

孕早期脂蛋白 a 水平与妊娠期糖尿病的前瞻性队列研究

陈道天¹ 叶莹² 张羿¹ 姜袁¹ 王胤³ 陈红燕¹ 窦亚兰³ 李梦茹¹ 孙绪鹏¹
严卫丽^{1,3}

¹复旦大学附属儿科医院临床流行病学研究室, 上海 201102; ²复旦大学附属儿科医院皮肤科, 上海 201102; ³复旦大学附属儿科医院临床试验中心, 上海 201102

通信作者: 严卫丽, Email: yanwl@fudan.edu.cn

【摘要】目的 探讨孕早期脂蛋白 a(Lpa)水平与妊娠期糖尿病(GDM)的关系。**方法** 以“母体关键营养素与子代特应性皮炎”队列中的 445 名孕 12~14 周孕妇为研究对象,通过问卷调查收集一般人口学特征,检测孕早期空腹糖脂代谢指标,随访孕 24~28 周口服糖耐量试验(OGTT)结果。应用多因素 logistic 回归分析 Lpa 水平与 GDM 的关系,计算 OR 值及其 95%CI。**结果** 孕中期 GDM 发病人数为 78 人(17.5%)。GDM 孕妇孕早期 Lpa 水平[105.5 (92.0, 122.0) mg/L]高于非 GDM 孕妇[97.0(87.0, 109.0) mg/L],差异有统计学意义($P<0.05$)。Lpa 每升高 10 mg/L, GDM 发生风险增加 21%, OR 值(95%CI)为 1.21(1.08~1.36), $P<0.05$;校正年龄、孕周等协变量后,关联仍有统计学意义,校正 OR 值(95%CI)为 1.14(1.01~1.30), $P=0.03$ 。**结论** 孕早期 Lpa 水平升高可能是 GDM 发生的危险因素之一,维持正常 Lpa 水平可能有助于 GDM 早期预防、提高子代健康水平。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 脂蛋白 a; 孕早期; 队列研究

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1000506);中国医学科学院小儿遗传相关性心血管疾病早期防控创新单元(2018RU002);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-IZM-5-002)

临床试验注册: ClinicalTrials.gov, NCT02889081

Association of lipoprotein a in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study

Chen Xiaotian¹, Ye Ying², Zhang Yi¹, Jiang Yuan¹, Wang Yin³, Chen Hongyan¹, Dou Yalan³, Li Mengru¹, Sun Xupeng¹, Yan Weili^{1,3}

¹Department of Clinical Epidemiology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; ²Department of Dermatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;

³Department of Clinical Trial Unit, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Yan Weili, Email: yanwl@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association of lipoprotein a (Lpa) in early pregnancy with gestational diabetes mellitus (GDM) risk. **Methods** A total of 445 pregnant women in 12-14 gestational weeks from "Maternal Key Nutritional Factors and Offspring's Atopic Dermatitis" cohort were included in this study. The demographic characteristics of participants were collected by using questionnaires, and the fasting glucose and lipids levels in early pregnancy were measured. The results of oral glucose tolerance test (OGTT) between 24-28 gestational weeks were recorded. Multivariate logistic regression model was applied to analyze the association of Lpa with GDM by calculating the OR and 95%CI after adjustment for covariates. **Results** The incidence number of GDM was 78 (17.5%). The Lpa level in pregnant women with GDM was significantly

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200804-01015

收稿日期 2020-08-04 本文编辑 万玉立

引用本文: 陈道天, 叶莹, 张羿, 等. 孕早期脂蛋白 a 水平与妊娠期糖尿病的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(5): 903-908. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200804-01015.



higher than that in pregnant women without GDM [105.5 (92.0, 122.0) vs. 97.0 (87.0, 109.0) mg/L], $P < 0.05$. Lpa was significantly associated with GDM risk [OR (95%CI) = 1.21(1.08-1.36) per 10 mg/L], $P < 0.05$. The association was still significant after adjustment for covariates including age, gestational weeks et al, the adjusted OR was 1.14 (95%CI: 1.01-1.30), $P = 0.03$. **Conclusions** The elevation of Lpa in early pregnancy is one of risk factor for GDM. Maintaining normal Lpa level during early pregnancy can benefit early prevention of GDM and offspring health.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Lipoprotein a; Early pregnancy; Cohort study

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1000506); Research Units of Early Intervention of Genetically Related Childhood Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences (2018RU002); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund of Medical Sciences (2019-IZM-5-002)

Trial Registration: ClinicalTrials.gov, NCT02889081

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是孕产妇最常见的慢性代谢性疾病之一, 已成为我国妇幼健康领域面临的巨大挑战^[1]。流行病学调查研究显示, 我国 GDM 发病率约为 17.5%^[2-3]。GDM 不仅能显著增加早产、难产、巨大儿等不良妊娠结局的发生风险^[4], 也可显著增加孕妇远期罹患 2 型糖尿病、心脏病等心血管疾病的风险, 对母子健康均有严重不良影响^[5-6]。GDM 受个体长期环境因素和遗传因素及两者交互作用共同影响^[7], 具体发病机制仍然不清。围孕期血脂代谢紊乱是 GDM 及其他不良妊娠结局发生的重要危险因素^[8-9]。脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lpa] 作为反映血脂水平的指标之一, 是心血管疾病发生的重要危险因素^[10-11]。近年来, 研究 Lpa 与 GDM 的关系已逐渐成为热点。Lpa 包括脂质和蛋白质两部分, 由 TG、胆固醇、载脂蛋白 B-100 和载脂蛋白 a 分子组成^[12], 可促进炎症反应、平滑肌细胞增殖^[13]。研究发现, Lpa 水平在糖尿病对象中显著高于正常人 [(47.65±6.22) mg/dl vs. (20.80±3.54) mg/dl]^[14]; Lpa 升高能够增加糖尿病患者发生冠心病的风险 (OR=1.56), 加重冠心病的严重程度^[15]。病例-对照研究显示, 母亲 Lpa 水平升高导致先兆子痫和子代低出生体重发生^[16-17]。然而, 关于 Lpa 与糖尿病关系的研究结果却并不完全一致^[18-19]。本研究基于前瞻性队列探讨孕早期 Lpa 暴露水平与 GDM 的关系, 为 GDM 的早期预防和干预、改善妊娠结局、提高子代健康水平提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象: 来自复旦大学附属儿科医院“母体关键营养素与子代特应性皮炎”队列 (NCT02889081)。2016 年 6-9 月在上海市某区妇

幼保健院早孕门诊纳入计划在该院完成产检、分娩并接受产后儿保随访者共 487 名孕妇。本研究根据问卷信息和孕期档案, 排除既往有糖尿病病史或围孕期服用降糖药者; 排除因人口流动或孕早期胎停、人工流产等因素导致孕中期口服糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 信息缺失的对象, 最终 445 名孕妇纳入分析。所有纳入对象均签署知情同意书, 研究方案通过复旦大学附属儿科医院伦理委员会审查 (批准文号: 2016-34)。

2. 研究方法:

(1) 基线调查: 现场问卷调查人员经统一培训后, 负责收集孕妇基本信息, 包括年龄、文化程度、身高、孕前体重、妊娠次数、孕周等; 收集孕妇疾病史、糖尿病或高血压家族史、围孕期烟草暴露、饮酒等情况。糖尿病或高血压家族史定义为直系亲属患有糖尿病或高血压疾病; 烟草暴露定义为在妊娠期间, 孕妇本人吸烟或在家里、公共场所及工作单位暴露于他人烟草烟雾; 饮酒情况定义为孕前 3 个月至今饮用过任何含有酒精的饮料。根据孕 24~28 周产检信息, 计算孕早期增重 (OGTT 检测时体重-孕早期纳入时体重)。

(2) OGTT 临床诊断: 根据《中国妊娠合并糖尿病防治指南》(2014 年) 诊断标准^[20]: 孕妇于孕 24~28 周进行 OGTT 筛查, 将 75 g 葡萄糖溶于 250 ml 水中, 受试者 5 min 内喝完, 分别测定空腹、服糖后 1 h、2 h 静脉血糖值。FPG≥5.1 mmol/L, 或餐后 1 h 血糖≥10.0 mmol/L, 或 2 h 血糖≥8.5 mmol/L, 符合上述任一指标者即诊断为 GDM。

(3) 孕早期血样检测: 根据早孕门诊常规流程, 每位纳入对象均完成基线 FPG 和血脂检测。血脂指标包括 Lpa、HDL-C、LDL-C、TG 和 TC, 所有指标的检测均血样采集后的 0.5 h 内完成。检测仪器型号为 Roche C501 全自动生化分析仪。

(4) 统计学分析:符合正态分布的连续性数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。应用秩和检验方法, 比较糖尿病孕妇和非糖尿病孕妇孕早期 Lpa 水平。计算 BMI=体重(kg)/身高(m)², 根据中国肥胖工作组的分类标准进行分类^[21], 以 BMI<18.5、18.5~和>24.0 kg/m² 分为低体重、正常体重、超重/肥胖 3 组。应用 Spearman 秩相关方法分析 Lpa 与 OGTT 血糖水平的关系。应用 logistic 回归方法, 将 Lpa 检测值除以 10 后, 以连续变量纳入回归模型作为自变量, 分析与 GDM 的关系并报告 OR 值及其 95%CI。根据既往研究发现的 GDM 危险因素^[22], 本研究考虑的协变量包括年龄、孕周、孕早期增重、基线 FPG、孕前 BMI(连续变量)以及饮酒史、烟草暴露史和糖尿病或高血压家族史(二分类变量)。基于本研究 GDM 的发病率(78/445), 当连续变量 Lpa 每变化 10 mg/L 的关联结果 OR 值达 1.42 时, 本研究在双侧 $\alpha=0.05$ 水平上有 80% 的把握度检验出该效应值。统计学分析软件采用 Stata16.0 (Stata Corp, Texas, USA), 以双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线信息:研究对象平均年龄、孕周、孕期增重和孕前 BMI 分别为 29.5 岁、13.5 周、6.2 kg 和 20.6 kg/m², 其中孕前低体重和超重/肥胖者分别占 18.6% 和 10.6%。有糖尿病或高血压家族史者、烟草暴露和饮酒史为 182 人(40.9%)、77 人(17.3%)和 73 人(16.4%)。孕早期 FPG、HDL-C、LDL-C、TG、TC 和 Lpa 检测水平的 M 分别为 4.1 mmol/L、1.8 mmol/L、2.3 mmol/L、1.3 mmol/L、4.3 mmol/L 和 98 mg/L。见表 1。

2. 孕早期 Lpa 水平与 GDM 的关联分析:GDM 随访发病人数为 78 人(17.5%)。GDM 孕妇孕早期 Lpa 水平[105.5(92.0, 122.0) mg/L]高于非 GDM 孕妇[97.0(87.0, 109.0)mg/L], 差异有统计学意义($P<0.05$);GDM 组 LDL-C、TG 和 TC 水平也高于非 GDM 组(图 1)。logistic 回归分析结果显示, Lpa 每升高 10 mg/L, GDM 发生风险增加 21%, OR 值(95%CI)为 1.21(1.08~1.36), $P<0.05$;校正年龄、孕周、孕期增重、HDL-C、孕前 BMI、饮酒史、烟草暴露史和糖尿病或高血压家族史协变量后, 关联仍有统计学意义, 调整 OR 值(95%CI)为 1.15(1.02~1.30), $P=0.02$ 。进一步校正基线血糖后, Lpa 与 GDM 的发生风险仍

表 1 纳入对象基线人口学特征($n=445$)

变 量	结果 ^a
年龄(岁)	29.5±4.0
孕周(周)	13.5±1.2
孕前 BMI(kg/m ²)	20.6±2.5
低体重	83(18.6)
正常体重	315(70.8)
超重/肥胖	47(10.6)
孕期增重(kg)	6.2±2.5
糖尿病或高血压家族史($n, \%$)	
是	182(40.9)
否	263(59.1)
烟草暴露($n, \%$)	
是	77(17.3)
否	368(82.7)
饮酒($n, \%$)	
是	73(16.4)
否	372(83.6)
FPG(mmol/L)	4.1(3.8, 4.4)
HDL-C(mmol/L)	1.8(1.6, 2.1)
LDL-C(mmol/L)	2.3(2.0, 2.8)
TG(mmol/L)	1.3(1.0, 1.6)
TC(mmol/L)	4.3(3.9, 4.8)
脂蛋白 a(mg/L)	98(87, 111)

注:^a正态分布的连续性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示

有统计学意义, 调整 OR 值(95%CI)分别为 1.14(1.01~1.30), $P=0.03$ 。此外, 单因素分析模型显示 TG 和 TC 与 GDM 的发生显著相关, OR 值(95%CI)分别为 2.61(1.62~4.20)和 1.51(1.13~2.02), $P<0.05$ 。校正基线血糖后, TG 与 GDM 的发生风险仍有统计学意义, 调整 OR 值(95%CI)为 1.93(1.08~3.44), $P=0.02$ 。见表 2。

3. 孕早期 Lpa 和 TG 与 OGTT 血糖水平相关性分析:多因素回归分析显示, Lpa 和 TG 与 GDM 显著关联, 进一步分析显示, Lpa 和 TG 与 2 h 血糖水平变化呈正相关, 相关系数 rho 值分别为 0.16 和 0.22, $P<0.05$ 。见图 2。

讨 论

GDM 是影响孕妇自身和子代健康最常见的妊娠并发症之一。根据国际标准, GDM 的诊断在孕 24~28 周, 此时对孕妇和胎儿造成的危害已不可逆, 研究围孕期血脂暴露水平与 GDM 的关系将为 GDM 早期预防提供可干预的研究证据。本研究基于前瞻性队列, 首次探讨孕早期 Lpa 水平与 GDM

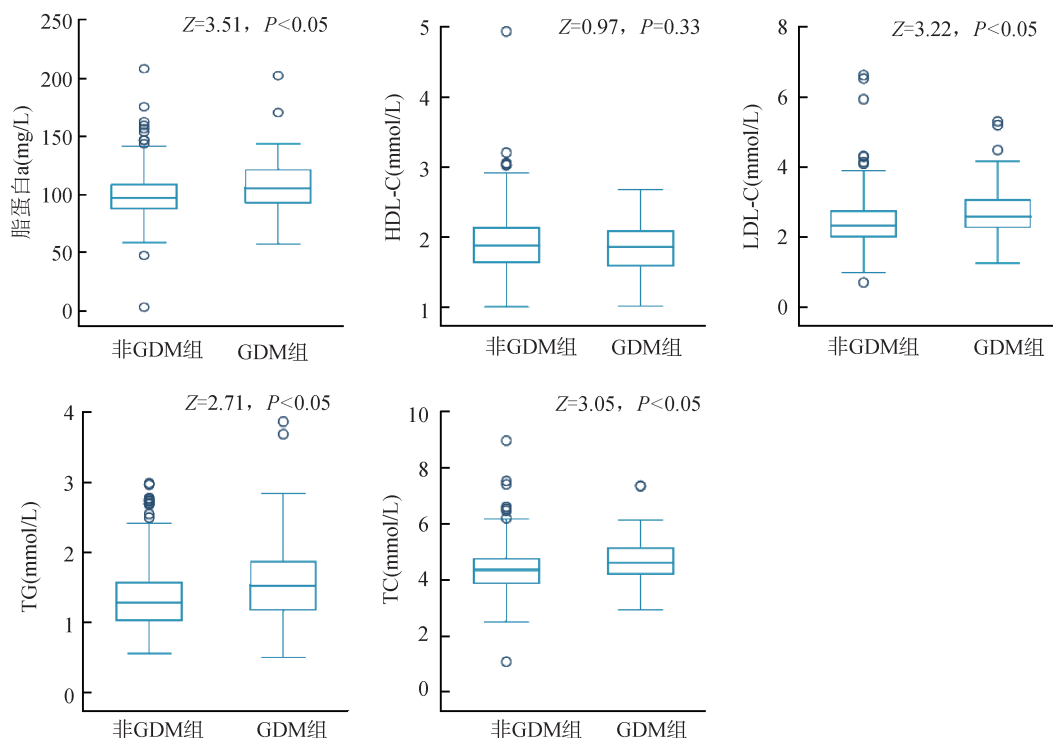


图1 GDM 和非 GDM 组孕早期脂蛋白 a、HDL-C、LDL-C、TG 和 TC 水平比较

表2 孕早期脂蛋白 a、HDL-C、LDL-C、TG 和 TC 与 GDM 的关联分析

变 量	模型 1 ^a		模型 2 ^b		模型 3 ^c	
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
脂蛋白 a(mg/L) ^d	1.21(1.08~1.36)	<0.05	1.15(1.02~1.30)	0.01	1.14(1.01~1.30)	0.03
HDL-C(mmol/L)	0.65(0.33~1.25)	0.20	0.91(0.44~1.85)	0.79	0.84(0.41~1.76)	0.66
LDL-C(mmol/L)	1.56(1.14~2.14)	<0.05	1.32(0.95~1.85)	0.09	1.34(0.94~1.92)	0.10
TG(mmol/L)	2.61(1.62~4.20)	<0.05	2.04(1.19~3.50)	0.01	1.93(1.08~3.44)	0.02
TC(mmol/L)	1.51(1.13~2.02)	<0.05	1.38(1.02~1.87)	0.03	1.36(0.98~1.87)	0.06

注：^a单因素模型；^b校正年龄、孕周、孕期增重、孕前 BMI、饮酒史、烟草暴露史和糖尿病或高血压家族史；^c在模型 2 的基础上再校正基线血糖；^d脂蛋白 a 水平经除以 10 后纳入模型

的关系。结果显示,GDM 孕妇孕早期 Lpa 水平显著高于正常孕妇,Lpa 水平升高能显著增加 GDM 的发生风险,且与 OGTT 血糖水平呈正相关,孕早期 Lpa 水平升高可能是 GDM 发生的一个危险因素。

孕早期是 GDM 发生和进展的关键窗口期,随着孕周增加,孕妇血脂水平会轻度升高以满足胎儿生长和发育需要,孕早期各类营养素(如脂质)摄入过多易导致血脂代谢紊乱,进而影响妊娠结局^[23]。近年关于 Lpa 与心血管疾病的研究已经证实,Lpa 是冠心病、脑卒中等心血管事件发生的重要生物标志物^[24-25],但与糖尿病的关系研究结果并不一致。在正常妊娠情况下,有研究显示 Lpa 从围孕期开始到孕 35 周左右水平一直持续升高,在分娩后逐渐降低于孕早期水平^[26]。既往研究关于 Lpa 与子痫的关系已有文献报道,而 Lpa 水平升高是否与参与

GDM 的发生有待进一步探讨。本研究结果显示,Lpa 水平升高能显著增加 GDM 发生风险,推测孕早期 Lpa 升高可能是 GDM 发病的独立危险因素。GDM 孕妇孕早期 Lpa 水平显著高于非 GDM 孕妇,与国内一项孕中期开展的病例-对照研究结果一致^[27]。本研究进一步发现 Lpa 水平与 OGTT 血糖水平呈正相关,提示孕早期 Lpa 可能与孕中期血糖控制有关。

Lpa 参与 GDM 的发病机制目前仍不清楚。Habib 等^[28]及 Rainwater 和 Haffner^[29]的研究显示,胰岛素具有降低 Lpa 水平的作用;动物研究也证实肝脏细胞合成的 Lpa 水平和 LPA 基因转录水平受胰岛素调控^[30]。国外一项横断面研究显示,Lpa 水平与胰岛素抵抗指数呈正相关^[31],由于胰岛素抵抗是 GDM 发生的重要因素之一,推测 Lpa 升高参与

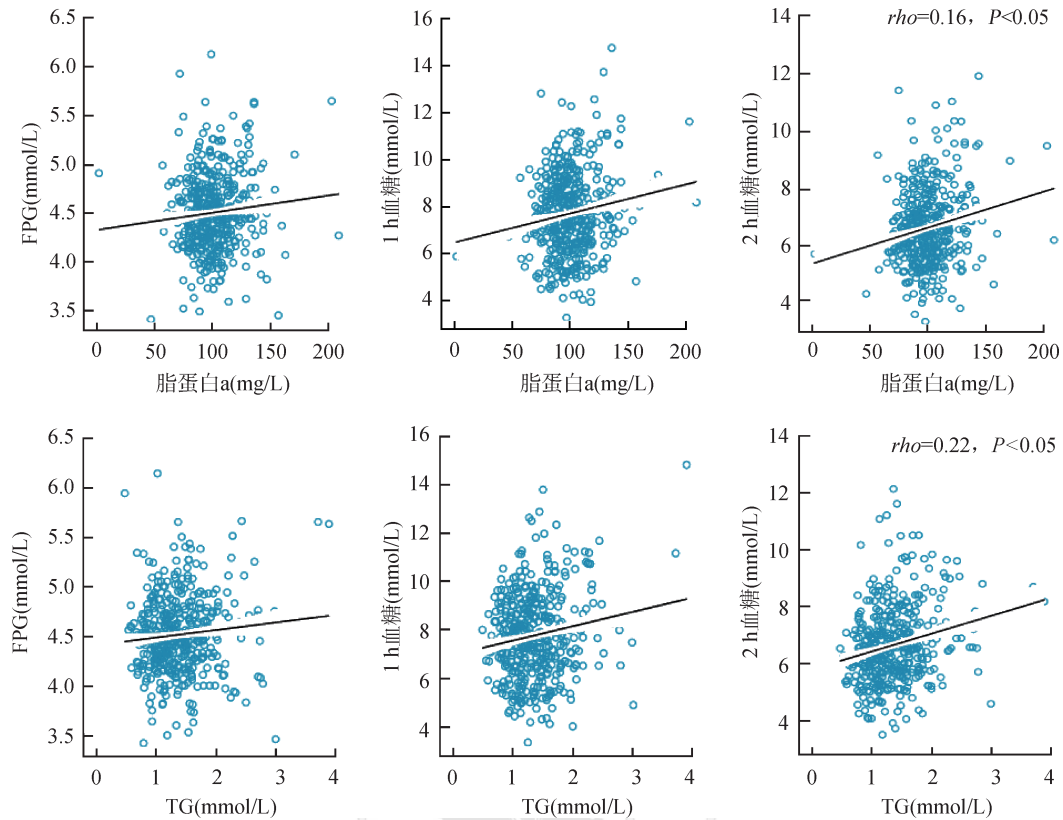


图2 孕早期脂蛋白a和TG与口服糖耐量试验 FPG、1 h 血糖和2 h 血糖相关性分析

GDM的发病机制可能是通过增加胰岛素抵抗所致,具体生物学机制有待于进一步功能研究进行探讨。Lpa水平基本不受性别、体重和大多数降胆固醇类药物影响,筛选显著影响Lpa水平的LPA基因遗传变异位点有助于早期筛查GDM高危对象、构建GDM风险预测模型。

本研究结果显示,在校正了孕前BMI和基线血糖等协变量后,TG与GDM的关联仍然显著,提示TG可能对GDM具有独立的危险作用,这与Bao等^[32]的研究结果一致。TG是胰岛素抵抗的预测指标,与胰岛素抵抗的发生密切相关^[33]。在胰岛素作用的靶器官中,TG水平过高会导致沉积、抑制胰岛素的输送,降低外周葡萄糖的利用,从而促进胰岛素抵抗^[34]。基于全基因组关联研究筛选出的影响TG表型的候选基因单核苷酸多态性与胰岛素抵抗有显著的交互作用,这提示基于TG相关的遗传标志位点可作为孕中期胰岛素抵抗程度及GDM发病的预测依据。

本研究存在局限性。首先,与Lpa水平有关的膳食、体力活动、基因遗传等混杂因素未予以考虑;其次,研究对象均来自上海地区的孕妇,经济和医疗条件相对较好,可能存在选择偏倚,结果是否能外推至全国其他地区有一定局限性,有待于大样本

多中心队列研究进行验证。

综上所述,GDM孕妇孕早期Lpa的水平显著高于非GDM孕妇,Lpa水平升高能显著增加GDM的发生风险。本研究结果将为临床GDM孕妇早期筛查、干预和治疗提供新思路,孕早期血脂水平与GDM关系应值得进一步关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢所有队列参与者;感谢参与队列现场实施、质控的成员;感谢复旦大学附属儿科医院领导对课题项目的支持

参 考 文 献

- [1] Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis[J]. Br J Gen Pract, 2016, 66(646): e315-322. DOI:10.3399/bjgp16X684961.
- [2] Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(2): 176-185. DOI:10.1016/j.diabres.2013.11.003.
- [3] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3):676-682. DOI:10.2337/dc09-1848.
- [4] The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(19): 1991-2002. DOI: 10.1056/

- NEJMoa0707943.
- [5] Mukerji G, Chiu M, Shah BR. Impact of gestational diabetes on the risk of diabetes following pregnancy among Chinese and South Asian women[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8):2148-2153. DOI:10.1007/s00125-012-2549-6.
- [6] 王彬芬, 周秋明, 盛望望, 等. 中国妊娠期糖尿病危险因素及妊娠结局的调查分析[J]. *中国医刊*, 2019, 54(9): 1014-1019. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2019.09.028. Wang BS, Zhou QM, Sheng WW, et al. The investigation of risk factors for gestational diabetes mellitus and pregnant outcomes in China[J]. *J Chin Med*, 2019, 54(9):1014-1019. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2019.09.028.
- [7] Wu NN, Zhao D, Ma W, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Chinese women [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019:1-8. DOI:10.1080/14767058.2019.1640205.
- [8] Jin WY, Lin SL, Hou RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16:60. DOI:10.1186/s12884-016-0852-9.
- [9] 周剑利, 刘聪慧, 邢军. 妊娠期糖尿病患者血脂水平的变化对妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2016, 8(6): 10-13. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2016.06.03. Zhou JL, Liu CH, Xing J. Effect of blood lipids levels on pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Chin J Family Plann Gynecotokol*, 2016, 8(6): 10-13. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2016.06.03.
- [10] Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(5):745-757. DOI:10.1194/jlr.R060582.
- [11] Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(11): 1953-1975. DOI:10.1194/jlr.R071233.
- [12] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8):1339-1359. DOI:10.1194/jlr.R067314.
- [13] van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans[J]. *Circulation*, 2016, 134(8): 611-624. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
- [14] Habib SS, Aslam M. Lipids and lipoprotein(a) concentrations in Pakistani patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6(5): 338-343. DOI:10.1111/j.1462-8902.2004.00352.x.
- [15] Zhang HW, Zhao X, Guo YL, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(10): 980-986. DOI:10.1016/j.numecd.2018.05.010.
- [16] Renaud C, Bonneau C, Presles E, et al. Lipoprotein (a), Birth Weight and Neonatal Stroke[J]. *Neonatology*, 2010, 98(3):225-228. DOI:10.1159/000281015.
- [17] van Pampus MG, Koopman MM, Wolf H, et al. Lipoprotein (a) concentrations in women with a history of severe preeclampsia—a case control study[J]. *Thromb Haemostasis*, 1999, 82(1):10-13.
- [18] Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, et al. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(8): 1252-1260. DOI:10.1373/clinchem.2010.146779.
- [19] Todoric J, Handisurya A, Leitner K, et al. Lipoprotein(a) is not related to markers of insulin resistance in pregnancy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 138. DOI: 10.1186/1475-2840-12-138.
- [20] 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妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8):561-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2014.08.001. Obstetrics Group of Obstetrics and Gynecology Branch in Chinese Medical Association, Cooperation Group of Gestational Diabetes Mellitus and Perinatal Medicine Branch in Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus (2014)[J]. *Chin J Obstetrics Gynecol*, 2014, 49(8):561-569. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2014.08.001.
- [21] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004(1):1-4. China Obesity Working Group. The guidelines for prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults (excerpt)[J]. *J Nutrition*, 2004(1):1-4.
- [22] Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2019, 14(1): 63-74. DOI: 10.1080/17446651.2018.1476135.
- [23] Neboh EE, Emeh JK, Aniebue UU, et al. Relationship between lipid and lipoprotein metabolism in trimesters of pregnancy in Nigerian women: Is pregnancy a risk factor? [J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2012, 3(1): 32-37. DOI: 10.4103/0976-9668.95944.
- [24] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(26): 2518-2528. DOI:10.1056/NEJMoa0902604.
- [25] Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8):716-721. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.038.
- [26] Manten GTR, Franx A, van der Hoek YY, et al. Changes of plasma lipoprotein(a) during and after normal pregnancy in Caucasians[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 14(2):91-95. DOI:10.1080/jmf.14.2.91.95.
- [27] Yue CY, Ying CM. Epidemiological analysis of maternal lipid levels during the second trimester in pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome adjusted by pregnancy BMI[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8): e22568. DOI:10.1002/jcla.22568.
- [28] Habib SS, Aslam M, Shah SFA, et al. Lipoprotein (a) is associated with basal insulin levels in patients with type 2 Diabetes mellitus[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 93(1): 28-33. DOI:10.1590/s0066-782x2009000700006.
- [29] Rainwater DL, Haffner SM. Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(8): 1335-1341. DOI: 10.1161/01.atv.18.8.1335.
- [30] Neele DM, de Wit ECM, Princen HMG. Insulin suppresses apolipoprotein(a) synthesis by primary cultures of cynomolgus monkey hepatocytes (Short Communication) [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(1):41-44. DOI:10.1007/s001250051110.
- [31] Boronat M, Saavedra P, Pérez-Martín N, et al. High levels of lipoprotein(a) are associated with a lower prevalence of diabetes with advancing age: results of a cross-sectional epidemiological survey in Gran Canaria, Spain[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:81. DOI:10.1186/1475-2840-11-81.
- [32] Bao W, Dar S, Zhu YY, et al. Plasma concentrations of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(6):487-495. DOI:10.1111/1753-0407.12563.
- [33] Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, et al. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance[J]. *Endocrinol Nutr*, 2014, 61(10): 533-540. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.06.009.
- [34] Ambegaonkar B, Chirovsky D, Wu W, et al. The effects of isolated versus multiple lipid disorders on resource utilization among metabolic syndrome patients with lipid abnormalities despite Lipid-modifying treatment[J]. *Cardiology*, 2010, 117(2):96-104. DOI:10.1159/000318022.