

妊娠期糖尿病患者启动药物干预风险模型的建立

郭敏珊^{1,2} 陈小燕³ 梁伟² 马金香⁴ 贾亦真⁵

¹广州医科大学 511436; ²香港大学深圳医院内分泌科 518053; ³广州医科大学附属第一医院内分泌科 510120; ⁴广州医科大学统计学院 510030; ⁵香港大学深圳医院中心实验室 518053

通信作者: 陈小燕, Email: gzscxy@126.com

【摘要】 目的 构建妊娠期糖尿病(GDM)启动药物干预的风险模型。方法 回顾性分析 2015 年 3 月至 2017 年 4 月香港大学深圳医院 GDM 患者 669 例,比较药物干预组($n=110$)和生活方式干预组($n=559$)各临床指标的差异,利用 logistic 回归建立风险模型,应用受试者工作特征(ROC)曲线及 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验(HL 检验)进行评价,并选取 75 例 GDM 进行内部验证。结果 本研究纳入孕 28 周前的孕妇体重增加(ΔW)、孕前体重指数(BMI)、口服糖耐量试验(OGTT)-0 h、OGTT-2 h 共 4 个危险因素,建立风险模型: $Z=0.270 \times \Delta W + 0.167 \times \text{孕前 BMI} + 1.768 \times \text{OGTT-0 h} + 0.371 \times \text{OGTT-2 h} - 18.787$ 。模型 ROC 曲线下面积为 0.809,HL 检验 $P>0.05$ 。内部验证结果:模型灵敏度 64.7%,特异度 79.3%,准确率 76.0%。结论 本模型有一定临床参考价值,但其泛化能力及模型的稳定性和适用性有待进一步验证。

【关键词】 妊娠期糖尿病;药物干预;风险模型

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210712-07031

Construction of a risk model for initiating pharmacological intervention in gestational diabetes mellitus

Guo Minshan^{1,2}, Chen Xiaoyan³, Liang Wei², Ma Jinxiang⁴, Jia Yizhen⁵. ¹Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China; ²Department of Endocrine, the University of HongKong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China; ³Department of Endocrine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; ⁴Department of Statistics, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510030, China; ⁵Department of Core Laboratory, the University of HongKong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China

Corresponding author: Chen Xiaoyan, Email: gzscxy@126.com

【Abstract】 Objective To establish a risk model of pharmacological intervention for gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** We retrospectively analyzed the data of 669 GDM in the University of HongKong-Shenzhen Hospital from Mar. 2015 to Apr. 2017. And indicators of pharmacological intervention group ($n=110$) and lifestyle intervention group ($n=559$) were compared. Logistic regression was used to establish a risk model. The ROC curve and Hosmer-Lemeshow goodness of fit test were used to test the model's efficiency. A total of 75 GDM patients were selected to evaluate the model's effect as internal validation. **Results** The four risk factors including weight gain during the first and second trimester (Δweight), pre-pregnancy BMI, OGTT-0 h and OGTT-2 h were included in the risk model. The model formula was: $Z=0.270 \times \Delta \text{weight} + 0.167 \times \text{BMI} + 1.768 \times \text{OGTT-0 h} + 0.371 \times \text{OGTT-2 h} - 18.787$. The AUC was 0.809, with Hosmer-Lemeshow goodness of fit test $P>0.05$. The internal validation showed the sensitivity, specificity, and the accuracy of this model were 64.7%, 79.3% and 76.0%, respectively. **Conclusion** The risk model has certain clinical reference value, but its generalization ability and the stability and applicability of the model need further verification.

【Keywords】 Gestational diabetes mellitus; Pharmacological intervention; Risk model

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210712-07031

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指孕妇在妊娠期发生的糖代谢异常,但未达到显性糖尿病的水平^[1]。GDM 的高血糖状态与早产、巨大儿、新生儿低血糖等不良结局相关^[2]。随着我国孕妇人口学特征改变及生育政策放开, GDM 发病率高达 12.6%~20.9%^[3]。国内研究显示 GDM 血糖控制不良达 39%~42%^[4-5]。因此,早期识别需要药物干预的患者,规范管理,有助于改善母婴预后。

目前普遍认为 GDM 与孕妇年龄、糖尿病家族史、GDM 病史、巨大儿分娩史、肥胖、经济条件、孕早期血糖等相关^[6-8]。而 GDM 启动药物干预的危险因素包括孕妇年龄、糖尿病家族史、GDM 病史、孕前体重指数 (BMI)、口服糖耐量试验 (OGTT) 血糖值、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、代谢谱等^[9-12]。GDM 药物干预的风险模型未见报道。本研究基于人口学和临床特征构建 GDM 患者启动药物干预的风险模型并进行验证,旨在早期识别高风险患者,为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2015 年 3 月至 2017 年 4 月在香港大学深圳医院随访的 GDM 患者。纳入标准:(1)在香港大学深圳医院定期产检和分娩。(2)能独立接受研究。排除标准:(1)糖尿病合并妊娠及妊娠期显性糖尿病。(2)孕前合并严重心、肝、肾、甲状腺、血液系统、自身免疫性疾病等。(3)孕前合并多囊卵巢综合征。(4)双胎或多胎妊娠。(5)年龄<18 岁。

结合国内外报道 GDM 发生及 GDM 药物干预的危险因素^[6-12],本研究采集孕妇年龄、产次、妊娠间隔、孕期体重增加 (ΔW)、孕前 BMI、GDM 病史、巨大儿分娩史、糖尿病家族史、孕早期空腹血糖 (FPG)、HbA1c、OGTT-0 h、OGTT-1 h、OGTT-2 h、OGTT 异常数、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG)、尿酸、空腹胰岛素、空腹 C 肽、25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 共 22 个观察指标进行分析。根据建模要求^[13],每个自变量需患者 5~10 例, GDM 胰岛素治疗率 20.0%~56.7%^[14],考虑 10%~20% 样本流失,计算样本量至少 $22 \times 5 \times (1+0.2) \div 0.2 = 660$ 例。

1.2 研究方法

1.2.1 收集患者资料,包括 22 个观察指标、尿常规 (尿酮)、分娩前血糖控制情况及妊娠结局。(1)产

次分 2 组:0 次、 ≥ 1 次。(2)妊娠间隔分 5 组 (非首次妊娠者):<12 个月、12~23 个月、24~59 个月、60~119 个月、>120 个月。(3) ΔW :指孕 28 周前的体重增加。(4)OGTT 在孕 24~28 周进行。TC、LDL-C、HDL-C、TG、尿酸、空腹胰岛素、空腹 C 肽、25(OH)D₃ 在孕 24~28 周确诊 GDM 后空腹采血。尿常规在每次复诊或产检时送检晨尿,尿酮阴性为正常。(5)分娩前血糖控制情况指分娩前 4 周至分娩的血糖情况。

1.2.2 GDM 诊断标准^[1]:孕期行 75 g OGTT。5.1 mmol/L \leq 0 h PG < 7.0 mmol/L, 1 h PG \geq 10.0 mmol/L, 8.5 mmol/L \leq 2 h PG < 11.1 mmol/L。满足上述之一即诊断 GDM。

1.2.3 GDM 联合门诊、内分泌科、产科、营养科医生共同管理。生活方式干预包括营养治疗与运动管理。营养治疗原则为保证母婴营养需要、维持血糖正常,且不发生饥饿性酮症。运动管理根据患者情况制定,建议每天 30 min 中等体力活动,每次运动少于 45 min^[1]。初诊 GDM、血糖控制不良者每日自我血糖监测 (空腹及 3 餐后 2 h 血糖),血糖控制良好者每周至少 1 天自我血糖监测^[1]。血糖控制良好标准:指尖空腹血糖 \leq 5.3 mmol/L, 2 h 血糖 \leq 6.7 mmol/L, 血糖不低于 3.3 mmol/L^[1,5]。如空腹血糖、2 h 血糖至少存在一项未达标判为血糖控制不良^[5]。

经 1~2 周生活方式干预,血糖控制良好者可产科随访,后续血糖控制不良需转回联合门诊;血糖控制不良者予药物干预^[1] (二甲双胍或胰岛素;二甲双胍属超说明书用药,通过医院伦理委员会及药事会审批,用药患者签署知情同意书),联合门诊规律随访。

1.3 统计学方法 本研究采用 SPSS 20.0 进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数及四分位数表示,组间比较采用 *t* 检验或秩和检验;计数资料用频数和百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归方程构建模型,受试者工作特征 (ROC) 曲线及 HL 检验进行评价,并对模型进行内部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 本研究纳入 669 例 GDM,年龄 [20~46 (32.28 \pm 4.05)] 岁, BMI (21.55 \pm 2.80) kg/m²。根据孕期是否药物干预分为生活方式干预组 (A 组, $n=559$ 例) 及药物干预组 (B 组, $n=110$ 例)。B 组中单纯胰岛素 79 例,单纯二甲双胍 16 例,胰岛素联

合二甲双胍 15 例。二甲双胍用量 1.0~2.0 g/d。
两组年龄、ΔW、孕前 BMI、孕早期 FPG、
OGTT-0 h、OGTT-1 h、OGTT-2 h、OGTT 异常数、TC、

HDL-C、25(OH)D₃、空腹胰岛素、空腹 C 肽有显著
差异 (P 均<0.05)。其余因素无显著差异
(P>0.05),见表 1。

表 1 临床特征比较 [$\bar{x}\pm s$, M(P25, P75), n(%)]

观察指标	A 组	B 组	P 值
年龄(岁)	32(29,35)	33(30,36)	0.004 ^c
产次(次)			0.108 ^b
0	326(58.3)	55(50.0)	
≥1	233(41.7)	55(50.0)	
妊娠间隔			0.074 ^b
<12 个月	0(0)	0(0)	
12~23 个月	7(3.0)	4(7.3)	
24~59 个月	68(29.2)	19(34.5)	
60~119 个月	113(48.5)	17(30.9)	
≥120 个月	45(19.3)	15(27.3)	
ΔW(kg)	6.0(4.0,7.0)	8.0(5.8,9.6)	0.000 ^c
孕前 BMI(kg/m ²)	21.3(19.5,22.9)	22.6(20.4,24.9)	0.000 ^c
GDM 病史			0.560 ^b
有	42(18.0)	10(18.2)	
无	191(82.0)	45(81.8)	
巨大儿分娩史			0.374 ^b
有	17(7.3)	6(10.9)	
无	216(92.7)	49(89.1)	
糖尿病家族史			0.238 ^b
有	152(27.2)	36(32.7)	
无	407(72.8)	74(67.3)	
孕早期 FPG(mmol/L)	4.57(4.30,4.79)	4.67(4.36,4.92)	0.013 ^c
HbA1c(%)	5.3(5.1,5.4)	5.3(5.2,5.5)	0.084 ^c
OGTT-0 h(mmol/L)	4.53(4.24,4.79)	4.94(4.57,5.22)	0.000 ^c
OGTT-1 h(mmol/L)	9.80±1.23	10.19±1.45	0.003 ^a
OGTT-2 h(mmol/L)	8.80(8.42,9.51)	9.03(8.54,9.95)	0.014 ^c
OGTT 异常数(个)	1.34(1,2)	1.74(1,2)	0.000 ^c
TC(mmol/L)	5.89±1.07	5.63±1.00	0.019 ^a
LDL-C(mmol/L)	3.49±0.89	3.34±0.73	0.064 ^a
HDL-C(mmol/L)	1.99±0.43	1.85±0.39	0.001 ^a
TG(mmol/L)	2.47(1.85,2.85)	2.63(1.97,3.09)	0.112 ^c
尿酸(μmol/L)	250.05±59.45	254.32±58.55	0.490 ^a
空腹胰岛素(μU/L)	8.45(5.32,10.36)	10.32(6.39,13.65)	0.000 ^c
空腹 C 肽(ng/ml)	2.08(1.50,2.43)	2.47(1.86,3.00)	0.000 ^c
25(OH)D ₃ (ng/ml)	25.96±8.67	23.75±7.36	0.006 ^a
尿酮阳性	28(5.5)	9(8.2)	0.270 ^b
分娩前血糖控制情况			0.279 ^b
控制良好	511(91.4)	97(88.2)	
控制不良	48(8.6)	13(11.8)	
产妇不良结局			
妊娠期高血压	6(1.1)	5(4.5)	0.022 ^b
子痫前期	18(3.2)	6(5.5)	0.260 ^b
羊水过多	5(0.9)	3(2.7)	0.129 ^b
早产	35(6.3)	7(6.4)	0.553 ^b
新生儿不良结局			
高胆红素血症	29(5.2)	5(4.5)	0.502 ^b
胎儿窘迫	13(2.3)	1(0.9)	0.486 ^b
新生儿窒息	7(1.3)	0(0.0)	0.606 ^b
巨大儿	20(3.6)	7(6.4)	0.185 ^b
早产儿	35(6.3)	7(6.4)	0.553 ^b
低出生体重	24(4.3)	5(4.5)	0.802 ^b
小于胎龄儿	0(0.0)	1(0.9)	0.164 ^b
胎儿生长受限	4(0.7)	1(0.9)	0.594 ^b
新生儿低血糖	5(0.9)	2(1.8)	0.324 ^b

注:GDM:妊娠期糖尿病;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;OGTT:口服糖耐量试验;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:甘油三酯;25(OH)D₃:25 羟维生素 D₃;^a:t 值;^b:χ² 值;^c:Z 值

两组分娩前血糖控制情况、尿酮阳性无显著差异($P>0.05$)。两组产妇不良结局,妊娠期高血压发生率 B 组高于 A 组,羊水过多、子痫前期、早产、产后出血无显著差异($P>0.05$);两组新生儿不良结局无显著差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 单因素分析 两组 22 个观察指标的比较,即单因素分析。结果显示,年龄、 ΔW 、孕前 BMI、孕早期 FPG、OGTT-0 h、OGTT-1 h、OGTT-2 h、OGTT 异常数、TC、HDL-C、25(OH)D₃、空腹胰岛素、空腹 C 肽有显著差异。

2.3 多因素分析 将单因素分析中有显著差异的危险因素为自变量,是否药物干预为因变量,纳入二元 logistic 回归分析。结果表明, ΔW 、孕前 BMI、OGTT-0 h、OGTT-2 h 是独立危险因素(表 2),得到模型公式: $Z=0.270 \times \Delta W + 0.167 \times \text{孕前 BMI} + 1.768 \times$

$OGTT-0 \text{ h} + 0.371 \times OGTT-2 \text{ h} - 18.787$ 。

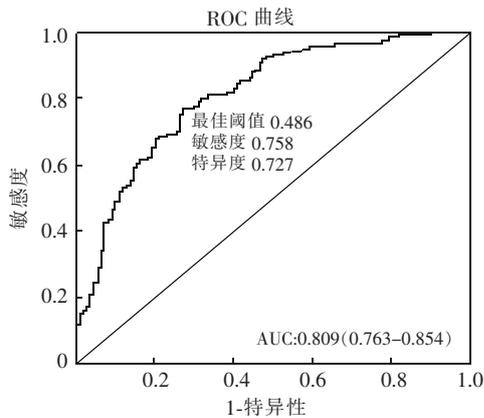
2.4 风险模型区分度及校准度的评价 采用 ROC 曲线来检验 Z 与患者药物干预的拟合效果(图 1)。利用 ROC 曲线下面积(AUC)评价区分度,AUC 为 0.809(95% CI:0.763~0.854),最佳阈值 0.486,灵敏度 0.758,特异度 0.727。HL 检验评价校准度,本模型有较好校准度($P=0.599$),见图 2。

2.5 风险模型的内部验证 选取 2019 年 3 月至 2019 年 9 月在香港大学深圳医院随访的 75 例 GDM 进行验证。平均年龄 32.6 岁。模型测得 23 例需要药物干预,52 例不需要药物干预;实际情况是 17 例需要药物干预,58 例不需要药物干预。测得结果与实际结果相比,提示本模型灵敏度 64.7%,特异度 79.3%,准确率 76.0%(表 3)。

表 2 多因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
常数	-18.787	2.016	86.834	0.000	—
ΔW	0.270	0.041	43.679	0.000	1.309(1.209-1.418)
孕前 BMI	0.167	0.043	14.926	0.000	1.182(1.086-1.287)
OGTT-0 h	1.768	0.265	44.530	0.000	5.859(3.486-9.849)
OGTT-2 h	0.371	0.107	12.140	0.000	1.450(1.176-1.786)

注: ΔW :孕 28 周前的体重增加;BMI:体重指数;OGTT:口服糖耐量试验



注:ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 1 风险模型 ROC 曲线

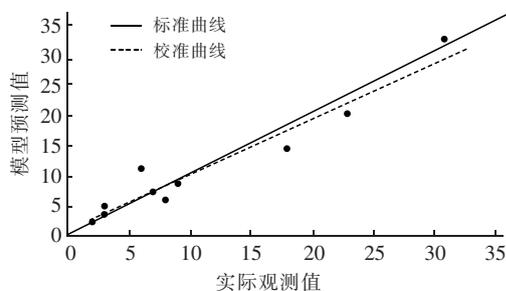


图 2 风险模型校准度散点图

表 3 风险模型的内部验证

	预测情况	实际情况		合计
		药物干预	无药物干预	
	药物干预	11	12	23
	无药物干预	6	46	52
	合计	17	58	75

3 讨论

GDM 现状是高发病率、低达标率。既往研究表明,孕期高血糖未及时控制将增加母婴短期并发症及远期不良结局的风险^[15]。新近研究认为,系统化健康教育、联合门诊模式等有助于提高 GDM 达标率^[16-17]。而识别需药物干预的高风险患者并及早干预可改善血糖达标、减少不良结局。本研究 A、B 组分娩前血糖控制不良率较低,主要归因于联合门诊模式;而两组血糖控制情况无显著差异亦反映联合门诊的同质化诊疗。

本研究筛选出 OGTT-0 h、OGTT-2 h、 ΔW 、孕前 BMI 是 GDM 药物干预的独立危险因素,其中 OGTT-0 h 意义较大。多个研究显示 OGTT-0 h 异常较 OGTT-0 h 正常 GDM 孕妇的胰岛素治疗风险增加 2.67~3.46 倍^[9-10,18-19],而本研究 OGTT-0 h 的

OR 值 5.859 (95% CI: 3.486 ~ 9.849)。OGTT-2 h 效能次于 OGTT-0 h。Zhang 等^[10]对上海 1 352 例 GDM 进行回顾性分析,结果 OGTT-2 h 的 OR 值 1.16; 与本研究 OGTT-2 h (OR=1.45, 95% CI: 1.176~1.786)相仿。此外,研究表明孕期体重增加及孕前 BMI 是 GDM 胰岛素干预的危险因素^[11,20]。本研究亦得出类似结论。由于胎盘源性因素增加、胰岛素信号传导受抑等共同作用^[21],胰岛素敏感性较孕前下降 60%^[22];而肥胖过度刺激胰岛 β 细胞继而加重高胰岛素血症,下调胰岛素受体,进而降低靶器官对胰岛素的敏感性,导致胰岛素抵抗^[8],而长期胰岛素抵抗加重胰岛 β 细胞功能缺陷。胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞受损是 GDM 的发病机制。近年发现,GDM 需要胰岛素治疗的重要背景也是胰岛素抵抗引起的胰岛素分泌能力下降^[12,19,23]。Hijikata 等^[19]对 61 例 GDM 进行 500 kcal 膳食耐受量试验测定胰岛素水平及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR),胰岛素治疗组呈高 HOMA-IR、低胰岛素分泌。

预测 GDM 发生的研究不少,GDM 药物治疗的风险模型未见报道。本研究通过回顾性分析病历资料、筛选危险因素、构建风险模型及初步验证模型,结果显示本模型具有一定的预测价值。在 GDM 首诊时即可进行,当评分 ≥ -1.64453 表明患者很可能需要药物治疗。本研究药物干预包括胰岛素及二甲双胍,指南多将二甲双胍作为二线用药,但由于其独特的改善孕期胰岛素抵抗的作用,专家建议 GDM 存在胰岛素抵抗危险因素如肥胖、高 BMI 等可使用二甲双胍或胰岛素,或二者联用^[19]。

本研究尚有较多不足之处:①筛选文献报道的危险因素,可能遗漏研究较少或未发现的危险因素,如 HOMA-IR。②单中心研究,需警惕选择偏倚。③模型缺乏外部验证。未来在多中心联合、增加样本量的基础上,纳入更多维度的危险因素,进一步外部验证,或可进行前瞻性研究,以期为此类研究提供更有力的证据。

综上,本模型所需数据易于获取、评估方便,有一定临床应用价值,为医护人员早期识别高风险人群提供参考,针对高风险人群系统化健康教育及药物管理,提高血糖达标率,优化母婴妊娠结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 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]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [2] 詹永颖,黄汉伟. 益生菌对妊娠期糖尿病的影响及相关机制[J]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(2):124-127. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200821-08037.
- [3] Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2018, 18(1):494. DOI:10.1186/s12884-018-2131-4.
- [4] 王依静. 妊娠期糖尿病孕妇的血糖控制水平对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(5):937-938. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.05.16.
- [5] 林聪聪,梁晓静. 妊娠期糖尿病孕妇血糖控制水平及对母婴妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(1):27-29. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.01.010.
- [6] Lamain-de Ruiter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study[J]. BMJ, 2016, 354:i4338. DOI:10.1136/bmj.i4338.
- [7] 姜艳,李光辉,刘晓巍. 孕妇年龄及孕早期空腹血糖水平在预测妊娠期糖尿病发病中的临床价值研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(2):176-180. DOI: 10.19538/j.fk2018020113.
- [8] 陈梦凡. 基于人口学及临床特征的妊娠期糖尿病预测模型的研究[D]. 浙江大学,2019. DOI: 10.27461/d.cnki.gzjdx.2019.001238.
- [9] Mecacci F, Lisi F, Vannuccini S, et al. Different gestational diabetes phenotypes: which insulin regimen fits better? [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 630903. DOI: 10.3389/fendo.2021.630903.
- [10] Zhang Y, Shao J, Li F, et al. Factors in gestational diabetes mellitus predicting the needs for insulin therapy[J]. Int J Endocrinol, 2016,2016:4858976. DOI: 10.1155/2016/4858976.
- [11] Wang T, Yin W, Huang Y, et al. Identification of significant predictors for the need of insulin therapy and onset of postpartum impaired glucose tolerance in gestational diabetes mellitus patients [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14:2609-2617. DOI: 10.2147/DMSO.S309618.
- [12] Tang L, Xu S, Li P, et al. Predictors of insulin treatment during pregnancy and abnormal postpartum glucose metabolism in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12:2655-2665. DOI: 10.2147/DMSO.S233554.
- [13] Chen Y, Du H, Wei BH, et al. Development and validation of risk-stratification delirium prediction model for critically ill patients: a prospective, observational, single-enter study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(29): e7543. DOI: 10.1097/MD.0000000000007543.
- [14] Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: challenges for different ethnic groups[J]. World J Diabetes, 2015, 6(8): 1024-1032. DOI:10.4239/wjd.v6.i8.1024.
- [15] Savvaki D, Taousani E, Goulis DG, et al. Guidelines for exercise during normal pregnancy and gestational diabetes: a review of international recommendations[J]. Hormones (Athens), 2018, 17(4):521-529. DOI:10.1007/s42000-018-0085-6.