human Cytomegalovirus Infection and Its Association with Gestational Diabetes Mellitus during Pregnancy. *PeerJ*, **10**, e12934. <https://doi.org/10.7717/peerj.12934>
- [16] Yang, C., Kong, A.P.S., Cai, Z. and Chung, A.C.K. (2017) Persistent Organic Pollutants as Risk Factors for Obesity and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **17**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0966-0>
- [17] Muthukrishnan, J. and Dhruv, G. (2015) Vitamin D Status and Gestational Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **19**, Article No. 616. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163175>
- [18] Zhu, Q., Yang, X., Zhang, Y., Shan, C. and Shi, Z. (2022) Role of the Gut Microbiota in the Increased Infant Body Mass Index Induced by Gestational Diabetes Mellitus. *mSystems*, **7**, e0046522. <https://doi.org/10.1128/msystems.00465-22>
- [19] Yu, Z., Liu, J., Zhang, R., Huang, X., Sun, T., Wu, Y., et al. (2017) IL-37 and 38 Signalling in Gestational Diabetes. *Journal of Reproductive Immunology*, **124**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.011>
- [20] Vial, G., Demaille, D. and Guigas, B. (2019) Role of Mitochondria in the Mechanism(s) of Action of Metformin. *Frontiers*

- in Endocrinology*, **10**, Article No. 294. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00294>
- [21] Boyle, K.E., Hwang, H., Janssen, R.C., DeVente, J.M., Barbour, L.A., Hernandez, T.L., *et al.* (2014) Gestational Diabetes Is Characterized by Reduced Mitochondrial Protein Expression and Altered Calcium Signaling Proteins in Skeletal Muscle. *PLoS ONE*, **9**, e106872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106872>
- [22] Kolac, U.K., Kurek Eken, M., Ünübol, M., Donmez Yalcin, G. and Yalcin, A. (2021) The Effect of Gestational Diabetes on the Expression of Mitochondrial Fusion Proteins in Placental Tissue. *Placenta*, **115**, 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.09.015>
- [23] Meng, Q., Shao, L., Luo, X., Mu, Y., Xu, W., Gao, C., *et al.* (2015) Ultrastructure of Placenta of Gravida with Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and Gynecology International*, **2015**, Article ID: 283124. <https://doi.org/10.1155/2015/283124>
- [24] Kamiński, M., Mierzyński, R., Poniedziałek-Czajkowska, E., Sadowska, A., Sotowski, M. and Leszczyńska-Gorzela, B. (2023) Comparative Evaluation of Adipokine Metrics for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 175. <https://doi.org/10.3390/ijms25010175>