



REVISIÓN

Diabetes mellitus gestacional: importancia del control glucémico intraparto

Juana A. Flores Le-Roux, David Benaiges Boix y Juan Pedro-Botet*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 30 de octubre de 2012; aceptado el 31 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus gestacional;
Complicaciones;
Control glucémico

Resumen La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo, y está asociada con frecuentes complicaciones maternas y perinatales. El tratamiento intensivo de la hiperglucemia durante el embarazo ha demostrado reducir la morbilidad perinatal. En mujeres con diabetes pregestacional, tipo 1 o 2, la hiperglucemia durante el parto es un factor importante en el desarrollo de hipoglucemia neonatal. No se dispone de recomendaciones ampliamente aceptadas para las mujeres con DMG. Estudios recientes que han evaluado a pacientes con DMG destacan que en estas mujeres se puede conseguir el control glucémico periparto sin necesidad del uso de la insulina en la mayoría de los casos. La hiperglucemia durante el parto no está relacionada con el tratamiento establecido durante el embarazo, sino más bien con el incumplimiento del seguimiento endocrinológico. Factores como el origen étnico, la hipoxemia neonatal y los niños grandes para la edad gestacional parecen jugar un papel importante en el desarrollo de la hipoglucemia neonatal.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gestational diabetes mellitus;
Complications;
Glucose control

Gestational diabetes mellitus: Importance of blood glucose monitoring

Abstract Gestational diabetes mellitus (GDM) is common during pregnancy, and is frequently associated with maternal and perinatal complications. Intensive treatment of hyperglycaemia during pregnancy has been shown to reduce perinatal morbidity. In women with pregestational type 1 or 2 diabetes, hyperglycaemia during labour and delivery is an important factor in the development of neonatal hypoglycaemia. There are no generally accepted recommendations for women with GDM. Recent studies evaluating patients with GDM show that peripartum glucose control can be achieved in these women without the need for insulin use in the majority of cases. Hyperglycaemia during labour is not related with treatment established during pregnancy but rather with non-compliance of endocrinological follow-up. Factors such as ethnic origin, neonatal hypoxaemia, and large for gestational age seem to play an important role in the development of neonatal hypoglycaemia.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

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 con 25.000 gestantes, demostró que el riesgo de resultados adversos maternos, fetales y neonatales aumentaba de forma lineal a medida que se incrementaba la glucemia materna en las semanas 24 a 28, incluso en rangos que inicialmente se habían considerado normales para la gestación. Además, en los últimos años se ha confirmado que una proporción importante de las mujeres que se diagnosticaban de DMG presentaban la diabetes con anterioridad 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)² aprobó un documento de consenso con recomendaciones más estrictas para el diagnóstico de DMG, que contempla también el de diabetes pregestacional. Estos nuevos criterios han sido incorporados en la última guía clínica de la *American Diabetes Association* publicada en enero de 2012³; su aplicación comportará sin duda 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.

Complicaciones de la diabetes mellitus gestacional

La DMG está asociada con frecuentes complicaciones maternas y perinatales y supone un importante problema obstétrico, tanto por su elevada prevalencia como por sus consecuencias. Además, las mujeres con antecedentes de DMG tienen un riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 2, y estudios recientes han puesto de manifiesto un significativo incremento de otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular en el posparto⁴.

Los resultados perinatales en mujeres con DMG continúan siendo peores que los de las mujeres no diabéticas. Aunque el riesgo de mortalidad perinatal no está aumentado en la DMG, 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 hipoglucemia⁵. Incluso, alteraciones límites en el metabolismo de los hidratos de carbono se han asociado a un aumento de complicaciones perinatales¹. No hay que olvidar que los efectos 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^{6,7}. Se ha señalado que una proporción significativa, cercana al 50%, de la diabetes y la obesidad en la edad juvenil puede atribuirse a la obesidad y a la DMG materna⁸.

Control glucémico intraparto en la diabetes mellitus gestacional

En los últimos años ha quedado demostrado el beneficio de la identificación y el tratamiento intensivo de la DMG en la morbilidad fetal⁹. En las gestantes diabéticas, el control glucémico deficiente se acompaña de repercusiones en el feto en función de la etapa de la gestación. El hiperinsulinismo fetal debido a la hiperglucemia materna, tanto aguda durante el parto como crónica durante el tercer trimestre, es un factor determinante en el desarrollo de la hipoglucemia neonatal en los hijos de madres diabéticas¹⁰⁻¹⁸. En las mujeres con diabetes tipo 1 se ha demostrado que el control metabólico óptimo durante el parto consigue reducir la frecuencia de hipoglucemia neonatal, y así se han establecido protocolos de manejo intraparto que utilizan perfusiones intravenosas simultáneas de insulina y glucosa con este fin^{10,12-20}. Sin embargo, son escasos los estudios que han evaluado el impacto del control glucémico intraparto en mujeres con DMG. Este hecho se ve reflejado por 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, el 50% basaban la decisión en el tratamiento que seguía la paciente durante la gestación, insulina *versus* dieta, y solo 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 el 25% restante aplicaban a todas las pacientes los mismos protocolos que empleaban para las mujeres con diabetes pregestacional. La primera conducta podría tener como resultado un aumento del número de hipoglucemias neonatales al obviar la posibilidad de que estas pacientes presenten hiperglucemias asintomáticas durante el parto. En el segundo caso, y basándose en los resultados del estudio de Balsells et al.²¹ según el cual la necesidad de insulina durante el parto no parece correlacionarse con los requerimientos durante la gestación, sería erróneo decidir el manejo de la paciente en función del tratamiento seguido durante el embarazo. La tercera opción, el empleo sistemático de protocolos diseñados para pacientes con diabetes pregestacional, conlleva la necesidad de una monitorización más estrecha debido al uso de perfusiones intravenosas 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, a los de las pacientes con diabetes establecida previa al embarazo. Además, el uso de perfusiones intravenosas de insulina provoca un aumento en el número de hipoglucemias maternas que llega a alcanzar hasta el 30% en algunos estudios²¹, y una mayor instrumentalización y complejidad en el manejo de estas pacientes.

La falta de guías clínicas sobre el control glucémico intraparto ha quedado reflejada también en las recomendaciones del *5th Workshop Conference on Gestational Diabetes* celebrado en junio 2006²², que no se pronuncian sobre el tratamiento de la glucemia durante el parto debido a la ausencia de datos en pacientes con DMG. Los autores destacaban la necesidad de realizar ensayos clínicos que esclarezcan la idoneidad de monitorización de la glucemia intraparto, y que se establezcan cuáles deberían de ser los

Tabla 1 Estudios sobre el control glucémico intraparto en pacientes con diabetes mellitus

Autor, año, tipo DM, n	Glucosa i.v. (g/h)	Control glucémico intraparto (mmol/l)	Uso insulina (%)	Hipoglucemia materna (%)	Criterio de hipoglucemia neonatal (mmol/l)	Hipoglucemia neonatal (%). Relación glucemia materna
West, 1977 (10) DMi + DMG, n = 14	8	5-7	100	-	-	0 -
Caplan, 1982 (19) DMi + DMG, n = 30	5	3,6-5,5	100	10	1,7	6,6 -
Haigh, 1982 (20) DMG, n = 50	6	5-5,9	100	-	1,7	14 No
Lean, 1990 (12) DMi, n = 29	10	4-7	100	3,4	2	37 Solo si > 7,6 mmol/l
Njenga, 1992 (13) DMi, n = 36	6,2	3-6	100	10	2,2	18,9 No
Carron, 1999 (14) DMi, n = 80	6,2	4-7	100	23	2,2	- Solo si > 10 mmol/l
Balsells, 2000 (21) DMG, n = 85	8,3	3,3-6,1	76-80	-	2 glucemias < 1,7	5,8 Sí
Taylor, 2002 (15) DMi, n = 107	6,2	4-8	100	20	2	18 Solo si > 8 mmol/l
Chan, 2005 (23) DMG, n = 45	-	3,8-11,2	42	-	-	6,6 -

DMG: diabetes mellitus gestacional; DMi: diabetes mellitus insulino-dependiente.

niveles de control glucémico que se asocian a un mejor resultado perinatal.

La mayoría de estudios sobre control glucémico intraparto en gestantes afectadas de diabetes pregestacional coinciden en que cifras de glucemia por debajo de 135-140 mg/dl no conllevan una mayor incidencia de hipoglucemia neonatal (tabla 1)^{10,12,13,15,16,19-23}. Un punto trascendental sobre el que no existe acuerdo es el aporte de glucosa durante el parto. Estudios realizados durante los años setenta del siglo pasado constataron que el aporte excesivo de glucosa intravenosa durante el parto (mayor a 10 g/h) inducía hiperglucemia materna incluso en pacientes no diabéticas, lo que desencadenaba a su vez una mayor frecuencia de hipoglucemias en el neonato²⁴. 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 su importancia en humanos²⁵. Además, las necesidades de glucosa durante el parto dependen en gran medida del tipo de parto y de su duración²⁶. En este sentido, en pacientes en las que el parto 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 del parto²⁷.

Teniendo en cuenta todas estas premisas, nuestro grupo ha evaluado la aplicación de un sencillo protocolo diseñado específicamente para estas pacientes²⁸ (fig. 1). Cabe subrayar que se trata del estudio prospectivo con mayor tamaño muestral de acuerdo con las descripciones existentes. Una de las principales aportaciones del estudio es la constatación de que en la DMG, a diferencia de lo que sucede en la diabetes pregestacional, tanto tipo 1 como tipo 2,

no es necesario el tratamiento intensivo de las glucemias mediante el uso sistemático de perfusiones intravenosas de insulina. En un estudio observacional que incluyó a 85 mujeres con DMG a las que se aplicó el protocolo de tratamiento intraparto diseñado para mujeres con diabetes tipo 1²¹, el control metabólico obtenido fue similar al logrado con nuestro método. Sin embargo, tuvieron que emplearse perfusiones intravenosas de insulina en el 80% de las pacientes, y la tasa de hipoglucemias maternas fue próxima al 30%. Por el contrario, en nuestro estudio no hubo ningún episodio de hipoglucemia materna y solo se utilizaron perfusiones intravenosas de insulina en el 10% de las pacientes, ya que el resto de las pacientes mantuvo durante todo el parto glucemias 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 y Morris²⁹ que constató que el 90% de las mujeres con DMG mantuvo glucemias durante todo el parto inferiores a 140 mg/dl sin requerir tratamiento farmacológico.

Otro aspecto innovador del 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 deficiente favorece la aparición de cetosis, y por el contrario, un aporte excesivo puede ser causa de hiperglucemia materna, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia neonatal²⁴. Además, otro factor que añade dificultad para 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^{26,27}. Cabe resaltar que nuestro grupo es el primero que proporciona datos sobre valores de cetonemia capilar durante el parto, más precisos y fáciles de monitorizar que la tradicional cetonuria. La

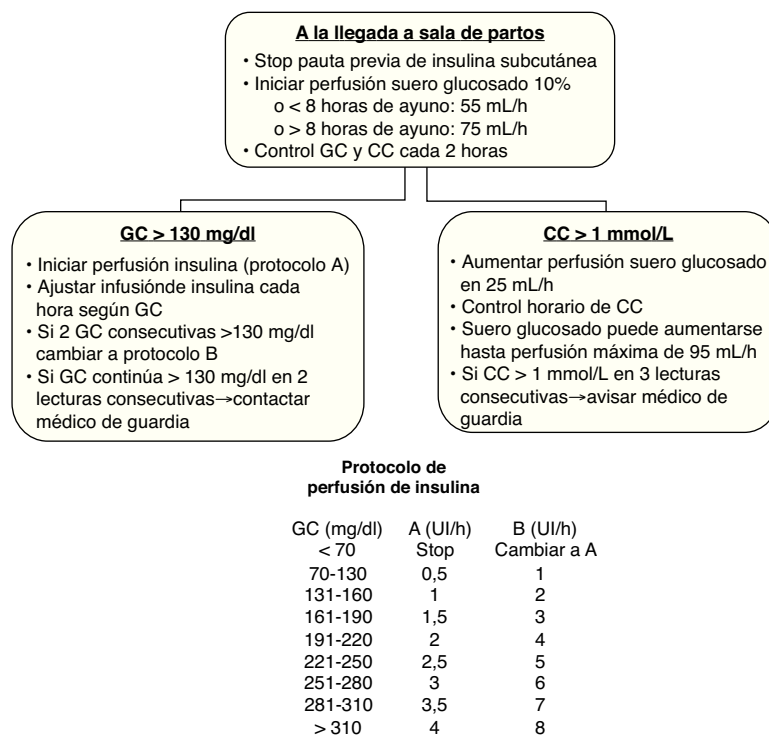


Figura 1 Protocolo de manejo del control metabólico intraparto de las mujeres con diabetes mellitus gestacional. GC: glucemia capilar; CC: cetonemia capilar.

monitorización simultánea de la glucemia y la cetonemia capilar permite un fácil ajuste de la perfusión de glucosa en función de los requerimientos específicos del parto de cada mujer y evita las molestias derivadas de exploraciones adicionales. En el presente protocolo, partiendo de unos requerimientos mínimos, se ha 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 hiperglucemia materna.

Nuestros resultados muestran una falta de relación entre el tratamiento recibido durante la gestación y el grado de control glucémico intraparto. Algunos autores han recomendado basar el manejo de la glucemia intraparto de las pacientes con DMG en función del tratamiento recibido durante la gestación. Postularon que solo 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 la glucemia durante el parto. A la vista de los resultados obtenidos, este modo de proceder no parece estar justificado. No hemos hallado ninguna relación entre el tratamiento recibido durante la gestación y el desarrollo de hiperglucemia durante el parto, resultados coincidentes con los descritos por Balsells et al.²¹. 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 acudieron a menos de 3 visitas de control endocrinológico durante la gestación no se pudo confirmar la adecuación del tratamiento dietético instaurado, ni la necesidad de insulino-terapia. Por este motivo, cabe hipotetizar que el control

glucémico durante el embarazo en estas pacientes fuera más deficiente que el de las mujeres que realizaron un seguimiento estricto. Este hecho parece repercutir en el grado de control glucémico intraparto.

Hiperglucemia materna intraparto e hipoglucemia neonatal

Otro aspecto a considerar es la relación de la hiperglucemia intraparto con el desarrollo de hipoglucemia neonatal. La hipoglucemia es un problema neonatal habitual, y se estima que el 10% de los recién nacidos normales no pueden mantener una concentración de glucemia plasmática por encima de 30 mg/dl si su primera toma se produce más de 6 h después del parto. No existe una definición aceptada internacionalmente de hipoglucemia para la población neonatal 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 glucemia evite los daños neuronales. En el pasado, a la hipoglucemia asintomática no se le atribuía significación clínica³⁰. Sin embargo, la observación de registros electroencefalográficos y de potenciales evocados sensoriales alterados en niños con antecedentes de hipoglucemias asintomáticas ha puesto en duda esta premisa. Asimismo, otros estudios han relacionado las hipoglucemias neonatales asintomáticas recurrentes en hijos de madres diabéticas con puntuaciones más elevadas durante la edad escolar en las pruebas de cribado de disfunción cerebral mínima³¹. Por el contrario, en un grupo de recién nacidos grandes para la edad gestacional que habían presentado hipoglucemias neonatales

asintomáticas no se encontraron alteraciones en el desarrollo psicomotor³². Estos datos contradictorios sobre la repercusión de la hipoglucemia neonatal son responsables, al menos en parte, de la falta de uniformidad en los niveles de glucemia usados para definir la hipoglucemia. En consecuencia, es fácil comprender la gran variabilidad existente en las prevalencias descritas, con cifras que van del 25 al 76%³³⁻³⁷. A pesar de esta falta de consenso, la tendencia general en las unidades de neonatología a lo largo de los años ha sido aumentar el umbral para la definición de hipoglucemia. En 1965 Cornblath y Reisner³⁸ propusieron como definición de hipoglucemia neonatal la existencia de 2 determinaciones de glucemia inferiores a 30 mg/dl en neonatos a término. Posteriormente, en el año 2004, las recomendaciones de distintas sociedades científicas aumentaron el nivel de glucemia a 40 mg/dl para el diagnóstico³⁹. En tiempos más recientes, la práctica clínica más extendida ha radicado en diseñar los protocolos de tratamiento con el objetivo de mantener las glucemias 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 hipoglucemia neonatal, y a partir de entonces el punto de corte se elevó a 45 mg/dl.

El riesgo de hipoglucemia neonatal está aumentado en hijos de madres con diabetes, y es cercano al 30-50% en el caso de diabetes tipo 1 o 2^{11,14,15,17,18}. Según la hipótesis de Pedersen⁴⁰, la hiperglucemia materna intermitente provoca hiperglucemia fetal. Esta conduce a su vez a una maduración prematura de los islotes pancreáticos fetales provocando una hipertrofia de las células beta e hiperinsulinismo. La hipoglucemia es resultado de la hiperinsulinemia persistente en el recién nacido tras la interrupción del aporte materno de glucosa.

En mujeres con diabetes pregestacional, tanto tipo 1 como tipo 2, la hiperglucemia materna intraparto se ha referido como un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia neonatal¹⁰⁻¹⁸. Sin embargo, en mujeres con DMG los resultados son controvertidos. Así por ejemplo, Barret y Morris²⁹, en un análisis retrospectivo de 114 recién nacidos de mujeres con DMG, no encontraron una correlación entre las concentraciones de glucemia periparto y el desarrollo de hipoglucemia neonatal. En cambio, Balsells et al.²¹, en mujeres con DMG que recibieron tratamiento intensivo de las glucemias durante el parto, concluyeron que la hiperglucemia materna en las últimas 2 h del parto se correlacionaba con la aparición de hipoglucemia. En otro estudio de nuestro grupo diseñado para valorar la asociación de distintos factores —maternos, gestacionales y neonatales— con el desarrollo de hipoglucemia neonatal, el análisis univariante identificó la hiperglucemia materna periparto (> 130 mg/dl) como factor asociado a un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal cuando el límite para la definición de hipoglucemia se establece en 45 mg/dl⁴¹. Por el contrario, cuando el punto de corte se fija en 40 mg/dl, esta asociación no se confirma. Estos resultados sugieren que la correlación entre el control glucémico intraparto y el desarrollo de hipoglucemia neonatal podría ser más importante en los casos leves de hipoglucemia.

Si bien los resultados del análisis univariante relacionaban el control glucémico intraparto con el desarrollo de hipoglucemia neonatal, en el análisis multivariante únicamente el origen étnico materno y el pH de cordón umbilical fueron factores predictores independientes de hipoglucemia

neonatal. El hallazgo de diferencias étnicas en resultados perinatales ya ha sido descrito en la literatura^{42,43}. Sin embargo, solo un estudio había valorado las diferencias étnicas en la incidencia de hipoglucemia neonatal. Este estudio incluía a mujeres con DMG procedentes de los 5 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 incrementado de hipoglucemia neonatal comparado con las otras etnias⁴⁴. Los datos de nuestro estudio también afirman la influencia de la etnia en el desarrollo de la hipoglucemia 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 hipoglucemia 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.

Tal como se ha descrito con anterioridad, los episodios de hipoglucemia 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 hipoglucemia neonatal debido a las anomalías metabólicas asociadas al crecimiento excesivo⁴⁵.

Igualmente acorde con otros estudios, el pH venoso del cordón umbilical también se asoció significativa e independientemente con el desarrollo de hipoglucemia neonatal. La hipoxemia neonatal, asociada a pH bajo en cordón umbilical, es un factor de riesgo conocido para la hipoglucemia⁴⁶. La utilización periférica de glucosa está aumentada durante la hipoxia debido a la ineficiencia de la glucólisis anaerobia, la hiperinsulinemia que aumenta el consumo metabólico por vía de la activación del sistema nervioso simpático y la secreción de hormona tiroidea.

Conclusiones

El control glucémico intraparto en las mujeres con DMG puede conseguirse en la mayoría de los casos sin necesidad de tratamiento con insulina. El grado de control glucémico durante el parto no se relaciona con el tipo de tratamiento establecido durante la gestación, aunque sí podría asociarse a la falta de adscripción al seguimiento endocrinológico.

Existen datos contradictorios respecto a la asociación entre la hiperglucemia materna intraparto y el desarrollo de hipoglucemia neonatal. La hiperglucemia materna intraparto podría tener cierta influencia, aunque otros factores, tales como la condición de grande para la edad gestacional, la hipoxemia perinatal y el origen étnico, parecen presentar una mayor asociación.

Queda pendiente contestar cuestiones de notable trascendencia clínica, como confirmar 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 glucemia y cuáles son los niveles de glucemia que se asocian a un mejor resultado perinatal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- International Association of Diabetes, 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.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1:S11–63.
- 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.
- Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:989–97.
- Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S169–74.
- Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;3:104–13.
- 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.
- 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.
- West TE, Lowy C. Control of blood glucose during labour in diabetic women with combined glucose and low-dose insulin infusion. *Br Med J.* 1977;1:1252–4.
- Andersen O, Hertel J, Schmolker L, Kühl 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.
- Lean ME, Pearson DW, Sutherland HW. Insulin management during labour 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.
- Carron Brown S, Kyne-Grzebalski B, Mwangi B, Taylor R. 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, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol.* 2002;99:537–41.
- Rosenberg VA, Eglinton GS, Rauch ER, Skupski DW. 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.
- Hawkins JS, Casey BM. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34:323–34.
- Kline GA, 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.
- 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.
- Haigh SE, Tevaarwek GJ, Harding PE, Hurst C. A method for maintaining normoglycemia during labour and delivery in insulin-dependent diabetic women. *Can Med Assoc J.* 1982;126:487–90.
- Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13:257–62.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:251–6.
- Chan BC, Lao TT. Gestational diabetes mellitus in women in the fourth decade —is treatment worthwhile? *Gynecol Obstet Invest.* 2005;60:112–6.
- 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.
- Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DJ, Leung LS, Seeds AE, Clark KE. 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 2:40–5.
- 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.
- Flores-Le Roux JA, Chillaron JJ, Goday A, Puig de Dou J, Payá A, López-Vilchez MA, et al. Peripartum metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:568.e1–6.
- 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.
- 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.
- Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlén C. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F174–9.
- 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.
- 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.
34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. *N Engl J Med.* 1965;273:378–81.
 39. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn CommitteeAziz K, Dancy P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2004;9:723–40.
 40. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954;16:330–42.
 41. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, Hernández-Rivas E, Chillaron JJ, Puig de Dou J, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97:217–22.
 42. Groenendaal F, Elferink-Stinkens PM. Netherlands Perinatal Registry. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr.* 2006;95:874–6.
 43. Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29:2058–63.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Wong LF, Caughey AB, Nakagawa S, Kaimal AJ, Tran SH, Cheng YW. Perinatal outcomes among different Asian-American subgroups. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:382.e1–6.