

妊娠期糖尿病代谢记忆的研究进展*

张 静, 刘 嘉[△]

(暨南大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510632)

[摘要] 妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期最常见的代谢性疾病,严重危害母婴健康。临床控制血糖可减少不良妊娠结局的发生,但不能有效降低 GDM 患者及其后代日后罹患心脏病、糖尿病、中风等疾病的风险,代谢记忆与之密切相关。因此,阻断 GDM 代谢记忆可能成为将来干预 GDM 远期并发症的重要策略和手段。该文从 GDM 代谢记忆的发生机制及预测、预防等方面进行了综述,旨在为后期通过全生命周期管理阻断 GDM 代谢记忆的发生、发展提供新思路。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 代谢记忆; 表观遗传学; DNA 甲基化; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.038 **中图法分类号:**R714.25

文章编号:1009-5519(2025)03-0748-05 **文献标识码:**A

Research progress of metabolic memory in gestational diabetes mellitus*

ZHANG Jing, LIU Jia[△]

(Department of Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China)

[Abstract] Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common metabolic disorder during pregnancy that poses significant risks to both maternal and fetal health. Clinical control of blood glucose levels can reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes, but it can not effectively reduce the risk of heart disease, diabetes, stroke and other diseases of GDM patients and their offspring in the future, and metabolic memory is closely related to it. Consequently, interrupting the metabolic memory of GDM may become an important strategy and means to intervene the long-term complications of GDM in the future. This article reviewed the mechanism, prediction and prevention of GDM metabolic memory, aiming at providing new ideas for blocking the occurrence and development of GDM metabolic memory through life cycle management in the later period.

[Key words] Gestational diabetes mellitus; Metabolic memory; Epigenetics; DNA methylation; Review

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常或糖尿病,是妊娠期最常见的代谢紊乱^[1]。随着社会、经济水平的提高,人们的饮食结构和生活习惯的改变,GDM 发病率呈上升趋势^[2]。GDM 孕妇再次妊娠时复发率高达 84%,随后转变为 2 型糖尿病(T2DM)的风险高达近 10 倍,未来罹患肥胖、心血管疾病的风险也明显增加,以及子代未来患 T2DM、肥胖、心血管疾病的风险也将升高^[3-4]。有研究表明,这些不良结局与 GDM 代谢记忆密切相关^[5]。现将 GDM 代谢记忆的概念、发生机制及预测、预防综述如下,旨在为今后阻断 GDM 代谢记

忆的发生、发展提供新的视角。

1 代谢记忆的概念

对高血糖代谢记忆的相关研究已有 30 余年的历史。早在 1987 年 ENGERMAN 等^[6]就发现,早期良好的血糖控制能抑制糖尿病视网膜病变的发展,但若在糖尿病发病后数月再控制血糖,其效果则较差。1990 年 ROY 等^[7]研究表明,高糖培养的内皮细胞在转换为正常糖培养基后引起的纤连蛋白和 IV 型胶原 mRNA 表达的增加持续存在,首次在分子水平表明了代谢记忆现象的存在。更为经典的糖尿病控制和并发症试验^[8]和糖尿病干预和并发症流行病学研究^[9]

* 基金项目:广东省广州市科技计划项目(2024A03J11115)。

[△] 通信作者, E-mail:tdliujia@jnu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250225.1103.014\(2025-02-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250225.1103.014(2025-02-25))

均表明,早期强化降糖对微血管及心血管疾病的发生、发展具有长期且有益的影响。2012 年 AS-CHNER 等^[10]重新将代谢记忆表述为高血糖对糖尿病患者微血管和大血管并发症的长期损害或不良影响,且不能通过控制血糖来逆转。

“节俭表现型假说”提出,早期不良的宫内环境会导致胎儿葡萄糖-胰岛素代谢的永久性改变,而这些改变持续发展最终导致其成年后糖耐量减低和 T2DM,“胎儿编程”观点,即在胎儿发育的关键时期宫内不利因素对胎儿产生长期影响的过程,被称为“代谢记忆”的新概念。同样,在 GDM 女性中观察到的所有代谢异常均会在胎儿周围创造一个不良的宫内环境,使其在成年后患上疾病,这种宫内编程导致代谢记忆使后代患 T2DM、代谢综合征等疾病的风险增加^[11]。“全生命周期理论”即妊娠期是女性及子代未来健康的“窗口”,也是代谢记忆产生影响的强有力证据^[12]。

2 代谢记忆的可能发生机制

2.1 代谢记忆与内皮细胞功能障碍

1990 年 ROY 等^[7]发现,链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肾脏、心脏纤维连接蛋白 mRNA 表达在血糖恢复正常后持续 2 周,并且在内皮细胞中高糖诱导的纤维连接蛋白和 IV 型胶原 mRNA 表达在转移到正常糖浓度后仍然很高。代谢记忆的潜在机制包括高血糖诱导的细胞蛋白、脂质和线粒体蛋白的非酶糖基化,以及细胞内活性氧和氮的产生^[13]。早期研究表明,高血糖导致晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成,可能与糖尿病相关并发症,以及心血管疾病、阿尔茨海默病、骨质疏松症的发生、发展有关^[9]。此外 AGEs 通过与细胞表面 AGEs 受体的相互作用在多种细胞中引发氧化应激,并引起炎症、增殖、纤维化和血栓反应^[14]。即使在血糖控制后 AGEs 在糖尿病患者血管、肾脏、心脏中也长期保持稳定,可能是核因子- κ B(NF- κ B)/微小 RNA-27A-3p(miR-27A-3p)/核因子 E2 相关因子 2(NRF2)/活性氧/转化生长因子- β /内皮-间充质转化(EndMT)信号通路导致下游蛋白、脂类的糖基化修饰及 AGEs 的产生,最终导致与代谢记忆相关的持久的且不可逆的改变。YAO 等^[15]通过建立代谢性记忆诱导的糖尿病心肌病的动物模型发现,高血糖导致 NF- κ B 信号传导增加(p65 磷酸化),miR-27a-3p 表达上调,NRF2 表达下调,以及诱导 EndMT,所有这些均由内皮细胞记忆,在低糖状态下不会被清除,从而导致血管周围纤维化和心功能障碍,并证明了一个与高血糖诱导的代谢记忆有关的 NF- κ B/miR-27A-3p/NRF2/活性氧/转化生长因子- β /EndMT 反馈环,为高血糖诱导的内皮细胞代谢记忆的发展提供了一种新的分子机制。未来需更多的研究为阻断代谢记忆、

抑制糖尿病心肌病和其他糖尿病相关并发症的发展提供策略。

2.2 代谢记忆与表观遗传学

GDM 是遗传、表观遗传、环境因素共同作用的结果^[16]。经典的表观遗传学主要研究以不改变遗传物质(核酸)序列为前提的基因表达调控过程及其在子代中的遗传特征和规律。GDM 患者也发生了表观遗传变化,包括 DNA 甲基化(DNAme)、组蛋白修饰、非编码 RNA 等。GDM 孕妇的代谢情况可通过表观遗传机制影响基因的表达。有研究表明,即使血糖轻微升高也可能导致所谓的代谢记忆与表观遗传适应相关^[5]。有研究探讨了 DNAme 与 GDM 的关系,如有研究通过对 448 组 4~30 周母婴的胎盘和血糖与口服葡萄糖耐量试验(OGTT)后 2 h 血糖水平进行表观基因组的关联研究(涉及 850 000 个 CpG)发现,OGTT 后 2 h 血浆葡萄糖与磷酸二酯酶 4b 基因内 4 个 CpG 位点的 DNAme 较低呈正相关;同时发现,肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B、低密度脂蛋白受体、布卢姆综合征解旋酶基因中的另外 3 个 CpG 位点相对于母体血糖存在差异甲基化,并且妊娠期间母体血糖水平与炎症基因的胎盘 DNAme 相关,而炎症基因的表达取决于表观遗传变化。胎盘胎儿侧脂联素基因启动子中较低的 DNAme 水平与妊娠中期母体血糖水平较高相关,胎盘母体侧较低的 DNAme 水平与妊娠中、晚期较高的胰岛素抵抗指数有关;并且较低的 DNAme 水平与整个妊娠期间较高的母体脂联素水平有关,鉴于脂联素具有胰岛素增敏特性,这些表观遗传修饰可能会促使母亲及其后代在随后的生活中发生持续的葡萄糖代谢变化^[17]。大量流行病学和动物实验研究强烈支持健康和疾病的发育起源学说,即成年期罹患糖尿病、心血管疾病等慢性疾病与发育早期的易感期暴露有关^[18]。代谢记忆的概念也与 1990 年 BARKER^[19]提出的假设非常吻合,即个体被编程为应对宫内的不良营养情况,得以生存下来。表观遗传因素(如 DNAme)是一种可能的机制,使代谢记忆从宫内一直延伸至成年期,从而对发育产生不利的影 响^[20]。在 GDM 中,DNAme 主要存在于胎盘和人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中,可能是胎儿暴露于 GDM 后细胞代谢紊乱的传递和编程机制之一^[21]。另外,有研究探讨了 GDM 表观遗传变化与新生儿发育的关系,如 PINNEY 等^[22]首次报道了宫内暴露于 GDM 的羊水细胞中干扰素刺激基因的表达增加,富集的生物途径包括炎症、干扰素反应、脂肪肝疾病、单基因糖尿病和动脉粥样硬化,揭示了子代的代谢功能障碍的潜在机制。最近有研究通过评估脐带血表观基因组范围的 DNAme,确定了 DNAme 与 5 种母体代谢特征(胰岛素、葡萄糖、高密

度脂蛋白胆固醇和甘油三酯和游离脂肪酸)与后代肥胖的关系,母亲甘油三酯相关的 DNAm 与婴儿期(4~6 个月)和儿童期(4~6 岁)的肥胖存在关联,表明脐带血的早期表观遗传模式与过度肥胖的出现可能存在复杂的关系,妊娠相关的生理性母体脂质代谢变化(包括妊娠后半期的高脂血症)是胎儿最佳生长所必需的,但也奠定了随后生活中肥胖的发育线索^[23]。此外,尚需支持研究旨在降低母亲甘油三酯水平的妊娠干预是否有利于减少婴儿和儿童肥胖,从而改善后代心脏代谢结果。

2.3 代谢记忆的分子机制研究 代谢记忆的潜在分子机制已通过动物模型和体外研究 2 种方法进行了大量的研究,然而对代谢记忆的表观遗传学研究仅在动物模型研究中进行^[24]。其是否可扩展至人类研究从而分析人类细胞,特别是内皮细胞的“真实代谢记忆”状态呢?有学者提出,GDM 患者的 HUVECs 具有持久的促动脉粥样硬化作用,可作为研究慢性高血糖对内皮细胞早期衰老影响的有效体外模型^[25]。SOBREVIA 等^[26]提出,GDM 可能是研究高血糖引起血管损害的潜在机制的一个合适的临床模型。近年来,由于社会、经济的快速发展和人们生活水平的提高,以及 GDM 患病率不断升高,当 GDM 孕妇再次妊娠时孕期血糖如何变化呢?故猜想使用有 GDM 病史且再次妊娠患有和不患有 GDM 的妇女的 HUVECs 分析糖尿病代谢记忆的表观遗传学机制,这将对 GDM 的治疗及预防心血管糖尿病并发症产生重大影响。

3 代谢记忆的预防和预测

目前,对 GDM 的临床治疗侧重于降糖治疗,包括改变生活方式(针对饮食和体力活动)和在必要时进行药物治疗(通常是外源性胰岛素)。分娩后胰岛素抵抗减弱,患有 GDM 妇女的血糖水平通常恢复至正常范围,停止降糖治疗。但实际上 GDM 对妇女的影响已超出了妊娠期,具体而言对妊娠期胰岛素抵抗补偿不足的 β 细胞缺陷本质上是慢性且进行性的。因此,患有 GDM 的妇女通常在妊娠后的几年内经历 β 细胞功能的进行性恶化,这种 β 细胞功能的退化会使其从正常糖耐量发展为糖尿病前期,最终发展为 T2DM^[27]。虽然 GDM 筛查目标是减少与其相关的产科和新生儿风险,但由于其也是一种慢性心脏代谢性疾病,妊娠也为 T2DM 和 CVD 的一级预防提供了潜在的机会。早期识别可能为医生及患者提供机会,通过饮食、运动、体重管理和药物干预预防或延缓 T2DM 和 CVD 的发病。

目前,流行病学调查结果显示,70% 的 GDM 妇女产后患有明显的糖尿病、空腹血糖受损或糖耐量受

损,因此,产后 4~12 周内重复进行 OGTT 或空腹血糖检查,以确认其血糖水平变化对孕妇及其子代的健康尤为重要^[28]。对超重或肥胖的 GDM 女性孕前身体质量指数降低可使随后 GDM 复发的风险降低^[29]。由此可见,女性应定期进行心脏代谢健康评估和优化生活方式措施,以降低患 T2DM 和心血管疾病的风险。

一项观察性研究纳入了 1 263 例有 GDM 病史的女性和 705 例无 GDM 的女性,与无 GDM 的女性比较,患有 GDM 的女性在产后 3~4 年患代谢综合征的风险高 3~4 倍^[30],表明患有 GDM 的女性在晚年患代谢紊乱的风险更高。早期生活方式干预可能有助于预防超重和正常体重 GDM 女性患 T2DM 和代谢综合征。 <30 、 >30 岁似乎有一个机会窗口,开始对患有 GDM 的女性采取预防措施尤其有益,包括改变生活方式、减重和医疗干预,此外还需更大规模的研究来评估代谢综合征发病率大幅上升的年龄^[31]。有研究表明,产后 6 周至 6 个月的减重明显降低了有 GDM 病史的女性代谢综合征患病率,甚至可逆转代谢危险因素。因此,患有 GDM 的女性均应在产后早期接受生活方式咨询和干预^[32]。此外孕期益生菌的补充可对 GDM 起到预防效果,从而可降低母亲未来患代谢综合征的风险^[33]。

在药物制剂方面,一项针对 49 例女性的研究表明,二甲双胍和钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂——达格列净联合使用 24 周后可减轻体重并改善心脏代谢风险因素^[34]。此外代谢综合征可在妊娠中期的常规筛查中与 GDM 一起诊断,早发现围产期不良结局风险较高,以及产后持续血糖异常风险较高的女性,并进行有效的生活方式教育和管理^[35]。因此,结合临床经验,建议育龄女性在孕前或妊娠期间出现血糖、血压升高和血脂异常时进行及早检测和干预,从而控制妊娠期合并疾病,避免造成不良妊娠结局。

近年来,有学者提出,通过表观遗传学饮食(一类具有生物活性的饮食化合物)减少表观遗传变化,这种基因组信息与高特异性“组学”技术的结合将有助于制定个性化的营养策略,以实现最佳健康和疾病预防,有望成为未来临床实践中的一个选择^[36]。

GDM 的代谢循环确实是一个重大问题,因其可能对母亲及其子女的健康造成长期影响。早期预测和诊断 GDM 对预防不良后果至关重要。BALLETTEROS 等^[37]研究表明,LINC00917、转运蛋白颗粒复合物亚基 9、淋巴增强因子 1 相关的 CpG 位点的差异甲基化可能与 GDM 的发展和产后糖耐量异常有关。此外 WU 等^[38]还发现在 GDM 诊断前后共有的几种甲基化基因,这些基因可能作为早期治疗干预的

生物标志物。一项荟萃分析表明, GDM 患者循环中 miR-29a、miR-330、miR-134、miR-16、miR-223、miR-17 均明显上调, 而 miR-132、miR-155 均明显降低, 表明 miRNA 可作为早期发现 GDM 的潜在生物标志物^[39]。这些研究突出了开展更大规模、控制良好的研究的必要性, 从而验证这些表观遗传标记和 miRNA 作为 GDM 预测因子的临床效用, 并评估其对产妇和子代结局的影响。关键需要在不同人群中验证这些发现, 并将其与特定的临床结局联系起来, 对于改进诊断策略和改善 GDM 的管理至关重要, 最终为母亲及其子代带来更好的健康结局。

4 小结与展望

GDM 的管理需将重点从单纯控制妊娠期间的孕妇血糖转移至终身控制, 包括持续监测和产后早期干预。因糖尿病、肥胖症、心血管疾病患病率不断上升, 而且代谢记忆可能会持续存在并导致母亲及其后代出现长期并发症。GDM 的传统治疗方法可有效减少短期不良妊娠结局, 但尚未完全解决高血糖对孕妇健康的长期影响。为减轻与代谢记忆相关的风险需采取全面的管理方法, 将范围扩大至妊娠外, 包括产后护理, 涵盖了定期监测血糖、血压、血脂水平, 以及采取干预措施促进健康体重管理、改变生活方式等, 并对高危人群进行药物干预。今后需更深入的研究以探索 GDM 代谢记忆的具体潜在机制, 同时, 通过全生命周期管理从各个环节阻断高血糖发生的代谢记忆, 从而降低母亲和后代远期并发症的风险。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S15-33.
- [2] WEI X, ZOU H, ZHANG T, et al. Gestational diabetes mellitus: what can medical nutrition therapy do[J]. *Nutrients*, 2024, 16(8): 1217.
- [3] 崔俭俭, 李珠玉, 王子莲. 妊娠期糖尿病对女性远期糖代谢异常的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(2): 152-156.
- [4] 冯雪, 张翠华, 周玮, 等. 妊娠期糖尿病孕妇耐量试验分项指标异常对血脂及胎儿生长发育的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(8): 846-849.
- [5] YESSOUFOU A, MOUTAIROU K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory"[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 218598.
- [6] ENGERMAN R L, KERN T S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control[J]. *Diabetes*, 1987, 36(7): 808-812.
- [7] ROY S, SALA R, CAGLIERO E, et al. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(1): 404-408.
- [8] NATHAN D M, GENUTH S, LACHIN J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986.
- [9] Correction: retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1376.
- [10] ASCHNER P J, RUIZ A J. Metabolic memory for vascular disease in diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(Suppl 1): S68-74.
- [11] HALES C N, BARKER D J. The thrifty phenotype hypothesis[J]. *Br Med Bull*, 2001, 60: 5-20.
- [12] KHAN S S, CAMERON N A, LINDLEY K J. Pregnancy as an early cardiovascular moment: peripartum cardiovascular health[J]. *Circ Res*, 2023, 132(12): 1584-1606.
- [13] CERIELLO A, IHNAT M A, THORPE J E. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 410-415.
- [14] YAMAGISHI S, FUKAMI K, MATSUI T. Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)-receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 2.
- [15] YAO Y, SONG Q, HU C, et al. Endothelial cell metabolic memory causes cardiovascular dysfunction in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 196-211.
- [16] DALFRA M G, BURLINA S, DEL VESCOVO G G, et al. Genetics and epigenetics: new insight on gestational diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 602477.
- [17] CARDENAS A, GAGNE-OUELLET V, ALLARD C, et al. Placental DNA methylation adaptation to maternal glycemic response in pregnancy [J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1673-1683.
- [18] SHARP G C, LAWLOR D A, RICHMOND R C, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the avon longitudinal study of parents and children[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(4): 1288-1304.
- [19] BARKER D J. The fetal and infant origins of adult disease[J]. *BMJ*, 1990, 301(6761): 1111.
- [20] DŁUSKI D F, WOLINSKA E, SKRZYPCZAK M. Epigenetic changes in gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7649.
- [21] MOEN G H, SOMMER C, PRASAD R B, et al. Mecha-

- nisms in endocrinology; epigenetic modifications and gestational diabetes; a systematic review of published literature[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(5):247-267.
- [22] PINNEY S E, JOSHI A, YIN V, et al. Exposure to gestational diabetes enriches immune-related pathways in the transcriptome and methylome of human amniocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10):3250-3264.
- [23] WALDROP S W, NIEMIEC S, WOOD C, et al. Cord blood DNA methylation of immune and lipid metabolism genes is associated with maternal triglycerides and child adiposity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2024, 32(1):187-199.
- [24] CHEN Z, NATARAJAN R. Epigenetic modifications in metabolic memory; what are the memories, and can we erase them[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(2):C570-582.
- [25] DI TOMO P, ALESSIO N, FALONE S, et al. Endothelial cells from umbilical cord of women affected by gestational diabetes; a suitable in vitro model to study mechanisms of early vascular senescence in diabetes[J]. *Faseb J*, 2021, 35(6):e21662.
- [26] SOBREVIA L, SALSOSO R, SAEZ T, et al. Insulin therapy and fetoplacental vascular function in gestational diabetes mellitus[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(3):231-238.
- [27] KRAMER C K, SWAMINATHAN B, HANLEY A J, et al. Each degree of glucose intolerance in pregnancy predicts distinct trajectories of β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia in the first 3 years postpartum[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12):3262-3269.
- [28] THAYER S M, LO J O, CAUGHEY A B. Gestational diabetes; importance of follow-up screening for the benefit of long-term health[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020, 47(3):383-396.
- [29] SORBYE L M, CNATTINGIUS S, SKJAERVEN R, et al. Interpregnancy weight change and recurrence of gestational diabetes mellitus; a population-based cohort study[J]. *BJOG*, 2020, 127(13):1608-1616.
- [30] SHEN Y, LI W, LENG J, et al. High risk of metabolic syndrome after delivery in pregnancies complicated by gestational diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 150:219-226.
- [31] KAISER K, NIELSEN M F, KALLFA E, et al. Metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11558.
- [32] PHALOPRAKARN C, SUTHASMALEE S, TANGJITGAMOL S. Impact of postpartum weight change on metabolic syndrome and its components among women with recent gestational diabetes mellitus[J]. *Reprod Health*, 2024, 21(1):44.
- [33] OBUCHOWSKA A, GORCZYCA K, STANDYLO A, et al. Effects of probiotic supplementation during pregnancy on the future maternal risk of metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8253.
- [34] ELKIND-HIRSCH K E, SEIDEMANN E, HARRIS R. A randomized trial of dapagliflozin and metformin, alone and combined, in overweight women after gestational diabetes mellitus[J]. *Am J Obstet Gynecol* MFM, 2020, 2(3):100139.
- [35] BARTAKOVA V, CHALASOVA K, PACAL L, et al. Metabolic syndrome prevalence in women with gestational diabetes mellitus in the second trimester of gravidity[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5):1260.
- [36] KUMARI A, BHAWAL S, KAPLIA S, et al. Health-promoting role of dietary bioactive compounds through epigenetic modulations; a novel prophylactic and therapeutic approach[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(3):619-639.
- [37] BALLESTEROS M, GIL-LLUIS P, EJARQUE M, et al. DNA methylation in gestational diabetes and its predictive value for postpartum glucose disturbances[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10):2748-2757.
- [38] WU P, FARRELL W E, HAWORTH K E, et al. Maternal genome-wide DNA methylation profiling in gestational diabetes shows distinctive disease-associated changes relative to matched healthy pregnancies[J]. *Epigenetics*, 2018, 13(2):122-128.
- [39] DINESEN S, EL-FAITAROUNI A, FRISK N L S, et al. Circulating microRNA as biomarkers for gestational diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6186.

(收稿日期:2024-09-22 修回日期:2024-11-13)