



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Medicina

**Diabetes mellitus gestacional: control glicémico
intraparto e hipoglicemia neonatal.**

Juana Antonia Flores Le Roux

Tesis Doctoral

Directores:

Alberto Goday Arnó

Juan Pedro-Botet Montoya

Barcelona, 2012

A mi padre, por haber conseguido crear algo nuevo tras muchos años de esfuerzo y por su constante insistencia en que he de llegar más lejos que él, espero conseguirlo algún día.....

A mi hermano, por su infinita paciencia para ayudarme a lo largo de toda mi formación, sin él no habría conseguido llegar aquí.

A Mari, por haber aparecido en mi vida en el momento que más lo necesitaba y haberme dado su apoyo incondicional a lo largo de todos estos años, nunca se lo podré agradecer suficiente.

A mi madre, por todo.....

Agradecimientos

Al Dr. Cano, al Dr. Goday y a todo el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital del Mar de Barcelona, por su apoyo durante mi formación como especialista y en la elaboración de los trabajos que aquí se presentan.

A Juanjo, por haber sido un ejemplo, tanto a nivel profesional como personal, y mi apoyo durante todos estos años compartidos.

A David y a mis otros residentes que me han acompañado a lo largo de este tiempo, por vuestra amistad y actitud positiva en el trabajo.

Al Dr. Juan Pedro-Botet, por haberme iniciado en el mundo de la investigación y ser un estímulo constante para avanzar, el trabajo que presento no hubiera sido posible sin su ayuda.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1 Control glicémico intraparto en la diabetes mellitus gestacional...7	
1.2 Hipoglicemia neonatal en hijos de madres con diabetes mellitus gestacional.....	13
2. Objetivos del trabajo.....	17
3. Publicaciones.....	19
3.1 Peripartum metabolic control in gestational diabetes.....	22
3.2 A prospective evaluation of neonatal hypoglycemia in infants of women with gestational diabetes mellitus.....	30
4. Discusión.....	37
5. Conclusiones.....	49
6. Futuras investigaciones.....	51
7. Referencias bibliográficas.....	55
8. Anexo.....	65

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, hecho atribuible en parte a la epidemia paralela de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 que afecta a las mujeres en edad de concebir y a la edad materna avanzada.

El *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (1), estudio epidemiológico internacional a gran escala (25.000 gestantes), demostró que el riesgo de resultados adversos maternos, fetales y neonatales aumentaba de forma lineal según se incrementaba la glicemia materna en la semana 24 a 28, incluso en rangos que previamente se habían considerado normales para la gestación. Además, en los últimos años se ha puesto en evidencia que una proporción importante de las mujeres que se diagnosticaban de DMG presentaban la diabetes previamente al embarazo (tipo 1 o 2). Estos hallazgos han conducido a un replanteamiento de los criterios diagnósticos. Después de varias deliberaciones en 2008-2009, la *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) aprobó un documento de consenso internacional con recomendaciones más estrictas para el diagnóstico de DMG, que contempla también el diagnóstico de diabetes pregestacional (2). Estos nuevos criterios han sido incorporados en la última guía de la *American Diabetes Association* publicada en enero de 2012 (3); su aplicación comportará un incremento de la prevalencia de DMG, y es de esperar que afecte a un mínimo del 5 al 10% de todas las mujeres embarazadas.

La DMG está asociada con frecuentes complicaciones maternas y perinatales y supone un importante problema obstétrico, tanto por su elevada

Introducción

prevalencia como por sus consecuencias. Entre las complicaciones maternas, además de aumentar el riesgo de DM tipo 2, estudios recientes han puesto de manifiesto un significativo incremento de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en el posparto (4).

Es conocido que el diagnóstico de DMG facilita la identificación de mujeres que tiene un alto riesgo de desarrollar diabetes (5-8). La DMG multiplica por siete el riesgo futuro de DM tipo 2 (9), y hasta un tercio de las mujeres con DM tipo 2 han sido diagnosticadas previamente de DMG (10). A pesar de las recomendaciones de seguimiento para la detección en el posparto de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en las mujeres con el antecedente personal de DMG, muchas mujeres no son reevaluadas, en general al no acudir a los controles médicos posteriores (11,12). Por otra parte, el método más adecuado y la frecuencia de detección han sido recientemente objeto de discusión activa y de investigación (13-15).

Incluso las mujeres con formas más leves de alteración en la homeostasis de la glucosa durante el embarazo, como la intolerancia a la glucosa específicamente gestacional, tienen un mayor riesgo. Los factores de riesgo cardiovascular entre las mujeres con antecedentes de DMG incluyen la progresión tras el parto a DM tipo 2, el síndrome metabólico, la obesidad, la hipertensión arterial y la inflamación puesta de manifiesto por la alteración de los niveles de adiponectina, la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral α , reconocidos marcadores inflamatorios. Las terapias farmacológicas como la metformina, que impiden la progresión a diabetes tipo 2, pueden llegar

Introducción

a constituir la principal defensa contra la enfermedad cardiovascular en las mujeres con antecedentes de DMG (16).

Los resultados perinatales en mujeres con DMG continúan siendo peores que los de las mujeres no diabéticas. Aunque en la DMG el riesgo de mortalidad perinatal no está aumentado, el riesgo de macrosomía sí lo está. Otros riesgos perinatales incluyen la distocia de hombro, las lesiones en el parto tales como fracturas óseas y parálisis neurales y las complicaciones metabólicas como la hipoglicemia (17). Incluso alteraciones límites en el metabolismo hidrocarbonado se han asociado a un aumento de complicaciones perinatales (1). Pero las consecuencias de la DMG sobre la descendencia no se limitan al periodo neonatal. También se han descrito consecuencias a largo plazo en los hijos de madres con DMG, entre las que cabe destacar el desarrollo de obesidad y diabetes durante la infancia, la alteración en la función motora y mayor frecuencia de trastorno por déficit de atención (18,19). Un estudio reciente sugiere que una proporción significativa (47,2%) de la diabetes y obesidad en la edad juvenil puede atribuirse a la obesidad y DMG materna (20).

En los últimos años ha quedado demostrado el beneficio de la identificación y tratamiento intensivo de la DMG en la morbilidad fetal (21). Por el contrario, no hay estudios que hayan valorado el impacto de monitorizar y tratar la hiperglicemia materna durante el parto en mujeres con DMG, a diferencia de lo que ha ocurrido en mujeres afectas de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en las que se ha demostrado que el tratamiento intensivo de la hiperglicemia intraparto consigue disminuir el número de hipoglicemias

Introducción

neonatales (21-30). Por este motivo, no existen en la actualidad guías clínicas para el control metabólico intraparto en estas pacientes.

La hipoglicemia neonatal es la complicación metabólica más frecuente en los hijos de madres con DMG. En los recién nacidos de madres con diabetes pregestacional, la hiperglicemia materna, tanto aguda, durante el parto, como crónica, durante el tercer trimestre de la gestación, es un factor determinante en la aparición de hipoglicemia (22-30). Sin embargo, los factores que determinan el desarrollo de hipoglicemia neonatal en mujeres con DMG han sido menos evaluados. Por lo tanto, son necesarios estudios que valoren de forma prospectiva la influencia del control metabólico intraparto y el papel de otros factores maternos y de la gestación en el desarrollo de la hipoglicemia neonatal.

1.1. CONTROL GLICÉMICO INTRAPARTO EN LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Control glicémico intraparto en la DMG

En las pacientes gestantes diabéticas, el control glicémico deficiente se acompaña de distintas repercusiones en el feto en función de la etapa de la gestación. El hiperinsulinismo fetal debido a la hiperglicemia materna, tanto aguda durante el parto, como crónica durante el tercer trimestre es un factor determinante en el desarrollo de hipoglicemia neonatal en hijos de madres diabéticas (22-30). En las mujeres con DM tipo 1 se ha demostrado que el mantenimiento durante el parto de un control metabólico óptimo consigue reducir la frecuencia de hipoglicemia neonatal, y así se han establecido protocolos de manejo intraparto que utilizan perfusiones simultáneas de insulina y glucosa endovenosas con este fin (22,24,26-33).

Sin embargo, son escasos los estudios que han evaluado la importancia del control glicémico intraparto en mujeres con DMG. Esta falta de estudios se ve reflejada en la ausencia de un consenso sobre cómo se ha de afrontar el control metabólico intraparto de la DMG. En una encuesta realizada en nuestro entorno, el 25% de los centros hospitalarios optaban por no realizar ningún seguimiento específico intraparto en las pacientes con DMG, un 50% basaban la decisión en el tratamiento que seguía la paciente durante la gestación, insulina *versus* dieta, y sólo controlaban a las pacientes que habían sido tratadas con insulina durante el embarazo utilizando los protocolos que aplicaban en las mujeres con diabetes pregestacional, y otro 25% aplicaba a todas las pacientes los mismos protocolos que empleaban para las mujeres con DM pregestacional.

La primera conducta podría tener como consecuencia un aumento del número de hipoglicemias neonatales al obviar la posibilidad de que estas

Control glicémico intraparto en la DMG

pacientes presenten hiperglicemias asintomáticas durante el parto. En el segundo caso, y en base a los resultados del estudio de Balsells et al (34) según el cual la necesidad de insulina durante el parto no parece correlacionarse con las necesidades de insulina durante la gestación, sería erróneo decidir el manejo de la paciente en función del tratamiento que haya seguido durante el embarazo. La tercera opción, el empleo sistemático de protocolos diseñados para pacientes con DM pregestacional, conlleva la necesidad de una monitorización más estrecha debido al uso de perfusiones endovenosas de insulina que probablemente no sean necesarias en la mayoría de pacientes con DMG, puesto que los requerimientos insulínicos de estas últimas no son equiparables, en la mayoría de los casos, al de las pacientes con DM establecida previa al embarazo. El uso de perfusiones endovenosas de insulina provoca además un aumento en el número de hipoglicemias maternas, que llega a alcanzar hasta un 30% en algunos estudios (34), y una mayor instrumentalización y complejidad en el manejo de estas pacientes.

La falta de guías clínicas sobre el control glicémico intraparto ha quedado reflejada también en las recomendaciones del 5º *Workshop Conference on Gestational Diabetes* celebrado en junio 2006 (35), que no se pronuncian sobre el tratamiento de la glicemia durante el parto debido a la ausencia de estudios en pacientes con DMG y los autores destacan la necesidad de realizar ensayos clínicos que aclaren la necesidad de monitorización de la glicemia intraparto, y que se establezcan cuales deberían de ser los niveles de control glicémico que se asocien a un mejor resultado perinatal.

Control glicémico intraparto en la DMG

Así pues, en la primera parte de nuestro estudio, nos planteamos analizar el control glicémico durante el parto en mujeres con DMG y estudiar los factores que influyen en el mismo y su relación con el desarrollo de hipoglicemias neonatales utilizando un protocolo de tratamiento intraparto sencillo elaborado específicamente para estas pacientes.

Para definir las bases de este protocolo se ha realizado un análisis pormenorizado de las evidencias científicas disponibles sobre el control glicémico intraparto procedentes, en su gran mayoría, de pacientes con diabetes pregestacional. La mayoría de estudios sobre control glicémico intraparto en gestantes afectas de DM pregestacional coinciden en que cifras de glicemia por debajo de 135-140 mg/dl no conllevan una mayor incidencia de hipoglicemia neonatal (Tabla 1) (27-36). Un punto importante sobre el que no existe consenso es el aporte de glucosa durante el parto. Estudios realizados durante los años 70 demostraron que el aporte excesivo de glucosa endovenosa durante el parto (mayor a 10 g/hora) inducía hiperglicemia materna, incluso en pacientes no diabéticas, lo que desencadenaba a su vez una mayor frecuencia de hipoglicemias en el neonato (37). Por otra parte, la situación inversa, el aporte insuficiente de glucosa durante el parto puede generar la aparición de cuerpos cetónicos en la madre y dicha cetosis podría tener efectos deletéreos en el neonato, según apuntan estudios experimentales en modelos animales, aunque está por determinar la importancia de la misma en humanos (38).

Además, los requerimientos de glucosa durante el parto dependen en gran medida del tipo de parto y de la duración del mismo (39). En pacientes en

Control glicémico intraparto en la DMG

las que el parto se finaliza por cesárea los requerimientos de glucosa son inferiores a los de las pacientes que tienen un parto por vía vaginal, debido al consumo de glucosa que condiciona el trabajo de parto (40).

Autor, año Tipo DM, n	Glucosa e.v (g/h)	Control glicémico intraparto (mmol/L)	Uso insulina (%)	Hipoglicemia materna (%)	Criterio de hipoglicemia neonatal (mmol/L)	Hipoglicemia neonatal (%) Relación glicemia materna
West, 1977 (30) DMi+DMG, n= 14	8	5-7	100	----	-----	0 ---
Haigh, 1982 (31) DMG, n= 50	6	5-5,9	100	----	1,7	14 No
Caplan, 1982 (32) DMi+DMG, n= 30	5	3,6-5,5	100	10	1,7	6,6 ---
Lean, 1990 (27) DMi, n= 29	10	4-7	100	3,4	2	37 Sólo si > 7,6 mmol/L
Njenga, 1992 (28) DMi, n= 36	6,2	3-6	100	10	2,2	18,9 No
Carron, 1999 (24) DMi, n= 80	6,2	4-7	100	23	2,2	--- Sólo si > 10 mmol/L
Balsells, 2000 (34) DMG, n= 85	8,3	3,3-6,1	76-80	-	2 glicemias < 1,7	5,8 Si
Taylor, 2002 (33) DMi, n= 107	6,2	4-8	100	20	2	18 Sólo si >8 mmol/L
Chan, 2005 (36) DMG, n= 45	---	3,8-11,2	42	---	----	6,6 ----

Tabla 1. Estudios sobre control glicémico intraparto en pacientes con diabetes mellitus¹

¹ DMG: diabetes mellitus gestacional. DMi: diabetes mellitus insulín-dependiente.

Control glicémico intraparto en la DMG

Todas estas consideraciones deberían ser valoradas al elaborar un protocolo de manejo de la glicemia durante el parto en las pacientes con diabetes gestacional. Teniendo en cuenta todas estas premisas, elaboramos un protocolo de control glicémico intraparto para mujeres con diabetes gestacional que está detallado en el anexo 1.

**1.2. HIPOGLICEMIA NEONATAL EN HIJOS DE MADRES
CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

Hipoglicemia neonatal en hijos de madres con DMG

La morbilidad perinatal en las mujeres con DMG ha descendido en los últimos años, aunque el exceso de morbilidad neonatal en este grupo de pacientes continúa siendo un problema relevante. Los hijos de madres con DMG tienen un riesgo aumentado de macrosomía, trauma obstétrico y complicaciones metabólicas tales como la hipoglicemia neonatal, la hipocalcemia, la hipomagnesemia, la policitemia y la hiperbilirrubinemia (17).

La tasa de hipoglicemia neonatal en las mujeres con DMG descrita en la literatura muestra amplias variaciones en función de la metodología del estudio que lo analiza. Es difícil conocer la incidencia exacta debido a la heterogeneidad de las definiciones empleadas en los distintos estudios. Esta variabilidad es debida a la falta de un consenso sobre una definición consistente de hipoglicemia neonatal. A los recién nacidos a término sanos no se les controla de forma rutinaria los valores de glicemia por lo que las concentraciones "normales" de glucosa plasmática todavía no han sido claramente definidas. En las primeras horas de vida es frecuente la detección de valores bajos de glucemia pero se desconoce si estos valores son seguros o si pueden tener repercusión sobre el desarrollo neurológico a largo plazo. Hasta la fecha, muy pocos estudios han intentado evaluar los daños neurológicos en niños que han sufrido hipoglicemias neonatales, y aunque no son concluyentes, algunos son preocupantes (41-46).

Aunque no hay acuerdo sobre el nivel de glicemia que define la hipoglicemia neonatal, la tendencia general a lo largo de los años ha sido aumentar el valor de glicemia a partir del cual se inicia el tratamiento. Cornblath et al (47) propusieron en 1965 como definición de hipoglicemia neonatal la

Hipoglicemia neonatal en hijos de madres con DMG

determinación de dos glicemias inferiores o iguales a 30 mg/dl en recién nacidos a término. Sin embargo, en los últimos años en la mayoría de unidades de neonatología se inicia tratamiento con el objetivo de mantener glicemias superiores a 45 mg/dl.

De entre los factores de riesgo identificados para el desarrollo de hipoglicemia neonatal cabe mencionar el parto prematuro, recién nacidos o bien pequeños o bien grandes para edad gestacional, hipertensión materna, situaciones de stress neonatal tales como infecciones o asfixia y diabetes materna. La diabetes mellitus, tanto pregestacional como gestacional, se asocia a una mayor incidencia de hipoglicemia neonatal. La mayoría de estudios que han analizado el desarrollo de hipoglicemia neonatal en hijos de madres con DM se basan en datos retrospectivos y suelen incluir preferentemente a mujeres con DM pregestacional (22-30). Hay pocos estudios que hayan analizado prospectivamente las glicemias de los recién nacidos de madres con DMG durante las primeras horas de vida y los factores que influyen en el desarrollo de hipoglicemia neonatal, incluyendo el periodo del parto.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Objetivos

Los objetivos del trabajo desarrollado son:

- Objetivo general

Conocer la evolución de las glicemias durante el periodo de parto de mujeres afectas de DMG y los factores que influyen en el desarrollo de las hipoglicemias neonatales para facilitar la elaboración de guías clínicas para el tratamiento de estas pacientes.

- Objetivos específicos:

a) Control glicémico intraparto obtenido mediante la aplicación de un protocolo específico para mujeres con DMG.

b) Factores maternos y gestacionales que influyen en el control glicémico intraparto en pacientes con DMG.

c) Evaluar las glicemias de los recién nacidos hijos de madres con DMG durante las primeras 24 horas de vida.

d) Analizar la relación entre desarrollo de hipoglicemia neonatal y distintos factores maternos, gestacionales, periparto y neonatales.

3. PUBLICACIONES

3.1. Peripartum metabolic control in gestational diabetes

Juana A. Flores-Le Roux, Juan J. Chillarón, Alberto Goday, Jaume Puig de Dou, Antoni Payá, Maria A. Lopez-Vílchez, Juan F. Cano. Peripartum metabolic control in gestational diabetes.

American Journal of Obstetrics and Gynecology 2010;202(6):568.e1-6.

Factor Impacto: 3,468

OBSTETRICS

Peripartum metabolic control in gestational diabetes

Juana A. Flores-Le Roux, MD; Juan J. Chillaron, MD; Alberto Goday, PhD; Jaume Puig De Dou, PhD; Antoni Paya, PhD; Maria A. Lopez-Vilchez, PhD; Juan F. Cano, MD

OBJECTIVE: We sought to evaluate intrapartum metabolic control in gestational diabetes mellitus (GDM) patients and maternal factors influencing intrapartum glycemic control and neonatal hypoglycemia risk.

STUDY DESIGN: A prospective observational study included 129 women with GDM admitted for delivery. Data collected included maternal intrapartum capillary blood glucose (CBG) and ketonemia, use of insulin, and neonatal hypoglycemia.

RESULTS: In all, 86% of maternal intrapartum CBG values fell within target range (3.3–7.2 mmol/L) without need for insulin use. There were no cases of maternal hypoglycemia or severe ketosis. Intrapartum CBG

>7.2 mmol/L was associated with third-trimester glycated hemoglobin ($P = .02$) and lack of endocrinologic follow-up ($P = .04$). Risk of neonatal hypoglycemia was related with pregnancy insulin use compared with dietary control (60.5% vs 29.5%; $P = .02$).

CONCLUSION: Peripartum metabolic control in GDM patients was achieved without insulin in most cases. Intrapartum glycemic control was related with third-trimester glycated hemoglobin and with no endocrinologic follow-up. Neonatal hypoglycemia was associated with insulin use during pregnancy.

Key words: blood glucose control, gestational diabetes, labor

Cite this article as: Flores-Le Roux JA, Chillaron JJ, Goday A, et al. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:568.e1-6.

Gestational diabetes mellitus (GDM) occurs in 2–9% of pregnancies and is associated with elevated rates of maternal and perinatal complications.¹ Intensive treatment of hyperglycemia during pregnancy has been shown to reduce perinatal morbidity.² In women with pregestational diabetes (type 1 or 2), hyperglycemia during labor and delivery is an important factor in the development of neonatal hypoglycemia.^{3–6} Previous studies show that strict intrapartum glycemic control reduces the rate of neonatal hypoglycemia and use of insulin infu-

sions is recommended to this effect.^{1,4,6–9} However, no generally accepted recommendations exist for women with GDM, given a lack of clinical studies on this topic.¹⁰ Some authors propose the use of intrapartum protocols designed for women with type 1 diabetes mellitus, involving frequent use of insulin drips and greater complexity in labor management.¹¹ Other recent studies evaluating patients with pregestational diabetes and GDM point out that many of these women do not require insulin during labor to maintain proper glycemic control.^{12,13} These findings suggest that these patients can be managed using a more conservative approach.

Existing practice at our institution was to apply to GDM cases the same intrapartum protocols used for women with type 1 diabetes mellitus. Based on a review of data provided by previous studies, we developed a new protocol for peripartum metabolic control specifically designed for women with GDM.

A study was designed and conducted to evaluate: (1) metabolic control achieved during labor using the new protocol; (2) the effect on intrapartum glycemic control of treatment during gestation and other maternal factors; and (3) the relationship between maternal factors during pregnancy and labor and the risk of neonatal hypoglycemia.

MATERIALS AND METHODS

Study population

A prospective observational study was conducted at Hospital del Mar, Barcelona, from October 2006 through March 2009. All women admitted to our institution for delivery who were diagnosed with GDM, according to the criteria of the Third International Workshop-Conference on GDM,¹⁴ were invited to participate. Multiple pregnancies were excluded.

Prenatal GDM care at our institution is provided by endocrinologists. The protocol includes medical nutrition therapy, daily self-monitoring of capillary blood glucose (CBG), insulin therapy if >20% of readings fall out of target range (fasting CBG >5 mmol/L, 1 hour postprandial >6.6 mmol/L), determination of glycated hemoglobin (HbA1c), and weekly follow-up visits to adjust treatment. Patients who made <3 follow-up visits were classified as having no endocrinologic follow-up (NEF-GDM). NEF-GDM women were those who did not complete their scheduled visits or were first seen by the endocrinologist at >36 weeks of gestational age.

Study recruitment was done by the primary investigator (J.A.F.). The study was approved by the institutional review board (Comité Ètic d'investigació clínica, Institut Municipal d'Assistència Sanitària, Barcelona) and each participant signed written informed consent.

From the Departments of Endocrinology (Drs Flores-Le Roux, Chillaron, Goday, Puig de Dou, and Cano), Obstetrics and Gynecology (Dr Paya), and Pediatrics (Dr Lopez-Vilchez), Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Preliminary data from this study were presented as a poster communication at the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Rome, Italy, Sept. 7–11, 2008.

Received Aug. 18, 2009; revised Oct. 25, 2009; accepted Jan. 20, 2010.

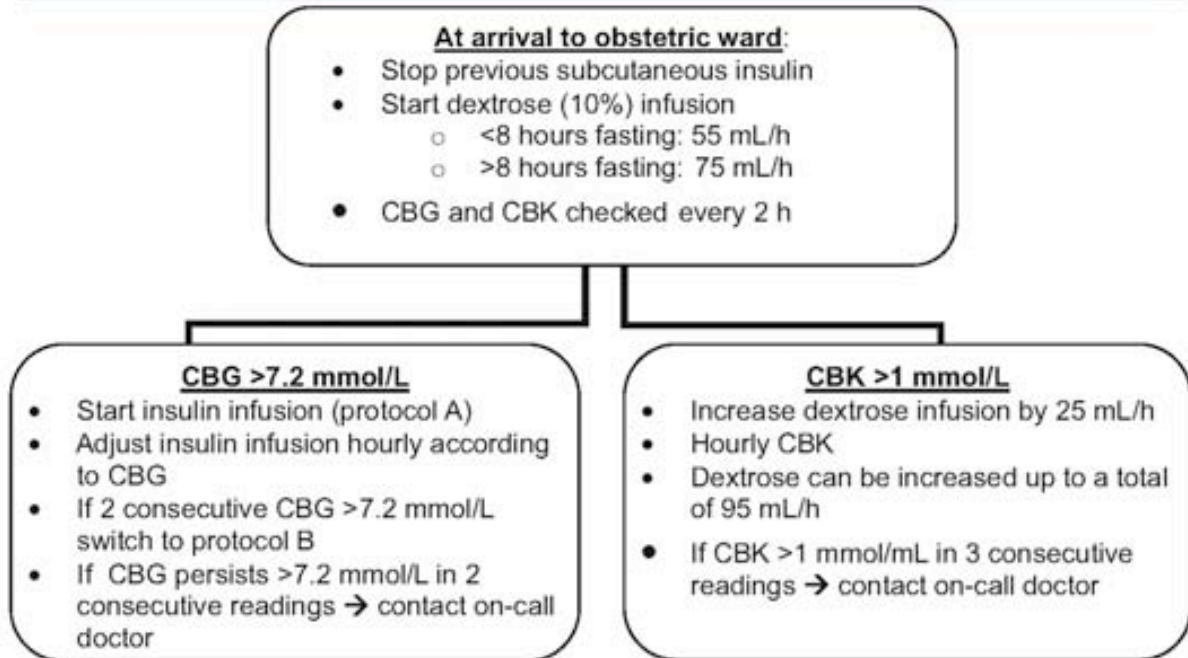
Reprints: Juana A. Flores-Le Roux, MD, Department of Endocrinology, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25–29, 08003-Barcelona, Spain. 94066@mas.imim.es.

0002-9378/336.00

© 2010 Mosby, Inc. All rights reserved.
doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.064

FIGURE

Protocol for intrapartum metabolic control



Insulin infusion protocol*

CBG (mmol/L)	A (UI/h)	B (UI/h)
<3.8	stop	switch to A
3.8-7.2	0.5	1
7.2-8.8	1	2
8.9-10.5	1.5	3
10.6-12.1	2	4
12.2-13.8	2.5	5
13.9-15.5	3	6
15.5-17.2	3.5	7
>17.3	4	8

CBG, capillary blood glucose; CBK, capillary blood ketone.
*Insulin dosage in protocol B doubles that of protocol A.

Flores-Le Roux. Intrapartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

Protocol for intrapartum metabolic control of GDM

A new protocol designed for GDM patients was applied upon arrival at the obstetric ward (Figure). Based on data from previous studies of women with pregestational diabetes, 7.2 mmol/L was established as the upper limit for target mater-

nal CBG; a maternal CBG below this limit does not increase the risk of neonatal hypoglycemia.^{4,5,7,8} Glucose requirements were calculated following the United Nations Food and Agriculture Organization recommendations for a third-trimester pregnant woman (0.10-0.12 g/kg/h, 175-180 g/d) and adjusted

according to the number of fasting hours and development of ketosis. Ketone bodies were measured by β -hydroxybutyrate determination in a capillary blood sample. Intrapartum CBG and capillary blood ketone (CBK) measurements were obtained using a blood glucose and ketone monitoring system (Precision Xtra;

Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). CBG and CBK were measured every 2 hours. If an insulin drip was started, CBG was checked hourly.

Maternal hypoglycemia was defined as a CBG value <3 mmol/L. The last reading before delivery was recorded as maternal delivery CBG. A CBK measurement >1 mmol/L was considered ketosis.

The protocol was carried out by trained midwives, who were advised to contact the physician on call in case of doubts, symptomatic maternal hypoglycemia, or persistent hyperglycemia or ketosis.

Data on newborns were collected at birth, including weight, Apgar score at 1 and 5 minutes, and pH values in umbilical cord artery and vein. Management of the newborn included early feeding and CBG measurements at birth and at 1, 2, 4, 8, 12, 18, and 24 hours thereafter.

Parameters analyzed were: (1) metabolic control during labor, characterized by mean maternal CBG, maternal delivery CBG, number of women with any CBG >7.2 mmol/L, need for insulin treatment (and dosage), hypoglycemic episodes, and presence of ketosis (including mean ketonemia and time to normalization); (2) treatment received during pregnancy: dietary alone, diet plus insulin, or NEF-GDM; (3) intrapartum glycemic control: any maternal CBG >7.2 mmol/L vs no reading >7.2 mmol/L; and (4) neonatal hypoglycemia, defined as any CBG <2.2 mmol/L during the first 24 hours of life.

Statistical analysis

For normally distributed variables, continuous data are presented as means \pm SD. For nonnormal distributions, data are presented as median and range. For normally distributed variables, unpaired Student *t* test and 1-way analysis of variance were used to compare continuous variables and χ^2 or Fisher's exact test to compare proportions, with an α value of 0.05 in each case. Nonnormally distributed values were compared using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* tests. Linear regression was used to assess the possibility of correlation between neonatal glycemia and maternal delivery

CBG. All statistical analyses were performed using software (SPSS v17; SPSS, Inc, Chicago, IL).

RESULTS

During the 29 months of the study, 139 patients were included. Complete information on intrapartum glycemic control could not be obtained for 10 women, who were then excluded. In 2 newborns, glycemic records for the first 24 hours of life were unavailable. Therefore, the analysis included 129 mothers and 127 newborns.

Maternal and delivery characteristics by treatment received during pregnancy are shown in Table 1. No differences in maternal and delivery characteristics were observed between study groups.

Metabolic control achieved under the new protocol is reflected in Table 2. Intrapartum maternal CBG was kept within the desired range in 86% of the women. A CBG >7.2 mmol/L was detected in 18 women (14%); only 5 had a CBG >10 mmol/L, but there was no associated ketosis. Insulin was initiated in only 12 of the 18 women because rapid progression of delivery in the remaining 6 cases precluded insulin treatment. Patients who received insulin required an average of 1.7 ± 1.0 IU/h. Ketosis development was independent of labor duration and occurred in 15.8% of patients with mean ketonemia of 1.25 ± 0.28 mmol/L. It resolved in an average of 2.6 ± 0.7 hours after adjusting glucose infusion. The mean glucose dosage was 6.7 ± 1.2 g/h.

No differences were observed between dietary treatment alone and dietary plus insulin treatment for GDM patients in the degree of intrapartum metabolic control achieved (Table 2). Nevertheless, NEF-GDM women were more likely to have CBG >7.2 mmol/L ($P = .04$). In a bivariate analysis (Table 3) including other maternal variables, only HbA1c level was related to higher intrapartum maternal CBG ($P = .02$).

Neonatal birth outcome data are shown in Table 1. No significant difference was found between groups in weight, macrosomia rate, Apgar scores at 1 and 5 minutes, umbilical cord arterial

and venous pH, jaundice, or neonatal intensive care unit admission.

During the first 24 hours of life, 15 newborns presented at least 1 CBG reading <2.2 mmol/L. Only 2 newborns presented 2 hypoglycemic episodes and required admission to neonatal intensive care unit for intravenous administration of glucose. All hypoglycemic events occurred in the first 4 hours of life. In a bivariate analysis (Table 4), development of neonatal hypoglycemia was not related to mean intrapartum CBG or to maternal CBG >7.2 mmol/L. Of the other maternal variables studied, only insulin therapy during pregnancy was related to the development of neonatal hypoglycemia (35% vs 10%; $P = .02$). No correlation was found between maternal delivery CBG and mean neonatal CBG in the first 4 hours of life ($R^2 = 0.0020$).

COMMENT

Intrapartum metabolic control in patients with GDM does not require insulin infusions in the majority of cases and is not correlated with the treatment established during pregnancy but rather with third-trimester HbA1c levels and with noncompliance with endocrinologic follow-up. Development of neonatal hypoglycemia is not influenced by intrapartum glycemic control but is associated with insulin use in pregnancy.

This study offers a number of significant findings. First, GDM patients do not require intensive monitoring and treatment of intrapartum glycemia, as in the case of patients with pregestational diabetes. In a study of 82 women with GDM in whom an intrapartum protocol designed for type 1 diabetes was applied insulin was used in 80% of the women and the rate of maternal hypoglycemia was close to 30%.¹¹ However, metabolic control was similar to our study and the protocol we developed allowed a similar degree of glycemic control using insulin drips in only 10% of the patients and without any maternal hypoglycemia. This corroborates findings of a retrospective analysis of patients with pregestational and gestational diabetes, where 90% of women with GDM maintained

TABLE 1
Maternal, delivery, and newborn characteristics

Characteristic	Total GDM (n = 129)	Diet-GDM (n = 70)	Insulin-GDM (n = 41)	NEF-GDM (n = 18)	P value
Age, y	33.1 ± 5.8	32.4 ± 6.1	34.5 ± 5.9	32.8 ± 4.7	.21
Caucasian, n (%)	56 (43.4)	35 (50)	17 (41.4)	4 (22.2)	.10
Pregestational BMI, kg/m ²	26.5 ± 4.9	26.2 ± 5.5	27.1 ± 3.7	26.6 ± 5.4	.67
Nulliparous, n (%)	67 (51.9)	36 (51.4)	24 (58.5)	7 (38.9)	.37
Third-trimester HbA1c, %	4.67 ± 0.42	4.6 ± 0.41	4.7 ± 0.41	*5.1 ± 0.45	.14
Pregnancy weight gain, kg	9.6 ± 4.3	9.7 ± 4.3	8.9 ± 3.6	12.8 ± 6.1	.09
Gestational age at delivery, wk	39.1 ± 1.5	39.0 ± 1.6	39.3 ± 1.1	39.3 ± 2.0	.44
Preterm delivery, n (%)	7 (5.4)	3 (4.3)	2 (4.9)	2 (11.1)	.47
Induced labor, n (%)	47 (36.4)	23 (32.9)	19 (46.3)	5 (27.8)	.37
Cesarean delivery, n (%)	43 (33.6)	21 (30)	16 (39)	6 (35.3)	.86
Programmed, n (%)	11 (8.7)	5 (7.1)	5 (12.2)	1 (5.9)	.59
Emergency, n (%)	32 (24.9)	16 (22.9)	11 (26.8)	5 (29.4)	.81
Newborn weight, kg	3319 ± 511.6	3261 ± 506.2	3380 ± 494.2	3406 ± 570.5	.37
Newborn weight >4000 g, n (%)	12 (9.4)	5 (7.1)	3 (7.7)	4 (22.2)	.16
1-min Apgar score, median (range)	9 (7–9)	9 (7–9)	9 (7–9)	9 (7–9)	.66
5-min Apgar score, median (range)	10 (9–10)	10 (9–10)	10 (9–10)	10 (9–10)	.46
Umbilical cord arterial pH	7.25 ± 0.06	7.26 ± 0.06	7.25 ± 0.06	7.26 ± 0.06	.91
Umbilical cord vein pH	7.31 ± 0.06	7.31 ± 0.06	7.32 ± 0.08	7.32 ± 0.06	.59
Neonatal hypoglycemia, n (%)	15 (11.8)	5 (7.3)	9 (21.9)	1 (5.6)	.02
Neonatal jaundice, n (%)	3 (2.4)	2 (2.9)	1 (2.5)	0 (0)	.77
NICU admission, n (%)	15 (11.8)	8 (11.4)	5 (12.2)	2 (11.1)	.99

BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, glycated hemoglobin; NEF, no endocrinologic follow-up; NICU, neonatal intensive care unit.

* Data on HbA1c were only available in 5 patients.

Flores-Le Roux. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

TABLE 2
Metabolic control during labor

Variable	Total GDM (n = 129)	Diet-GDM (n = 70)	Insulin-GDM (n = 41)	NEF-GDM (n = 18)	P value ^a	P value ^b	P value ^c	P value ^d
Mean maternal CBG, (mmol/L)	5.5 ± 1.3	5.4 ± 1.3	5.5 ± 1.2	5.9 ± 1.6	.40	.78	.19	.28
Intrapartum CBG >7.2 mmol/L, n (%)	18 (14)	7 (10)	5 (12.2)	6 (33.3)	.04	.62	.02	.05
Delivery CBG, mmol/L	5.7 ± 1.3	5.7 ± 1.4	5.6 ± 20.2	5.9 ± 1.3	.71	.69	.58	.35
Maternal hypoglycemia, n (%)	0	0	0	0	1	1	1	1
Ketonemia >1 mmol/L, n (%)	16 (15.8)	10 (18.9)	4 (12.1)	2 (13.3)	.81	.41	.47	.9
Received insulin in labor, n (%)	12 (9.3)	4 (5.7)	5 (12.2)	3 (16.3)	.20	.23	.15	.46

CBG, capillary blood glucose; GDM, gestational diabetes mellitus; NEF, no endocrinologic follow-up.

For comparisons between: ^a All groups; ^b Diet-GDM and insulin-GDM groups; ^c Diet-GDM and NEF-GDM groups; and ^d Insulin-GDM and NEF-GDM groups.

Flores-Le Roux. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

CBG <7.2 mmol/L throughout delivery without need for specific treatment.¹³

It should be emphasized that the present study is the first to provide data on capillary ketonemia during delivery. Experimental animal studies¹⁵ have demonstrated that intrapartum ketosis can have deleterious effects on the fetus. Ketonemia measurement, more precise and easier to monitor than traditional ketonuria, allowed us to detect moderate ketosis resulting from inappropriate carbohydrate supply, which is rapidly resolved by increasing glucose infusion. Admittedly, glucose administration during delivery is controversial. A scant amount can favor ketosis while an excess can cause maternal hyperglycemia, which in turn favors neonatal hypoglycemia.¹⁶⁻¹⁹ Further complicating the elaboration of general recommendations on glucose administration is the variability of requirements depending on the type and stage of delivery.^{20,21} In our protocol, based on some minimum requirements, we were able to individualize glucose administration based on ketonemia, thereby avoiding excessive perfusions.

The results confirm the lack of relationship between treatment received during pregnancy and degree of intrapartum glycemic control. Common practice, as summarized by the Fifth International Workshop Conference on GDM,¹⁰ has been to monitor and treat only GDM patients who received insulin treatment during pregnancy. Those receiving only dietary counseling would not receive any specific glycemic control. In light of our findings, this practice does not seem appropriate. Balsells et al¹¹ concur that intrapartum insulin needs are similar in GDM patients treated with diet and those requiring insulin therapy. A retrospective study of patients with pregestational and gestational diabetes¹³ also found no association between intrapartum hyperglycemia and treatment during pregnancy. While the type of treatment followed during gestation does not affect intrapartum glycemic control, we found that noncompliance with endocrinologic follow-up is related to higher glycemia during labor. This lack of follow-up compliance could re-

TABLE 3

Maternal and delivery characteristics related with maternal glycemic control during labor

Characteristic	Maternal CBG <7.2 mmol/L	Maternal CBG ≥7.2 mmol/L	P value
Maternal age, y	33.3 ± 6.0	32.3 ± 4.6	.52
Caucasian, n (%)	51 (45.9)	5 (27.8)	.15
Pregestational BMI	26.5 ± 5.1	26.9 ± 4.1	.69
Pregnancy weight gain, kg	9.4 ± 4.3	10.8 ± 4.6	.27
Third-trimester HbA1c, %	4.66 ± 0.39	4.97 ± 0.44	.02
Spontaneous labor, n (%)	58 (52.3)	12 (66.7)	.25
Induced labor, n (%)	41 (36.9)	6 (33.3)	.77
Elective cesarean section, n (%)	12 (10.8)	0 (0)	.14
Labor duration, h; median (range)	7.0 (0.4-15.6)	9.4 (2.3-22)	.12

BMI, body mass index; CBG, capillary blood glucose; HbA1c, glycated hemoglobin.

Flores-Le Roux. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

fect worse glycemic control during pregnancy as well, not reflected in the HbA1c levels, which could in turn result in higher glycemia during labor. We are unable to confirm this hypothesis, since we did not have access to capillary glycemia records throughout the pregnancy for comparison purposes and HbA1c

levels are not useful in assessing the degree of control in patients with gestational diabetes.

A further important finding is the lack of correlation between intrapartum glycemia and the development of neonatal hypoglycemia, an especially frequent problem in babies born to mothers with

TABLE 4

Maternal and delivery characteristics from newborns with and without neonatal hypoglycemia

Characteristic	Normoglycemia, (n = 112)	Hypoglycemia, (n = 15)	P value
Third-trimester HbA1c, %	4.65 ± 0.39	4.68 ± 0.52	.84
Pregestational BMI, kg/m ²	26.7 ± 5.1	26.3 ± 3.6	.82
Insulin therapy in pregnancy, n (%)	32 (29.5)	9 (60.5)	.02
Pregnancy weight gain, median kg	9.4 ± 4.0	8.7 ± 2.9	.61
Termination of gestation			
Spontaneous, n (%)	61 (54.5)	9 (60)	.65
Induced, n (%)	42 (37.5)	3 (20)	.16
Cesarean section, n (%)	9 (8)	3 (20)	.11
CBG during labor, (mmol/L)			
Mean CBG	5.7 ± 1.4	4.9 ± 0.7	.11
Any CBG ≥7.2, n (%)	15 (13.9)	2 (13.3)	.95
Delivery CBG	5.8 ± 1.4	5.2 ± 0.8	.09
Insulin therapy in labor, n (%)	10 (8.9)	2 (13.3)	.19
Ketosis during labor, (%)	18 (16.5)	1 (10)	.55
Labor duration, median h (range)	7.5 (0.4-22)	6.0 (1.4-14)	.19

BMI, body mass index; CBG, capillary blood glucose; HbA1c, glycated hemoglobin.

Flores-Le Roux. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

diabetes.²²⁻²⁴ Previous studies in women with pregestational diabetes found that levels of intrapartum glycemia >7.2 mmol/L are associated with increased risk of neonatal hypoglycemia.³⁻⁶ However, the present study does not reveal such an association in GDM patients. This could be due to differences in glycemic control during labor. The majority of women with GDM maintain almost normal levels without need for specific treatment and therefore cannot be compared to subjects with pregestational diabetes. A recently published retrospective survey also highlights the lack of correlation between intrapartum hyperglycemia and neonatal hypoglycemia.¹³

Our results indicate that neonatal hypoglycemia in babies born to women with GDM is associated with the need for insulin treatment during pregnancy and therefore seems to correlate better with hyperglycemia during gestation than with hyperglycemia in labor. Women requiring insulin therapy present higher glucose values than those following only dietary advice. It is possible that this intermittent moderate hyperglycemia, not reflected in the glycated hemoglobin values, could cause fetal hyperinsulinism leading to neonatal hypoglycemia.

Our study clearly has strengths based on its large sample size, since it includes the largest series of GDM cases prospectively studied during labor. However, it also has 2 potential limitations. The first is the observational design. A clinical trial comparing results obtained with different degrees of intrapartum metabolic control would offer more insight on the glycemic range providing the best result for both mother and newborn. Secondly, time between birth and first feeding was not accounted for in the study, a time lapse that might affect results on development of neonatal hypoglycemia.²³ Nevertheless, early feeding is prescribed in the protocol and this factor is not expected to be determinant.

The results of the present study have important clinical significance because they contribute to better understanding of the labor process in women with

GDM and therefore contribute to the development of clinical guidelines for intrapartum metabolic management of these women.

We suggest that metabolic control during labor in GDM patients can be achieved in the majority of cases without need for insulin use and is not influenced by treatment established during pregnancy but does relate with third-trimester HbA1c levels and with lack of endocrinologic follow-up compliance. Development of neonatal hypoglycemia does not appear to correlate with intrapartum glycemia but rather with the need for insulin treatment during pregnancy.

Further studies will be required to establish the optimal glycemic target during labor that is associated with the best perinatal outcome. ■

ACKNOWLEDGMENTS

The support of Dr R. Corcoy on the initial design of the study is gratefully recognized. We acknowledge Elaine Lilly, PhD, for English editing of the manuscript.

REFERENCES

- Hawkins J, Casey B. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:323-34.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;2:2477-86.
- Anderson O, Hertel J, Schmolker L, Kuhl C. Influence of maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:268-73.
- Carron Brown S, Kyne-Grzebalski B, Mwangi B. Effect of management policy upon 120 type 1 diabetic pregnancies: policy decision in practice. *Diabet Med* 1999;16:573-8.
- Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002;99:537-41.
- Kline G, Edwards A. Antepartum and intrapartum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:223-30.
- Leen ME, Pearson DW, Sutherland HW. Insulin management during labor and delivery in mothers with diabetes. *Diabet Med* 1990;7:162-4.
- Njenga E, Lind T, Taylor R. Five year audit of peripartum blood glucose control in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1992;9:567-70.
- West TE, Lowy C. Control of blood glucose during labor in diabetic women with combined glucose and low-dose insulin infusion. *Br Med J* 1977;1:1252-4.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl):251-6.
- Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labor. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:257-62.
- Rosenberg V, Eglinton G. Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1095-9.
- Barret H, Morris J. Watchful waiting: a management protocol for maternal glycemia in the peripartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:162-7.
- Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl):197-201.
- Modovnik M, Lavin JP, Harrington DJ. Effect of maternal ketoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:585-93.
- Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl):40-5.
- Kenepp NB, Shelley WC, Kumar S. Effects of newborn hydration with glucose in patients undergoing caesarean section with regional anesthesia. *Lancet* 1980;2:645.
- Light U, Keenan WJ, Sutherland JM. Maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycemia in the infant of the diabetic mother. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:345-50.
- Lucas A, Adrian T, Aynsley-Green A, Bloom SR. Iatrogenic hyperinsulinism at birth. *Lancet* 1980;19:144-5.
- Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J Med* 1983;75:607-12.
- Hanson U, Moberg P, Efendic S. Dosage of insulin during delivery and the immediate postpartum period in pregnant diabetics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:183-6.
- DePuy A, Coassolo K. Neonatal hypoglycemia in term, nondiabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e45-51.
- Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999;340:1200-1.
- Pederson J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954;16:330-42.

3.2. Neonatal hypoglycemia in gestational diabetes

Juana A. Flores-Le Roux, Enric Sagarra, David Benaiges, Elisa Hernández-Rivas, Juan J. Chillarón, Jaume Puig de Dou, Antonio Mur, Maria A. Lopez-Vílchez, Juan Pedro-Botet.

A prospective evaluation of neonatal hypoglycemia in infants of women with gestational diabetes mellitus.

Diabetes Research and Clinical Practice 2012;97(2):217-22.

Factor Impacto: 2,754



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practicejournal homepage: www.elsevier.com/locate/diabresInternational
Diabetes
Federation

A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus[☆]

Juana A. Flores-le Roux^{a,b,*}, Enric Sagarra^a, David Benaiges^{a,b}, Elisa Hernandez-Rivas^a, Juan J. Chillaron^a, Jaume Puig de Dou^a, Antonio Mur^d, Maria A. Lopez-Vilchez^d, Juan Pedro-Botet^{b,c}

^a Department of Endocrinology, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

^b Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Internal Medicine, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

^d Department of Pediatrics, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 December 2011

Received in revised form

29 February 2012

Accepted 15 March 2012

Keywords:

Ethnicity

Gestational diabetes

Neonatal hypoglycaemia

Peripartum glycaemic control

ABSTRACT

Objective: To analyse first-day-of-life glucose levels in infants of women with gestational diabetes (GDM) and the influence of maternal, gestational and peripartum factors on the development of neonatal hypoglycaemia.

Study design: Prospective cohort study including newborns of GDM mothers. Capillary blood glucose (CBG) was measured serially on the first day of life. CBG values were defined as normal (≥ 2.5 mmol/l), mild hypoglycaemia (2.2–2.4 mmol/l), moderate hypoglycaemia (1.6–2.1 mmol/l) and severe hypoglycaemia (< 1.6 mmol/l).

Results: One hundred and ninety infants were included: 23 (12.1%) presented mild, 20 (10.5%) moderate and only 5 (2.6%) severe hypoglycaemia. Hypoglycaemic infants were more frequently large-for-gestational-age (29.3% vs 11.3%, $p = 0.003$), had lower umbilical cord pH (7.28 vs 7.31, $p = 0.03$) and their mothers had more frequently been hyperglycaemic during labour (18.8% vs 8.5%, $p = 0.04$). In multivariate analysis Pakistani origin (OR: 2.94; 95% CI: 1.14–7.55) and umbilical cord venous pH (OR: 0.04, 95% CI: 0.261–0.99) were significantly and independently associated with hypoglycaemia.

Conclusions: Mild and moderate neonatal hypoglycaemias were common although severe episodes were unusual in infants of women with GDM. Hypoglycaemia is mainly influenced by ethnicity and cord blood pH, although maternal peripartum glycaemic control and large-for-gestational-age condition may also play a role.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM) are at increased risk for Caesarean delivery as well as adverse neonatal outcomes, with hypoglycaemia being the

most frequent metabolic complication [1]. Neonatal hypoglycaemia is common in the first hours of life of newborns due to immaturity of gluconeogenesis and ketogenesis [2,3]. Infants of diabetic mothers are at increased risk for hypoglycaemia as a secondary complication of foetal hyperinsulinism due to maternal hyperglycaemia and thus the risk for neonatal

[☆] Preliminary findings of the submission were presented at the 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy held in Salzburg, Austria, March 23–26, 2011.

* Corresponding author at: Department of Endocrinology and Nutrition, Parc de Salut Mar, Passeig Marítim 25–29, E-08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932483902; fax: +34 932483337.

E-mail address: 94066@parcdesalutmar.cat (J.A. Flores-le Roux).

0168-8227/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.diabres.2012.03.011

hypoglycaemia is extended by several hours. On the other hand, "desirable values" for glycaemia in newborns have yet to be determined since insufficient evidence exists regarding the level and duration of hypoglycaemia that can cause neurologic damage. Authors of review studies, although not evidence-based, tend to recommend maintaining glucose levels over 2.5 mmol/l [2,4]. Few studies have characterized glucose concentrations in infants of GDM mothers in the first day of life [5–7]. Most studies evaluating risk factors for hypoglycaemia in infants of women with GDM took only gestational and maternal characteristics into account [6,8–10] whereas peripartum factors, such as intrapartum glycaemic control known to increase the risk of neonatal hypoglycaemia in pregestational diabetes, have not been fully assessed in women with GDM. In this respect, the aim of the present study was to evaluate glucose concentration rates in infants of GDM mothers in the first 24 h of life and analyse maternal, gestational, peripartum and neonatal factors related to the development of neonatal hypoglycaemia.

2. Patients and methods

Infants enrolled in the study were born to mothers with GDM at the Hospital del Mar, Barcelona, over a period of 30 months (January 1st, 2009 to June 30th, 2011). All women admitted for delivery during the study period, diagnosed with GDM according to the criteria of the Third International Workshop-Conference on GDM [11] and whose pre-natal care was conducted at our institution, were invited to participate. Multiple pregnancies and women whose prenatal care was carried out at other institutions were excluded. The study was approved by the institutional review board (Comitè Ètic d'Investigació Clínica, Institut Municipal d'Assistència Sanitària, Barcelona) and each participant signed her written informed consent.

Prenatal GDM care at our institution is provided by an endocrinologist specialized in gestation and diabetes management (J.A.F.). The protocol includes medical nutrition therapy, daily self-monitoring of capillary blood glucose (CBG), insulin therapy if >20% of readings lie outside the target range, glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) determination and weekly follow-up visits to adjust the treatment. Maternal and gestational characteristics were collected from medical records. Maternal ethnic origin was classified as follows: Caucasian, South-Central Asian (Pakistan, India and Bangladesh), Latin American (Central and South America), East Asian (China and Philippines) and Moroccan.

Maternal CBG and capillary blood ketone (CBK) levels were measured every 1–2 h during labour and delivery. Peripartum glycaemic control was maintained between 3.8 and 7.2 mmol/l. Intravenous insulin infusion was started if maternal CBG > 7.2 mmol/l. Maternal hypoglycaemia was defined as a CBG value <3.3 mmol/l. The last reading before delivery was recorded as maternal delivery CBG. Ketosis was defined as a CBK measurement >1 mmol/l. Maternal hyperglycaemia was defined as CBG > 7.2 mmol/l.

As per institutional guidelines, all infants born to GDM women were admitted to the special care nursery for blood glucose level monitoring and were prescribed early feeding.

CBG levels of the infant were measured at birth and at 1, 2, 4, 8, 12, 18 and 24 h thereafter. Capillary blood samples were obtained by heel-prick and glucose measurements were taken with chromogen reagent strips (Accucheck Aviva, Roche Boehringer Mannheim Diagnostics Systems, Inc., Somerville, NJ) read by a reflectance meter. For the purpose of this study, glucose values were defined as normal (≥ 2.5 mmol/l), mild hypoglycaemia (2.2–2.4 mmol/l), moderate hypoglycaemia (1.6–2.1 mmol/l) and severe hypoglycaemia (<1.6 mmol/l). The following parameters were considered for study of glucose levels on the first day of life: mean CBG values, number of infants with hypoglycaemic episodes based on the minimum glucose value, hypoglycaemic episodes at each specified moment after birth (at birth and at 1, 2, 4, 8, 12, 18 and 24 h thereafter) and number of infants requiring intravenous glucose treatment.

According to our department protocol, infants with recorded glucose values <2.5 mmol/l receive oral glucose treatment (10% glucose 5 ml/kg). Symptomatic infants with glucose values <1.6 mmol/l and those with repeated values <2.1 mmol/l are treated with an intravenous bolus of 2 ml/kg of 10% glucose followed by 5–8 mg/kg/h of continuous 10% glucose infusion. The infants in the study were classified as large, appropriate and small for gestational age. Other neonatal characteristics gathered were: Apgar score at 1 and 5 min, pH values in umbilical cord artery and vein, hyperbilirubinaemia and type of feeding.

2.1. Statistical analysis

Data were expressed as percentage and mean \pm SD, where applicable. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate were used to determine associations between categorical variables and the study variable. Continuous variables were analysed by analysis of variance (ANOVA). Forward logistic regression analysis was used to evaluate the contribution of birth weight, gestational age, sex, mode of delivery, Apgar score, umbilical cord pH, large for gestational age, maternal HbA_{1c}, body mass index (BMI), ethnic origin, GDM treatment and intrapartum insulin use in the prediction of neonatal hypoglycaemia. A *p* value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

During the 30-month study period, 206 infants were included. Complete information on intrapartum glycaemic control could not be obtained for 10 women, whose newborns were then excluded. Glycaemic records for the first 24 h of life were unavailable in 6 infants. Therefore, the final analysis included 190 infants. Mean gestational age was 39.3 \pm 1.4 weeks, mean birth weight 3349 \pm 495 g, 146 (79.8%) were appropriate, 8 (4.4%) small and 29 (15.8%) large for gestational age, respectively.

Mean CBG concentrations of the infants and frequency of hypoglycaemic episodes classified by severity in the first 24 h of life are shown in Figs. 1 and 2, respectively. In the first 2 h after birth, mean CBG levels reached their lowest values and, thereafter, mean neonatal CBG values remained at similar

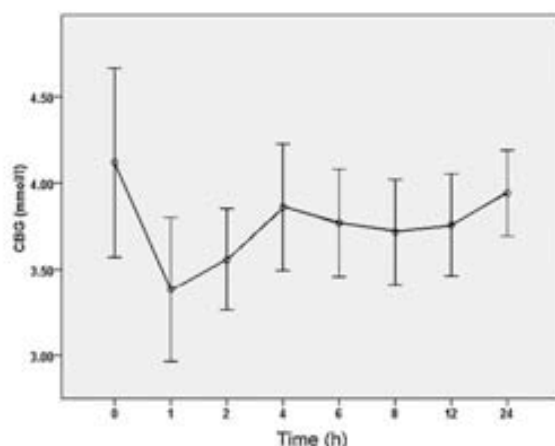


Fig. 1 – Mean capillary blood glucose concentrations during the first day of life of infants of women with gestational diabetes mellitus. CBG, capillary blood glucose; SD, standard deviation.

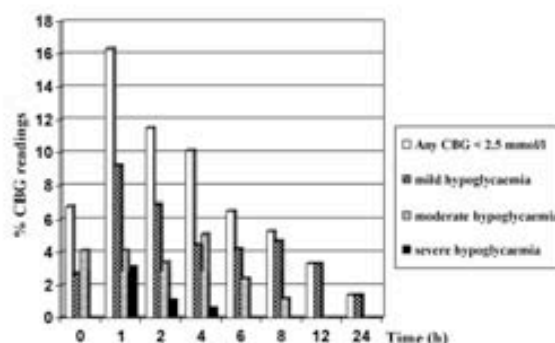


Fig. 2 – Hypoglycaemic episodes classified by severity in the first 24 h of life. CBG, capillary blood glucose.

levels until completion of the first 24 h of life (Fig. 1). During the first day of life, 48 (25.2%) infants had at least one CBG value ≤ 2.5 mmol/l. Of these, 23 (12.1%) presented mild hypoglycaemia, 20 (10.5%) moderate hypoglycaemia and only 5 (2.6%) exhibited severe hypoglycaemia. All severe hypoglycaemic episodes occurred in the first 4 h after birth and no episodes of moderate hypoglycaemia were observed after 12 h of life (Fig. 2). Only one infant was admitted to the intensive care unit due to recurrent severe hypoglycaemia requiring intravenous glucose administration.

Maternal, gestational and newborn characteristics of infants with hypoglycaemia compared to those with normoglycaemia are shown in Table 1. For overall hypoglycaemia, both groups were similar with respect to maternal age, previous BMI, pregnancy weight gain, third-trimester HbA_{1c} levels, gestational age and labour characteristics. Ethnic differences were observed in the frequency of hypoglycaemia ($p = 0.041$). Maternal insulin use during pregnancy was more frequent in hypoglycaemic infants, although it did not reach

statistical significance ($p = 0.076$). Hypoglycaemic infants were heavier, had a lower umbilical cord pH, and their mothers had more frequently been treated with insulin during labour due to hyperglycaemia (Table 2). When infants with moderate and severe hypoglycaemias were analysed (Tables 1 and 2), only maternal insulin treatment during gestation and large-for-gestational-age status were significantly associated with the development of hypoglycaemia. In this subgroup of newborns, hyperglycaemia during labour did not reach statistical significance ($p = 0.141$). In multivariate analyses with a binary logistic regression model, final variables for the development of neonatal hypoglycaemia were Pakistani origin (OR: 2.94; 95% CI: 1.14–7.55) and umbilical cord venous pH (OR: 0.04, 95% CI: 0.261–0.99) (Table 3).

4. Comments

Our data suggest that mild and moderate hypoglycaemia are common in the first day of life in infants of women with GDM, although severe hypoglycaemia is rare and occurs early after birth.

There is no consensus on the definition of neonatal hypoglycaemia in healthy newborns or high-risk infants. It is not possible to define a blood glucose level that requires intervention in every newborn infant since there is insufficient evidence regarding the level and duration of hypoglycaemia that can cause neurologic damage. In the past, hypoglycaemia without clinical symptoms was considered to be of no clinical significance [12]. The demonstration of an abnormal electroencephalogram and sensory evoked potentials in asymptomatic hypoglycaemic infants has cast doubt on this assumption. Moreover, school-age children of diabetic mothers who had recurrent neonatal asymptomatic hypoglycaemia (< 1.5 mmol/l) had significantly higher total scores than matched controls on the minimal brain dysfunction screening test [13]. This finding of abnormal outcomes in hypoglycaemic infants of diabetic mothers was not found in a group of large-for-gestational-age infants with hypoglycaemia [14]. These contradictory results are at least in part responsible for the variability in the definition threshold of hypoglycaemia and, consequently, for the reported prevalences which range from 25% to 76% [5,6,8,15,16].

The present work is the largest prospective study to date evaluating glucose levels on the first day of life in infants of women with GDM, and the prevalence of hypoglycaemia found was 25% using a relatively high cut-off value (2.5 mmol/l) and 16% when this cut-off was set at 2.2 mmol/l. These findings are similar to those of Sarkar et al., who reported a hypoglycaemia prevalence (< 2.2 mmol/l) of 26% in infants of women with diet-treated GDM [8]. In a prospective study evaluating the effects of early feeding on neonatal glucose levels in 84 GDM women, they found a 20% prevalence of mild hypoglycaemia (defined as 1.9–2.5 mmol/l) [5]. Other studies in women with GDM observed higher prevalences of neonatal hypoglycaemia ranging from 36% to 76%, even with lower cut-off values [6,15,16].

Glucose levels on the first day of life in infants of GDM mothers reached their lowest values during the first 2 h after birth. Furthermore, all severe hypoglycaemic episodes occurred in the first 4 h after birth, and moderate hypoglycaemia was detected only in the first 12 h of life. Previous studies also

Table 1 – Maternal, gestational and newborn characteristics of infants with and without neonatal hypoglycaemia.

	Normoglycaemia (≥ 2.5 mmol/l) (n = 142)	Overall hypoglycaemia (< 2.5 mmol/l) (n = 48)	p value	Moderate-severe hypoglycaemia (< 2.2 mmol/l) (n = 25)	p value
Age, years (SD)	32.7 (5.6)	33.3 (5.9)	0.721	33.5 (5.6)	0.562
Previous BMI, kg/m ² (SD)	27.3 (5.5)	26.7 (4.8)	0.740	26.2 (4.1)	0.649
Pregnancy weight gain, kg (SD)	9.1 (4.4)	8.7 (3)	0.888	8.2 (3.1)	0.598
Nulliparous (%)	71 (50)	24 (50)	1	16 (64)	0.196
Ethnic origin			0.041		0.373
Caucasian (%)	57 (41.9)	17 (35.4)		10 (40)	
Pakistani (%)	24 (17.6)	14 (29.2)		5 (20)	
Latin American (%)	14 (10.3)	7 (14.6)		5 (20)	
Arab (%)	18 (13.2)	9 (18.8)		4 (16)	
Asian (%)	23 (16.9)	1 (2.1)		1 (4)	
GDM treatment			0.076		0.005
Diet/insulin	79/37	21/19		7/13	
No endocrine follow-up (%)	26 (18.3)	8 (16.7)	0.797	5 (20)	0.786
Third-trimester HbA _{1c} % (SD)	4.96 (0.54)	5.01 (0.81)	0.906	5.03 (0.88)	0.962
Neonatal characteristics			0.707		0.838
Gestational age, weeks (SD)	39.3 (1.4)	39.1 (1.4)		39.3 (1.1)	
Neonatal weight, g (SD)	3303 (446)	3483 (605)	0.032	3500 (585)	0.046
Small for gestational age (%)	9 (6.4)	3 (6.3)	1	2 (8)	0.672
Large for gestational age (%)	16 (11.3)	14 (29.3)	0.003	7 (28)	0.025
Umbilical cord artery pH (SD)	7.26 (0.06)	7.23 (0.07)	0.167	7.22 (0.08)	0.154
Umbilical cord vein pH (SD)	7.31 (0.06)	7.28 (0.06)	0.034	7.27 (0.07)	0.052
Apgar 0' (SD)	8.84 (0.77)	8.83 (0.73)	0.751	8.79 (0.93)	0.815
Apgar 5' (SD)	9.94 (0.32)	9.94 (0.25)	0.717	9.92 (0.28)	0.511
Hyperbilirubinaemia (%)	4 (2.9)	3 (6.3)	0.374	1 (4)	0.565
Formula feeding (%)	14 (9.9)	1 (2.1)	0.121	0 (0)	0.132

SD, standard deviation; BMI, body mass index.
^a p value for comparisons between normoglycaemic and overall hypoglycaemic infants.
^b p value for comparisons between normoglycaemic and moderate-severe hypoglycaemic infants.

Table 2 – Peripartum characteristics of newborns with and without neonatal hypoglycaemia.

	Normoglycaemia (> 2.5 mmol/l) (n = 142)	Overall hypoglycaemia (< 2.5 mmol/l) (n = 48)	p value	Moderate-severe hypoglycaemia (≤ 2.2 mmol/l) (n = 25)	p value
Delivery					
Spontaneous (%)	76 (53.9)	22 (46.8)	0.399	12 (50)	0.723
Induced (%)	53 (37.6)	19 (40.4)	0.729	8 (33.3)	0.690
Caesarean section (%)	47 (33.1)	21 (43.8)	0.183	12 (48)	0.151
Preterm delivery (%)	6 (4.2)	4 (8.3)	0.276	1 (4)	1
Labour duration, h (SD)	7.9 (5.8)	8.8 (7.9)	0.952	8.9 (8.3)	0.947
Glycaemic control during labour					
Mean maternal CBG, mmol/l (SD)	5.5 (1.07)	5.6 (1.65)	0.586	5.4 (1.07)	0.740
Delivery maternal CBG, mmol/l (SD)	5.7 (1.18)	6 (1.7)	0.187	5.7 (1.18)	0.912
Insulin use (if maternal CBG > 7.2 mmol/l) (%)	12 (8.5)	9 (18.8)	0.049	5 (20)	0.141
Maternal hypoglycaemia (< 3.3 mmol/l) (%)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1
Ketosis (%)	25 (21.2)	4 (10.8)	0.158	2 (10.5)	0.365

CBG, capillary blood glucose; SD, standard deviation.
^a p value for comparisons between normoglycaemic and overall hypoglycaemic infants.
^b p value for comparisons between normoglycaemic and moderate-severe hypoglycaemic infants.

reported an initial decrease in blood glucose levels during the first 2 h of life and then a progressive rise until they stabilized, both in infants of diabetic mothers and in low-risk newborns [17].

In the present study, the prevalence of severe hypoglycaemic episodes was low (2.6%). Similar results were reported by Maayan-Metzger et al. in a retrospective study on infants of

mothers with diabetes mellitus (pregestational and gestational) [6]. Moreover, no infants developed typical clinical signs of hypoglycaemia such as marked tremor, stupor, coma or convulsions. This absence of clinical symptoms attributed to hypoglycaemia has been described previously [18,19]. Thus, the main question remaining concerns the clinical significance of asymptomatic hypoglycaemia for long-term outcome.

Table 3 – Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the development of neonatal hypoglycaemia (<2.2 mmol/l).

Neonatal hypoglycaemia	Adjusted OR	95% CI
Pakistani origin	2.94	1.14–7.55
Pregestational BMI	0.95	0.87–1.04
Insulin in gestation	0.72	0.16–3.28
Gestational age	0.73	0.52–1.03
Insulin in labour	0.68	0.21–2.25
Caesarean section	0.49	0.16–1.49
Gender	1.08	0.49–2.38
Neonatal weight	1.01	0.99–1.02
LGA	0.8	0.15–4.44
Apgar score 5 min	0.97	0.31–3.08
Umbilical cord venous pH	0.04	0.26–0.99

Adjusted estimates obtained after including the following variables into the model: Pakistani origin, pregestational BMI, insulin treatment during gestation, gestational age, insulin treatment during labour, Caesarean section, neonate gender, neonatal weight, LGA, Apgar score at 5 min and umbilical cord venous pH. BMI, body mass index; LGA, large for gestational age.

In the present study, maternal, gestational, peripartum and newborn characteristics were evaluated to identify risk factors for the development of neonatal hypoglycaemia in infants of women with GDM. Peripartum glucose levels over 7.2 mmol/l were associated with a higher risk for neonatal hypoglycaemia when the cut-off value for the definition of hypoglycaemia was set at 2.5 mmol/l, although when a lower cut-off value (2.2 mmol/l) was used, this association was not confirmed. In a previous study by our group, using a smaller sample size and a stringent criterion for neonatal hypoglycaemia (<2.2 mmol/l), the differences found in peripartum glycaemic control were not statistically significant [22] which concurs with the results of the present study, thereby suggesting that the correlation is stronger in less severe cases of hypoglycaemia. Hyperglycaemia during labour has previously been described as a risk factor for the development of neonatal hypoglycaemia in pre-gestational type 1 or 2 diabetic patients [23–27]. In GDM women, controversial data have been published on the subject. Barret et al., in a retrospective analysis of 114 newborns of GDM women, found no correlation between peripartum glycaemic control and the development of neonatal hypoglycaemia [28]. However, in an observational study of 85 women with GDM evaluating the effect of controlling maternal blood glucose levels on neonatal hypoglycaemia, maternal hyperglycaemia in the last 2 h of labour was related to neonatal hypoglycaemia [7]. The results concur with those found in the present study.

Insulin use during pregnancy showed a significant correlation with a higher risk of moderate or severe hypoglycaemia. However, when hypoglycaemia was defined using the 2.5 mmol/l threshold, the association was weaker. Maayan-Metzger et al. also reported an increased incidence of neonatal hypoglycaemia in infants of women with insulin-treated GDM compared to those with diet-treated GDM (9% vs 2%) [6]. However, in a retrospective study of 143 Danish women with GDM, the number of hypoglycaemic episodes was similar in the different treatment groups (diet, tolbutamide, insulin) [21].

Ethnic differences in perinatal outcomes have been previously reported [9,10] although only one study evaluated

differences in the incidence of neonatal hypoglycaemia. In the study, including GDM women from five major ethnic groups of Hawaii (Native Hawaiian/Pacific Islanders, Japanese, Chinese, Filipinas and Caucasians), native Hawaiians and Caucasian women had infants with an increased risk of neonatal hypoglycaemia compared with other ethnicities [20]. Data from the present study also support the influence of ethnicity on the development of neonatal hypoglycaemia, although the ethnic groups studied and the results were different. In this respect, Pakistani origin showed the strongest correlation with the development of neonatal hypoglycaemia in multivariate analysis. The integration of ethnic-specific approaches to health care delivery is often cited as a means to improve health outcome; however, the most effective technique and optimal means of implementation, particularly for those of Pakistani origin remain to be determined.

In agreement with previous studies, umbilical cord venous pH was significantly and independently associated with a higher risk of hypoglycaemia. Hypoxic newborns are known to be at increased risk for hypoglycaemia [29]. Peripheral glucose use may increase during hypoxia owing to the inherent inefficiency of anaerobic glycolysis, hyperinsulinaemia which increases the metabolic rate via sympathetic nervous system activity and thyroid hormone secretion.

As expected, hypoglycaemia was more frequent in large-for-gestational-age infants. Existing literature shows that large-for-gestational-age babies, even of non-diabetic mothers, have an increased prevalence of neonatal hypoglycaemia due to metabolic abnormalities associated with excessive growth [30].

To the best of our knowledge, this is the largest prospective study evaluating risk factors (maternal, gestational and perinatal) for the development of neonatal hypoglycaemia in infants of women with GDM. A high degree of sample homogeneity was achieved as all GDM mothers underwent endocrinologic follow-up by the same endocrinologist, and a common gestational and peripartum glycaemic control protocol was used in all cases. Finally, we evaluated a large number of maternal, gestational, peripartum and newborn characteristics which permitted precise analysis of factors potentially influencing the development of neonatal hypoglycaemia.

Limitations of this study mainly relate to the use of a bedside blood glucose monitoring system to measure blood glucose levels in the neonate. In infants at high-risk for hypoglycaemia, glucose measurements are usually monitored at the bedside using point-of-care glucose meters since they require only a small amount of blood compared to laboratory glucose testing and provide immediate quantitative results, allowing for more rapid intervention in cases where low glucose values are found. Unfortunately, bedside glucose meters are prone to error in measuring blood glucose, particularly when haematocrit is high and glucose concentrations low. To minimize this limitation, the device used by our department for CBG measurement has been approved for newborn infants by the Food and Drug Administration. On the other hand, other factors that could affect glucose concentration, such as time to first feeding and time between feeds, were not recorded.

In summary, mild and moderate hypoglycaemias were common in infants of women with GDM in the first day of life,

although severe hypoglycaemia is unusual and occurs early after birth. Neonatal hypoglycaemia is mainly influenced by ethnicity and cord blood pH, although other conditions such as large-for-gestational-age status and maternal glycaemic control during labour seem to play a role. For moderate and severe hypoglycaemia episodes, maternal insulin therapy during pregnancy appears to be a major predictive factor. The present study underlines the need for special attention during the first 4 h after birth to detect and treat hypoglycaemia, mainly in high-risk groups such as babies of Pakistani origin and those with low cord blood pH values.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgement

We thank Miss Christine O'Hara for review of the English version of the manuscript.

REFERENCES

- [1] Blank A, Grave G, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed: report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3–4, 1992. *Diabetes Care* 1995;18:127–9.
- [2] Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999;340:1200–1.
- [3] Levitt-Katz LE, Stanley C. Disorders of glucose and other sugars. In: Spitzer AR, editor. *Intensive care of the fetus and neonate*. St. Louis: Mosby; 1996. p. 982–92.
- [4] Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141–5.
- [5] Chertok IR, Raz J, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of early breast feeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:166–9.
- [6] Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology* 2009;96:80–5.
- [7] Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, García-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:257–62.
- [8] Sarkar S, Watman J, Seigel WM, Schaeffer HA. A prospective controlled study of neonatal morbidities in infants born at 36 weeks or more gestation to women with diet-controlled gestational diabetes. *J Perinatol* 2003;23:223–8.
- [9] Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:2058–63.
- [10] Esakoff TF, Caughey AB, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Cheng YW. Perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus by race/ethnicity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:422–6.
- [11] Metzger BE. In: Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl. 2):197–201.
- [12] Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 1972;14:603–14.
- [13] Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F174–9.
- [14] Brand PL, Molenaar NL, Kaaſjk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child* 2005;90:78–81.
- [15] Betti M, Ceccatelli G, Belgari F, Moscuza F, Cuttano A, Vuerich M, et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:248–50.
- [16] Hernández-Herrera R, Castillo-Martínez N, Banda-Torres ME, Alcalá-Galván G, Tamez-Pérez HE, Forsbach-Sánchez G. Hipoglucemia neonatal en hijos de madres con diabetes mellitus. *Rev Invest Clin* 2006;58:285–8.
- [17] Tanzer F, Yazar N, Yazar H, İcağasıoğlu D. Blood glucose levels and hypoglycemia in full term neonates during the first 48 hours of life. *J Trop Pediatr* 1997;43:58–60.
- [18] Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol* 1993;10:150–4.
- [19] Diwakar KK, Sasidhar MV. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F46–8.
- [20] Wong LF, Caughey AB, Nakagawa S, Kaimal AJ, Tran SH, Chenget YW. Perinatal outcomes among different Asian-American subgroups. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:382.e1–6.
- [21] Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000;17:281–6.
- [22] Flores-Le-Roux JA, Chhilaron JJ, Puig De Dou J, Goday A, Paya A, Lopez-Vicchez MA, et al. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:568.e1–6.
- [23] Anderson O, Hertel J, Schmolzer L, Kuhl C. Influence of maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:268–73.
- [24] Carron Brown S, Kyne-Grzebalski B, Mwangi B. Effect of management policy upon 120 type 1 diabetic pregnancies: policy decision in practice. *Diabet Med* 1999;16:573–8.
- [25] Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002;99:537–41.
- [26] Kline G, Edwards A. Antepartum and intrapartum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:223–30.
- [27] Lucas A, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR. Iatrogenic hyperinsulinism at birth. *Lancet* 1980;1:144–5.
- [28] Barret HL, Morris J, McElduff A. Watchful waiting: a management protocol for maternal glycaemia in the peripartum period. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009;49:162–7.
- [29] Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984;2:311–3.
- [30] Groenendaal F, Elferink-Stinkens PM. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr* 2006;95:874–6.

4. DISCUSIÓN

Discusión

La realización y finalización del presente proyecto de investigación ha permitido poner de manifiesto varios hallazgos relevantes. En primer lugar, se ha demostrado que con la aplicación de un protocolo sencillo que no requiere del uso de perfusiones endovenosas de insulina en la mayoría de los casos se puede conseguir un correcto control glicémico intraparto en las mujeres con DMG. En segundo lugar, se ha comprobado que el control glicémico intraparto no se relaciona con el tipo de tratamiento establecido durante la gestación, aunque sí que se asocia a la falta de adscripción al seguimiento endocrinológico. Por último, se ha constatado que las hipoglicemias neonatales leves y moderadas son frecuentes en el primer día de vida de los recién nacidos hijos de madres con DMG, pero los episodios graves son inusuales y ocurren en las primeras cuatro horas de vida. Los factores que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de hipoglicemia neonatal fueron el origen étnico y el pH de cordón umbilical.

Nuestro estudio sobre el control glicémico intraparto en mujeres con DMG es el primero en obtener los resultados de la aplicación de un protocolo diseñado específicamente para estas pacientes. Cabe destacar que se trata además del estudio prospectivo con mayor tamaño muestral de acuerdo con las descripciones existentes en la literatura. Los resultados son de relevancia clínica ya que aportan una información inestimable para el futuro desarrollo de guías clínicas orientadas al manejo intraparto de este tipo de pacientes.

Una de las aportaciones más destacadas del estudio es la constatación de que en la DMG, a diferencia de lo que sucede en la diabetes pregestacional, tanto tipo 1 como 2, no es imprescindible la monitorización, ni el tratamiento

Discusión

intensivo de las glicemias mediante el uso sistemático de perfusiones endovenosas de insulina. En un estudio observacional sobre 85 mujeres con DMG en las que se aplicó el protocolo de tratamiento intraparto diseñado para mujeres con DM tipo 1 (34), el control metabólico obtenido fue similar al logrado con nuestro método. Sin embargo, hubieron de emplearse perfusiones endovenosas de insulina en el 80% de las pacientes, y la tasa de hipoglicemias maternas fue próxima al 30%. Por el contrario, en el presente estudio, no hubo ningún episodio de hipoglicemia materna y solo se utilizaron perfusiones endovenosas de insulina en el 10% de las pacientes, ya que el resto de pacientes mantuvo durante todo el parto glicemias inferiores a 130 mg/dl sin necesidad de intervención. Estos resultados coinciden con el análisis retrospectivo de 139 pacientes con diabetes pregestacional y gestacional efectuado por Barret et al (48) que constató que el 90% de las mujeres con DMG mantuvo glicemias durante todo el parto inferiores a 140 mg/dl sin requerir tratamiento farmacológico.

Otro aspecto innovador de nuestro estudio es el referido al ajuste de la perfusión de glucosa durante el parto en función de los niveles de cetonemia. El aporte de glucosa durante el parto ha sido motivo de controversia ya que un aporte escaso favorece la aparición de cetosis, y por el contrario, un aporte excesivo puede ser causa de hiperglicemia materna con el consiguiente riesgo de hipoglicemia neonatal (37). Además, otro factor que añade dificultad a la hora de establecer recomendaciones generales sobre los aportes de glucosa es la variabilidad de los requerimientos en función del tipo de parto y de la fase del mismo (39,40). Cabe resaltar que el presente estudio es el primero que

Discusión

aporta datos sobre valores de cetonemia capilar durante el parto, más precisos y fáciles de monitorizar que la tradicional cetonuria. La monitorización simultánea de la glicemia y la cetonemia capilar permite un fácil ajuste de la perfusión de glucosa en función de los requerimientos específicos del parto de cada mujer evitando las molestias derivadas de exploraciones adicionales. En nuestro protocolo, partiendo de unos requerimientos mínimos, hemos conseguido individualizar el control de la perfusión de glucosa en función de la aparición de cetosis por aporte insuficiente de hidratos de carbono, evitando así dosificaciones excesivas que pudieran favorecer la hiperglicemia materna.

Los resultados del presente estudio demuestran la falta de relación entre el tratamiento recibido durante la gestación y el grado de control glicémico intraparto. Algunos autores han recomendado basar el manejo de la glicemia intraparto de las pacientes con DMG en función del tratamiento recibido durante la gestación. Postularon que sólo aquellas que hubieran sido tratadas con insulina durante la gestación podrían requerir tratamiento insulínico intraparto. Por el contrario, para las mujeres tratadas únicamente con dieta durante la gestación recomendaban no realizar un control específico de las glicemias durante el parto. A la vista de los resultados obtenidos por nuestro estudio, este modo de proceder no parece estar justificado. No hemos hallado ninguna relación entre el tratamiento recibido durante la gestación y el desarrollo de hiperglicemia durante el parto, resultados coincidentes con los aportados por Balsells et al (34). Sin embargo, hemos objetivado una asociación entre la necesidad de tratamiento con insulina durante el parto y la falta de control endocrinológico durante la gestación. En las pacientes que

Discusión

acudieron a menos de tres visitas de control endocrinológico durante la gestación no se pudo confirmar la adecuación del tratamiento dietético instaurado ni la necesidad de insulinoterapia y cabe hipotetizar que el control glicémico durante el embarazo fuera más deficiente que el de las mujeres que realizaron un seguimiento estricto. Este hecho parece repercutir en el grado de control glicémico intraparto.

Otro aspecto analizado en el presente estudio sobre el control glicémico intraparto es la relación de la hiperglicemia intraparto con el desarrollo de hipoglicemia neonatal. La hipoglicemia es un problema neonatal frecuente y se estima que el 10% de los recién nacidos normales no pueden mantener una concentración de glicemia plasmática por encima de 30 mg/dl si su primera toma se produce más de 6 horas después del parto. No existe una definición de hipoglucemia para la población neonatal aceptada internacionalmente debido a la ausencia de evidencias que asocien de forma concluyente los niveles sanguíneos con la sintomatología característica. Tampoco ha podido demostrarse que el manejo adecuado de los niveles de glicemia evite los daños neuronales. En el pasado a la hipoglicemia asintomática no se le atribuía significación clínica (49). Sin embargo, la observación de registros electroencefalográficos y de potenciales evocados sensoriales alterados en niños con antecedentes de hipoglicemias asintomáticas ha puesto en duda esta premisa. Asimismo, otros estudios han relacionado las hipoglicemias neonatales asintomáticas recurrentes en hijos de madres diabéticas con puntuaciones más elevadas durante la edad escolar en las prueba de cribado de disfunción cerebral mínima (50). Por el contrario, en un grupo de recién

Discusión

nacidos grandes para la edad gestacional que sufrieron hipoglicemias neonatales asintomáticas no se encontraron alteraciones en el desarrollo psicomotor (51). Estos datos contradictorios sobre la repercusión de la hipoglicemia neonatal son responsables, al menos en parte, de la falta de uniformidad en los niveles de glicemia usados para definir la hipoglicemia. En consecuencia, es fácil comprender la gran variabilidad existente en las prevalencias descritas en distintos estudios, con cifras que van del 25 al 76% (52-56). A pesar de esta falta de consenso, la tendencia general en las unidades de neonatología a lo largo de los años ha sido la de aumentar el umbral para la definición de hipoglicemia. En 1965 Cornblath et al (47) propusieron como definición de hipoglicemia neonatal la existencia de 2 determinaciones de glicemia inferiores a 30 mg/dl en neonatos a término. Posteriormente, en el año 2004, las recomendaciones de distintas sociedades científicas aumentaron el nivel de glicemia a 40 mg/dl para el diagnóstico (58). En tiempos más recientes, la práctica más extendida ha sido diseñar los protocolos de tratamiento con el objetivo de mantener las glicemias del neonato por encima de 45 mg/dl. En nuestro hospital hasta el año 2009 se empleó el límite de 40 mg/dl para definir la hipoglicemia neonatal, y a partir de entonces se elevó el punto de corte a 45 mg/dl.

El riesgo de hipoglicemia neonatal está aumentado en hijos de madres con DM y es cercano al 30-50% en el caso de DM tipo1 o 2 (22-26). Según la hipótesis de Pedersen (58), la hiperglicemia materna intermitente provoca hiperglicemia fetal. Ésta conduce a su vez a una maduración prematura de los islotes pancreáticos fetales provocando una hipertrofia de las células beta e

Discusión

hiperinsulinismo. La hipoglicemia es resultado de la hiperinsulinemia persistente en el recién nacido tras la interrupción del aporte materno de glucosa.

En la segunda parte del proyecto de investigación hemos analizado específicamente las glicemias de los recién nacidos de mujeres con DMG durante las primeras 24 horas de vida. La prevalencia detectada de hipoglicemia fue del 25% utilizando un punto de corte relativamente alto (45 mg/dl) y del 16% cuando el nivel umbral se estableció en 40 mg/dl (12% en la primera parte del estudio). Estos resultados son similares a los descritos por Chertok et al (59) en un estudio prospectivo que evaluaba los efectos de la lactancia precoz sobre las glicemias de neonatos hijos de madres con DMG. En este caso se observó una prevalencia de hipoglicemia leve (35-45 mg/dl) del 20% (5). Sarkar et al (53) obtuvieron una prevalencia de hipoglicemia (definida como < 40 mg/dl) del 26% en hijos de mujeres con DMG tratadas únicamente con dieta. Otros estudios en mujeres con DMG han detectado prevalencias más elevadas, entre el 36 y el 76%, incluso con puntos de corte más bajos (53,55,56).

En nuestro estudio, los niveles de glucemia en el primer día de vida de los recién nacidos de madres con DMG alcanzaron los valores más bajos durante las primeras dos horas después del parto. Además, todos los episodios de hipoglicemia grave ocurrieron en las primeras cuatro horas y los moderados en las primeras 12 horas tras el nacimiento. Estudios previos también han descrito un descenso inicial en los niveles de glicemia en las primeras dos

Discusión

horas de vida y un ascenso progresivo hasta su estabilización, tanto en hijos de madre diabética como en neonatos de bajo riesgo (60).

Nuestro estudio detectó una baja incidencia de hipoglicemias graves (2,6%), de forma similar a los resultados obtenidos por Mayan-Metzberg en una cohorte retrospectiva de hijos de madres diabéticas, tanto pregestacionales como gestacionales (53). Además, ninguno de estos niños tuvo síntomas típicos de hipoglicemia tales como temblor, estupor, coma o convulsiones. La falta de sintomatología característica asociada a la hipoglicemia ya ha sido descrita anteriormente (61,62). Así pues, la cuestión principal que queda pendiente de resolver es la relevancia clínica a largo plazo de la hipoglicemia asintomática, cuestión que está fuera de los objetivos del presente proyecto de investigación.

Otro objetivo fundamental de nuestro estudio fue el análisis de los factores maternos, gestacionales, periparto y neonatales que se asocian al desarrollo de hipoglicemia neonatal en hijos de madres con DMG.

El tratamiento con insulina durante la gestación mostró una asociación significativa con el desarrollo de hipoglicemia moderada o severa (< 40 mg/dl) en el análisis univariante. Por el contrario, esta asociación no alcanzó significación estadística cuando se utilizó el punto de corte de 45 mg/dl para la definición de hipoglicemia. Descripciones previas han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia de hipoglicemia neonatal en hijos de madres con DMG tratada con insulina comparada con las que solo siguieron consejos dietéticos (9% vs 2%) (53). Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 143

Discusión

mujeres danesas con DMG el número de episodios hipoglicémicos fue similar en los distintos grupos de tratamiento (dieta, tolbutamida, insulina) (63).

El análisis univariante identificó también la hiperglicemia materna periparto (> 130 mg/dl) como factor asociado a un mayor riesgo de hipoglicemia neonatal cuando el límite para la definición se establece en 45 mg/dl. Por el contrario, cuando el punto de corte se fija en 40 mg/dl esta asociación no se confirma. En la primera parte del presente proyecto, que incluía un tamaño muestral menor y utilizó el punto de corte de 40 mg/dl para la definición de hipoglicemia, las diferencias encontradas en el control glicémico intraparto no fueron significativas. Este resultado es coherente con los hallazgos de la segunda parte del estudio, y sugieren que la correlación entre el control glicémico intraparto y el desarrollo de hipoglicemia neonatal es más importante en los casos leves de hipoglicemia.

En mujeres con diabetes pregestacional, tanto tipo 1 como 2, la hiperglicemia materna intraparto se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia neonatal (22-30). Sin embargo, en mujeres con DMG los resultados son contradictorios. Así por ejemplo, Barret et al (48) en un análisis retrospectivo de 114 recién nacidos de mujeres con DMG, no encontraron una correlación entre los niveles de glucemia periparto y el desarrollo de hipoglicemia neonatal. En cambio, Balsells et al (34) en mujeres con DMG que recibieron tratamiento intensivo de las glicemias durante el parto, concluyó que la hiperglicemia materna en las últimas dos horas del parto se correlacionaba con la aparición de hipoglicemia. Este último resultado coincide con las conclusiones de nuestro estudio.

Discusión

Tal como se ha descrito con anterioridad, los episodios de hipoglicemia fueron más frecuentes en los niños nacidos grandes para la edad gestacional. Varios estudios han puesto de manifiesto que los niños grandes para la edad gestacional, incluso hijos de madres no diabéticas, tienen una prevalencia aumentada de hipoglicemia neonatal debido a anomalías metabólicas asociadas al crecimiento excesivo (64).

El análisis multivariante identificó el origen étnico y el pH de cordón umbilical como factores predictores independientes de hipoglicemia neonatal. El hallazgo de diferencias étnicas en resultados perinatales ya ha sido descrito previamente en la literatura (65,66). Sin embargo sólo un estudio había valorado las diferencias étnicas en la incidencia de hipoglicemia neonatal. Este estudio incluía a mujeres con DMG procedentes de los cinco principales grupos étnicos de Hawai (nativas hawaianas/Islas del Pacífico, japonesas, chinas, filipinas y caucásicas) y determinó que las hawaianas nativas y las mujeres caucásicas tenían hijos con un riesgo aumentado de hipoglicemia neonatal comparado con las otras etnias (67). Los datos del presente estudio también apoyan la influencia de la etnia en el desarrollo de la hipoglicemia neonatal, aunque los grupos étnicos analizados y los resultados son distintos. Nuestro estudio identificó a las mujeres pakistaníes como las que presentaban una mayor asociación con el desarrollo de hipoglicemia neonatal en el análisis multivariante. Estos hallazgos tienen gran relevancia clínica, ya que permiten plantear la adaptación de los planes de salud materno-fetal teniendo en cuenta el factor étnico, identificando grupos de alto riesgo sobre los que intensificar la vigilancia.

Discusión

Acorde con estudios previos, el pH venoso del cordón umbilical también se asoció significativa e independientemente con el desarrollo de hipoglicemia neonatal. La hipoxemia neonatal, asociada a pH bajo en cordón umbilical, es un factor de riesgo conocido para la hipoglicemia (68). La utilización periférica de glucosa está aumentada durante la hipoxia debido a la ineficiencia de la glicolisis anaerobia, la hiperinsulinemia que aumenta el consumo metabólico por vía de la activación del sistema nervioso simpático y la secreción de hormona tiroidea.

Varios aspectos de nuestro estudio lo hacen de una especial relevancia. En base a la información de que disponen los autores, es el trabajo que cuenta con la mayor cohorte prospectiva de pacientes con DMG descrita en la literatura que ha evaluado el control glicémico intraparto y las glicemias de sus neonatos en las primeras 24 horas de vida teniendo en cuenta factores maternos, gestacionales, periparto y perinatales en el desarrollo de la hipoglicemia neonatal.

Además, hemos conseguido un alto nivel de homogeneidad en el grupo de pacientes estudiadas puesto que todas realizaron el correspondiente seguimiento clínico durante la gestación con el mismo endocrinólogo y se utilizó un protocolo de tratamiento común durante la gestación y el parto. Finalmente, se han tenido en cuenta un gran número de factores maternos, gestacionales, periparto y neonatales que han permitido un análisis preciso de potenciales factores que podrían influir en el control glicémico intraparto y en el desarrollo de hipoglicemia neonatal.

Discusión

Cabe reconocer, sin embargo, que el presente proyecto de investigación no está exento de limitaciones, y en primer lugar, las derivadas de su diseño observacional. Un ensayo clínico que comparase los resultados obtenidos con distintos grados de control glicémico intraparto hubiera brindado una mejor información sobre el objetivo de control glicémico que ofrece los mejores resultados para la madre y el hijo. Otra limitación importante es la utilización de aparatos de medición de glucosa que emplean tiras reactivas para determinar los niveles de glicemia en el neonato. En recién nacidos con alto riesgo de hipoglicemia las mediciones de glicemia se realizan habitualmente con este tipo de dispositivos dado que requieren una pequeña cantidad de sangre comparado con las pruebas de determinación del laboratorio. Asimismo, facilitan resultados cuantitativos de forma inmediata, hecho que permite actuar con rapidez cuando se detectan niveles bajos de glicemia. Desafortunadamente, estos glucómetros están sujetos a errores en las mediciones de glucosa, particularmente cuando el hematocrito está elevado y las concentraciones de glucosa plasmática son bajas. Para minimizar esta limitación, el aparato empleado en nuestro departamento para la medición de glicemia capilar ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* para su uso en neonatos. Por otra parte, algunos factores que podían haber influido en el desarrollo de hipoglicemia, tales como el tiempo transcurrido hasta la primera toma o el tiempo entre tomas, no fueron registrados. Sin embargo, en nuestra institución el protocolo de cuidados del neonato incluye el inicio precoz de la alimentación, así que no consideramos que este factor haya podido alterar de forma importante los resultados.

5. CONCLUSIONES

Conclusiones

Conclusión general: El control glicémico intraparto en la DMG no requiere del uso sistemático de perfusiones de insulina y es independiente del tratamiento establecido durante la gestación. Además, las hipoglicemias neonatales leves y moderadas son frecuentes y su desarrollo está influenciado principalmente por el origen étnico y el pH de cordón umbilical.

Acorde con los objetivos específicos planteados en el inicio de nuestro proyecto de investigación, las conclusiones pertinentes serían las siguientes:

1. La aplicación de un protocolo sencillo para el control metabólico intraparto en la DMG consigue un control glicémico correcto sin necesidad de instaurar tratamiento insulínico en la mayoría de los casos.
2. El grado de control glicémico intraparto no guarda relación con el tratamiento seguido durante la gestación aunque se asocia a la falta de adscripción al seguimiento endocrinológico.
3. Las hipoglicemias leves y moderadas son frecuentes en recién nacidos de madres con DMG en el primer día de vida, aunque los episodios graves son inusuales y ocurren en las primeras horas tras el parto.
4. El desarrollo de hipoglicemia neonatal está influenciado principalmente por el origen étnico y el pH del cordón umbilical, aunque otros factores, tales como la condición de grande para la edad gestacional o el control glicémico intraparto, parece que podrían desempeñar también un papel.

Futuras investigaciones

6. FUTURAS INVESTIGACIONES

Futuras investigaciones

A pesar de las valiosas aportaciones de nuestro proyecto de investigación, queda pendiente contestar cuestiones de gran relevancia clínica como, si la monitorización de los niveles de glucosa durante el parto se asocia a un beneficio materno-fetal, y en caso afirmativo, cuál ha de ser la frecuencia de la medición de la glicemia y cuáles son los niveles de glicemia que se asocian a un mejor resultado perinatal.

Para poder responder a estas preguntas, nuestro grupo ha propuesto la elaboración de un ensayo clínico randomizado que evalúe la aplicación de dos protocolos de tratamiento con distintos grados de control glicémico intraparto y sus repercusiones sobre madre y neonato. Los resultados de este estudio permitirán, sin duda, establecer los objetivos de control glicémico intraparto en estas pacientes.

Otro de los puntos más interesantes que aporta nuestro proyecto de investigación y que proporciona un amplio campo para futuras investigaciones es la influencia del origen étnico sobre los resultados neonatales. En el mundo globalizado en el que vivimos, el impacto del origen étnico es un tema de gran interés obstétrico. Aunque no existen datos concluyentes sobre el papel del origen étnico en los resultados materno-fetales, se acepta que tiene una importante influencia.

Estudios en otros países muestran que las mujeres procedentes de grupos étnicos minoritarios tienen un riesgo aumentado de desarrollar DMG, y por tanto, un mayor riesgo de resultados adversos tales como la macrosomía, hipoglicemia neonatal y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en etapas más avanzadas de la vida (69-73). En los últimos años, el número de mujeres inmigrantes en España, la mayoría de ellas en edad reproductiva a su llegada,

Futuras investigaciones

ha aumentado de forma progresiva y ha influenciado los patrones de salud reproductiva. Ello explica que de forma paralela el número de nacimientos procedentes de la población inmigrante ha ido creciendo día a día y en algunas zonas de España representa ya más de la mitad del total de nacimientos (74). Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que hayan evaluado los resultados perinatales en la población inmigrante española afecta de DMG.

La población evaluada en nuestro estudio tiene un origen multiétnico y los resultados señalan que el origen étnico tiene un importante impacto en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la DMG, tales como la hipoglicemia neonatal. Dado que la población de referencia de nuestro hospital tiene un origen étnico diverso y que más de la mitad de los partos atendidos son de mujeres inmigrantes, estamos desarrollando en la actualidad un estudio prospectivo para evaluar el impacto del origen étnico en los resultados materno-fetales de mujeres afectas de DMG. Se pretende valorar la influencia del origen étnico sobre la gestación y el neonato y que los resultados nos permitan mejorar y adaptar el cuidado obstétrico a las características propias de cada grupo étnico.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bibliografía

1. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358:1991-2002.
2. 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. *Diabetes Care.* 2010;33:676-82.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care.* 2012;35(Suppl.1):S11-63.
4. Roca-Rodríguez MM, López-Tinoco C, Fernández-Deudero A, Murri-Pierri M, García-Palacios MV, García-Valero MA, et al. Adipokines and metabolic syndrome risk-factors in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:542-8.
5. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. Risk of early progression to pre-diabetes or diabetes in women with recent gestational dysglycemia but normal glucose tolerance at 3-month postpartum. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:476-83.
6. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115:485-91.

Bibliografía

7. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008; 179:229-34.
8. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. An abnormal screening glucose challenge test in pregnancy predicts postpartum metabolic dysfunction, even when the antepartum oralglucose tolerance test is normal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71: 208-14.
9. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773-9.
10. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2005-9.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl.1):S11-S61.
12. Committee on Obstetric Practice ACOG Committee Opinion no. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1419-21.
13. Verier-Mine O. Outcomes in women with a history of gestational diabetes. Screening and prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36:595-616.
14. Kim C. Managing women with gestational diabetes mellitus in the postnatal period. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:20-5.

Bibliografía

15. McClean S, Farrar D, Kelly CA, Tuffnell DJ, Whitelaw DC. The importance of postpartum glucose tolerance testing after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabet Med.* 2010;27:650-4.
16. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep.* 2012;12:43-52.
17. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:989-97.
18. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007;30 (Suppl.2):S169-74.
19. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;3:104-13.
20. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino Jr RB, Liese AD, Vehik KS, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth. The SEARCH case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31:1422-6.
21. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;2:2477-86.
22. Hawkins J, Casey B. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2007;34:323-34.
23. Anderson O, Hertel J, Schmolker L, Kuhl C. Influence of maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand.*

Bibliografía

- 1985;74:268-73.
24. Carron Brown S, Kyne-Grzebalski B, Mwangi B. Effect of management policy upon 120 type 1 diabetic pregnancies: policy decision in practice. *Diabet Med.* 1999;16:573-8.
 25. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obst Gynecol.* 2000;99:537-41.
 26. Kline G, Edwards A. Antepartum and intra-partum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:223-30.
 27. Lean ME, Pearson DW, Sutherland HW. Insulin management during labour and delivery in mothers with diabetes. *Diabet Med.* 1990;7:162-4.
 28. Njenga E, Lind T, Taylor R. Five year audit of peripartum blood glucose control in type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 1992;9:567-70.
 29. Rosenberg V, Eglinton G. Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1095-9.
 30. West TE, Lowy C. Control of blood glucose during labour in diabetic women with combined glucose and low-dose insulin infusion. *BMJ.* 1977;1:1252-4.
 31. Haigh SE, Tevaarwek GJ, Harding PE, Hurst C. A method for maintaining normoglycemia during labour and delivery in insulin-

Bibliografía

- dependent diabetic women. *Can Med Assoc J.* 1982;126:487-90.
32. Caplan RH, Pagliara AS, Beguin EA, Smiley CA, Bina-Frymark M, Goettl KA, et al. Constant intravenous insulin infusion during labour and delivery in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1982;5:6-10.
33. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol.* 2002;99:537-41.
34. Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM. Gestational diabetes mellitus. Metabolic control during labour. *Diab Nutr Metab.* 2000;13:257-62.
35. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl.2):251-6.
36. Chan BC, Lao TT. Gestational diabetes mellitus in women in the fourth decade- is treatment worthwhile? *Gynecol Obstet Invest.* 2005; 60:112-6.
37. Light IJ, Keenan WJ, Sutherland JM. Maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycemia in the infant of the diabetic mother. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;113:345-50.
38. Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DJ. Effect of maternal ketoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:585-93.
39. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10(Suppl.2):40-5.
40. Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J*

Bibliografía

- Med. 1983;75:607-12.
41. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988;297:1304-8.
42. Singh M, Singhal PK, Paul VK, Deorari AK, Sundaram KR, Ghorpade MD, et al. Neurodevelopmental outcome of asymptomatic and symptomatic babies with neonatal hypoglycaemia. *Indian J Med Res*. 1991;94:6-10.
43. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63:1353-8.
44. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, Parkkola R, Kormano M, Kero P. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 1999;103:724-9.
45. Hawdon JM. Hypoglycaemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl.1):S9-S12.
46. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006;117:2231-43.
47. Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. *N Engl J Med*. 1965;273:378-81.
48. Barret H, Morris J. Watchful waiting. A management protocol for maternal glycemia in the peripartum period. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2009;49:162-7.
49. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14:603-14.

Bibliografía

50. Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F174-9.
51. Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child.* 2005;90:78-81.
52. Chertok IR, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of early breast feeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22:166-9.
53. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology.* 2009;96:80-5.
54. Sarkar S, Watman J, Seigel WM, Schaeffer HA. A prospective controlled study of neonatal morbidities in infants born at 36 weeks or more gestation to women with diet-controlled gestational diabetes. *J Perinatol.* 2003;23:223-8.
55. Betti M, Ceccatelli G, Belgari F, Moscuzza F, Cuttano A, Vuerich M, et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:248-50.
56. Hernández-Herrera R, Castillo-Martínez N, Banda-Torres ME, Alcalá-Galván G, Tamez-Pérez HE, Forsbach-Sánchez G. Hipoglucemia neonatal en hijos de madres con diabetes mellitus. *Rev Invest Clin.* 2006;58:285-8.
57. Canadian Pediatric Society .Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2004;9:723-40.

Bibliografía

58. Pederson J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1954;16:330-42.
59. Chertok IR, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of early breast feeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22:166-9.
60. Tanzer F, Yazar N, Yazar H, Içbaşoğlu D. Blood glucose levels and hypoglycemia in full term neonates during the first 48 hours of life. *J Trop Pediatr*. 1997;43:58-60.
61. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol*. 1993;10:150-4.
62. Diwakar KK, Sasidhar MV. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:F46-8.
63. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med*. 2000;17:281-6.
64. Groenendaal F, Elferink-Stinkens PM. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr*. 2006;95:874-6.
65. Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29:2058-63.
66. Esakoff TF, Caughey AB, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Cheng YW. Perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus by

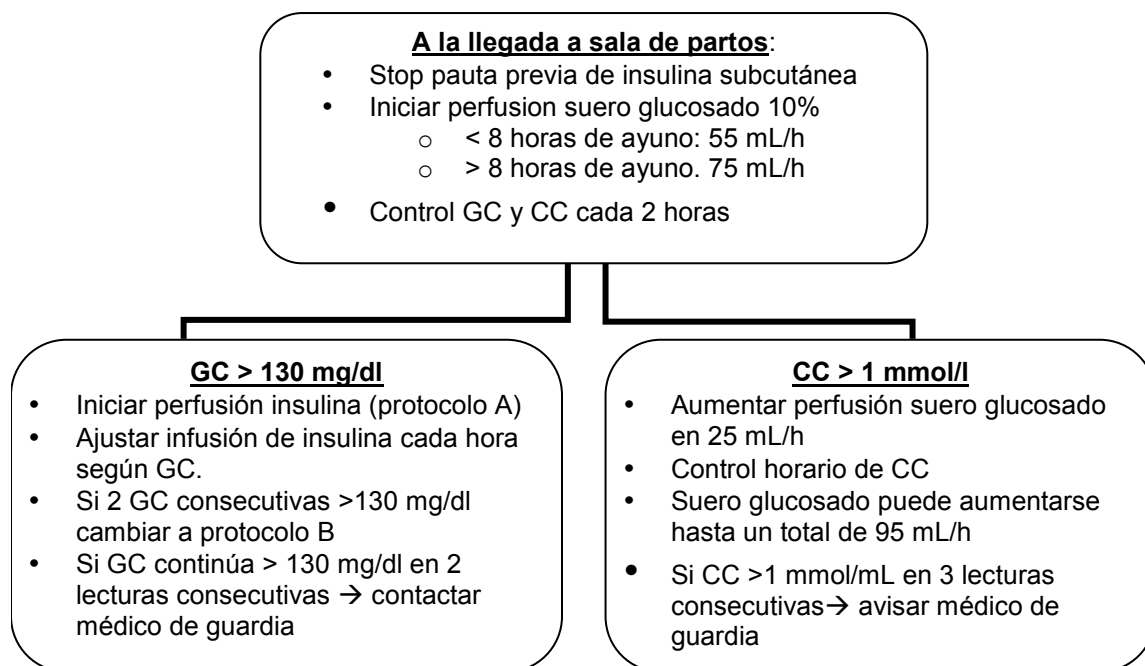
Bibliografía

- race/ethnicity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:422-6.
67. Wong LF, Caughey AB, Nakagawa S, Kaimal AJ, Tran SH, Chenget YW. Perinatal outcomes among different Asian-American subgroups. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:382.e1-6.
68. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet.* 1984;2:311-3.
69. Xiang AH, Li BH, Black MH, Sacks DA, Buchanan TA, Jacobsen SJ, et al. Racial and ethnic disparities in diabetes risk after gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2011;54:3016-21.
70. Hedderson MM, Darbinian JA, Ferrara A. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24:441-8.
71. Savitz DA, Janevic TM, Engel SM, Kaufman JS, Herring AH. Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995-2003. *BJOG.* 2008; 115:969-78.
72. Hunsberger M, Rosenberg KD, Donatelle RJ. Racial/ethnic disparities in gestational diabetes mellitus: findings from a population-based survey. *Womens Health Issues.* 2010;20:323-8.
73. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30:1314-9.
74. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de inmigración 2007. www.ine.es.

8. ANEXO

Anexo

Figura 1. Protocolo de manejo del control metabólico intraparto en mujeres con DMG.



PROTOCOLO DE INFUSIÓN DE INSULINA

GC(mg/dl)	A (UI/h)	B (UI/h)
<70	stop	cambiar a A
70-130	0,5	1
131-160	1	2
161-190	1,5	3
191-220	2	4
221-250	2,5	5
251-280	3	6
281-310	3,5	7
>310	4	8

GC: glicemia capilar. CC: cetonemia capilar