



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA EN LA  
GESTACIÓN: ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS  
ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO**

Autora: Diana Tundidor Rengel

Directora: Rosa Corcoy Pla

Tutor: Alberto de Leiva Hidalgo

Barcelona, 2022

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi agradecimiento y respeto va dirigido a las **mujeres** que aceptaron participar en los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta tesis doctoral.

A la **Dra. Rosa Corcoy**, a quien admiro profundamente por su genuina manera de combinar el rigor científico con la humildad. De quien aprendo lecciones de vida, diabetología y estadística a través de su experiencia, referencias bibliográficas, *tweets* y refranes. A quien le estaré eternamente agradecida por permitirme coordinar y participar estudios tan importantes y por dirigirme y a la vez guiarme en este maravilloso reto académico orientado a aportar nuevos conocimientos en el mundo de la diabetes y el embarazo.

Al **Prof. Alberto de Leiva**, por sus sabios consejos impartidos en el *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, en la Fundación DIABEM, en congresos nacionales e internacionales y hasta en destacadas galerías de arte como la Pinacoteca de Brera en Milán; consejos que indiscutiblemente me ayudaron a progresar en diversas etapas del desarrollo de esta tesis doctoral, incluidas la pandemia del SARS-CoV-2 y el ataque informático.

A las **Prof. Denice Feig y Helen Murphy** y a la **Dra. Claire Meek** por sus valiosas contribuciones y enseñanzas en los análisis secundarios del estudio CONCEPTT que conforman esta tesis doctoral.

A la Diplomada Universitaria en Enfermería (DUE) **María José Martínez**, por enseñarme con su carácter altruista, la magia de la educación terapéutica en las mujeres embarazadas. A la DUE **Mireia Sánchez**, por su profesionalidad, sentido del humor y su espíritu solidario. A la DUE **María José Castilla** por su destacado e inestimable desempeño. A **Steven Landry**, mi amigo y profesor de inglés. A la ilustradora francesa **Nathalie Ouederni** por plasmar con delicadeza en acuarela mi idea de diseño de la portada de esta tesis doctoral.

A los **Dres. Apolonia García-Patterson, Ana Chico y Juan. M Adelantado** por su respaldo antes, durante y después de mis comunicaciones en congresos científicos.

Del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, mi agradecimiento va dirigido a todos mis compañeros del *Servei d'Endocrinologia i Nutrició* que me acompañaron en la transición de Médico Interno Residente a *Tècnic de Recerca*. Al *Servei de Ginecologia i Obstetrícia*, en especial al personal de la Sala de Partos, a la Dra. Cecilia Martínez-Bru Coordinadora del *Laboratori Central*, al personal del *Àrea de Gestió de Documentació d'Assaigs Clínics* y del *Institut de Recerca* que fueron fundamentales para ejecutar de manera satisfactoria el complejo engranaje del plan de investigación.

A mis compañeros del *Servei d'Endocrinologia i Nutrició* del *Hospital Sant Joan Despi Moisès Broggi* quienes cordialmente me ayudaron a compaginar mi jornada laboral con el **Máster Oficial de Investigación Clínica Aplicada en Ciencias de la Salud** de la *Universitat Autònoma de Barcelona* que era uno de los requisitos para iniciar el Doctorado de Medicina.

A mis compañeros del *Servei d'Endocrinologia i Nutrició* del *Hospital Clínic de Barcelona* por brindarme tantas oportunidades laborales y por apoyarme en cada paso de mi Doctorado. A mi querida *coach* la Enfermera de Práctica Avanzada **Carla Cabré** y a los **Dres. Mónica Domenech, Emilio Ortega Martínez de Victoria y Josep Vidal** por sus inestimables consejos académicos en la recta final.

A la *Associació Catalana de Diabetis* por otorgarme la beca para asistir al *52<sup>nd</sup> European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting* celebrado en Múnich en 2016 y a la **Sociedad Española de Diabetes** por otorgarme el Premio a la Mejor Comunicación de Investigación Clínica presentada en el XXX Congreso Nacional celebrado en Sevilla en 2019 y por elegir el segundo artículo de esta tesis doctoral para ser publicado en 2021 en la sección Investigando en Diabetes de su página web.

Finalmente, quiero expresar mi más profunda y sincera gratitud al **DALI Core Study Group** y al **CONCEPTT Collaborative Group** por permitirme participar en sus ensayos clínicos y realizar análisis secundarios para mi tesis doctoral.

## DEDICATORIA

A mi padre **Juan Tundidor Reus**, quien nació en Valencia, llegó a Venezuela a finales de la década de los 40, obtuvo el título de Doctor en Derecho y llegó a ser juez superior y profesor universitario. Me hizo prometerle antes de morir en 2001, que haría la especialidad en España y gracias a esa promesa estoy hoy aquí construyendo un futuro mejor.

A mi madre **Minerva Rengel Martínez**, Doctora en Derecho y juez de menores, de quien admiro su fortaleza, alegría, bondad, perseverancia y su actual capacidad de adaptación en nuestra ciudad adoptiva, Barcelona.

A mi hermana **Gabriela Tundidor Rengel**, arquitecta valiente y luchadora, a quien le dedico esta tesis doctoral por acompañarme a celebrar los triunfos, ayudarme a superar las adversidades y a diseñar pósteres científicos como el presentado en el XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes celebrado en Bilbao en 2016 incluido en esta tesis doctoral.

A **Pau García Martínez**, por acompañarme siempre con amor y comprensión, ayudándome a enfocarme en mantener mi disciplina y constancia en los períodos de análisis y redacción. A su familia por el cariño incondicional que me brindan cada día.

A mis **familiares y amigos** cuyos consejos y palabras de aliento me animaron a lograr mis objetivos.

Por último, quiero dedicar esta tesis doctoral a la **Escuela de Medicina “José María Vargas”** de la Universidad Central de Venezuela, nave nodriza de la que me siento orgullosa de haber egresado con bases sólidas para el ejercicio de mi profesión.

## ABREVIACIONES

- **1,5-AG:** 1,5 anhidroglucitol
- **ACOG:** *American College of Obstetricians and Gynecologists*
- **ADA:** *American Diabetes Association*
- **AMGC:** automonitorización de glucemia capilar
- **ATTD:** *Advance Technologies & Treatments for Diabetes*
- **AUC:** área debajo de la curva, del inglés *Area Under the Curve*
- **AUROC:** área debajo de la curva ROC, del inglés *Area Under the Receiver Operating Characteristic*
- **BGRI:** índice de riesgo de glucosa sanguínea baja, del inglés *Blood Glucose Risk Index*
- **BPG:** *bypass* gástrico
- **CB:** cirugía bariátrica
- **CONGA:** del inglés *Continuous Overlapping Net Glycemic Action*
- **CV:** coeficiente de variación
- **DE:** desviación estándar
- **DEROC:** desviación estándar de *Rate of Change*
- **DM:** diabetes mellitus
- **DM1:** diabetes mellitus tipo 1
- **DM2:** diabetes mellitus tipo 2
- **DMG:** diabetes mellitus gestacional
- **DMPG:** diabetes pregestacional
- **DPSG:** *Diabetic Pregnancy Study Group*
- **eAG:** glucosa media estimada, del inglés *estimated average glucose*
- **EASD:** *European Association for the Study of Diabetes*
- **EE. UU:** Estados Unidos
- **ECA:** ensayo clínico aleatorizado
- **ERC:** enfermedad renal crónica
- **GC:** glucemia capilar
- **GEDE:** Grupo Español de Diabetes y Embarazo
- **GI:** glucosa intersticial

- **GM:** glucosa media
- **GOx:** glucosa oxidasa
- **GRADE:** del inglés *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*
- **HbA<sub>1c</sub>:** hemoglobina glicada
- **HBGI:** del inglés *High Blood Glucose Index*
- **HFS:** del inglés *Hypoglycemia Fear Survey*
- **HOMA-IR:** del inglés *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*
- **IADPSG:** *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*
- **IAH:** índice de apnea-hipoapnea
- **IDF:** *International Diabetes Federation*
- **IMC:** índice de masa corporal
- **IOM:** *The Institute of Medicine*
- **IQR:** del inglés *Interquartile Range*
- **ISCI:** infusión subcutánea continua de insulina
- **IUPAC:** *International Union of Pure and Applied Chemistry*
- **LBGI:** del inglés *Low Blood Glucose Index*
- **MAGE:** del inglés *Mean Amplitude of Glycemic Excursions*
- **MARD:** del inglés *Mean Absolute Relative Difference*
- **MCG:** monitorización continua de glucosa
- **MCG-tr:** monitorización continua de glucosa en tiempo real
- **MDI:** múltiples dosis de insulina
- **MFG:** monitorización *flash* de glucosa
- **NDDG:** *National Diabetes Data Group*
- **NHS:** *National Health Service*
- **NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence*
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **pCD59:** CD59 plasmático
- **PeAG:** del inglés *pregnancy-specific eAG*
- **pGCD59:** CD59 glicado plasmático
- **QALY:** del inglés, *Quality-Adjusted Life Year*
- **RN:** recién nacido

- **RNGEG:** recién nacido grande para la edad gestacional
- **RNPEG:** recién nacido pequeño para la edad gestacional
- **ROC:** del inglés *Receiver Operating Characteristic*
- **SAP:** del inglés *Sensor-Augmented Pump*
- **SOG:** sobrecarga oral de glucosa
- **SOP:** síndrome de ovario poliquístico
- **TAR:** tiempo por encima del rango, del inglés *Time Above Range*
- **TIR:** tiempo en rango, del inglés *Time In Range*
- **TBR:** tiempo por debajo del rango, del inglés *Time Below Range*
- **UCIN:** unidad de cuidados intensivos neonatales



## INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	4
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
1.1. HIPERGLUCEMIA EN EL EMBARAZO.....	7
1.1.1. <i>Adaptaciones fisiológicas a la gestación</i> .....	7
1.1.2. <i>Epidemiología de la hiperglucemia en el embarazo</i> .....	9
1.1.3. <i>DMG</i> .....	9
1.1.3.1. <i>Implicaciones y factores de riesgo</i> .....	9
1.1.3.2. <i>Prevención de DMG</i> .....	11
1.1.3.2.1. <i>Estudio DALI</i> .....	12
1.1.3.2.1.1. <i>Piloto DALI</i> .....	13
1.1.3.2.1.2. <i>DALI estilo de vida</i> .....	13
1.1.3.2.1.3. <i>DALI vitamina D</i> .....	13
1.1.4. <i>DMI</i> .....	13
1.2. BIOMARCADORES DE GLUCEMIA MATERNA.....	14
1.2.1. <i>HbA<sub>1c</sub></i> .....	14
1.2.2. <i>Fructosamina</i> .....	15
1.2.3. <i>Albúmina glicada</i> .....	16
1.2.4. <i>1,5-AG</i> .....	16
1.2.5. <i>pGCD59</i> .....	17
1.3. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA MATERNA.....	17
1.3.1. <i>Automonitorización de la glucemia capilar</i> .....	17
1.3.2. <i>Monitorización continua de glucosa</i> .....	18
1.3.2.1. <i>MCG y datos glucométricos durante la gestación</i> .....	21
1.3.2.2. <i>MCG como parte del tratamiento en mujeres con DMG</i> .....	27
1.3.2.3. <i>MCG como parte del tratamiento en mujeres con DMPG</i> .....	29
1.3.2.3.1. <i>Estudio CONCEPTT</i> .....	30
1.3.2.3.2. <i>Evidencia después del CONCEPTT</i> .....	31

1.3.2.3.2.1.	<i>Sistemas de asa cerrada</i> .....	32
1.3.2.3.2.2.	<i>Otros sistemas de MCG</i> .....	33
1.4.	<b>OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO</b> .....	34
1.4.1.	<i>Objetivos de GC</i> .....	34
1.4.2.	<i>Objetivos de HbA<sub>1c</sub></i> .....	35
1.4.3.	<i>Objetivos de MCG</i> .....	36
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>37</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>38</b>
3.1.	PRINCIPAL.....	38
3.2.	SECUNDARIOS.....	38
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>39</b>
4.1.	METODOLOGÍA.....	39
4.2.	COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	40
4.2.1.	<i>Artículo 1</i> .....	40
4.2.2.	<i>Artículo 2</i> .....	56
<b>5.</b>	<b>RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS</b> .....	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN</b> .....	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>LINEAS DE FUTURO</b> .....	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>118</b>
10.1.	COMUNICACIONES A CONGRESOS CIENTÍFICOS.....	118
10.1.1.	<i>Estudio CONCEPTT</i> .....	118
10.1.2.	<i>Estudio DALI</i> .....	129
10.2.	BECAS, PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS.....	133
10.2.1.	<i>Estudio CONCEPTT</i> .....	133
10.2.2.	<i>Estudio DALI</i> .....	135

## RESUMEN

**CONCEPTT** (CONtinuous GluCosE Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes in Trial) y **DALI** (Vitamin D And Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention) son ensayos clínicos aleatorizados, internacionales y multicéntricos que utilizaron la monitorización continua de la glucosa (MCG) en mujeres gestantes, en el primero como parte del tratamiento. El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido comparar la capacidad de los indicadores glucométricos obtenidos de la MCG y de los biomarcadores de laboratorio para predecir resultados perinatales en mujeres gestantes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) participantes en el estudio CONCEPTT. Los objetivos secundarios, han sido en primer lugar, determinar la frecuencia de cumplimiento de los objetivos de MCG y de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) y evaluar las asociaciones entre el cumplimiento de dichos objetivos y los resultados perinatales, también en las participantes del estudio CONCEPTT. El siguiente objetivo secundario, en las participantes del subestudio de MCG del ensayo DALI, fue comparar los indicadores glucométricos obtenidos de la MCG en mujeres gestantes con riesgo de diabetes mellitus gestacional según el grupo de intervención de estilo de vida al que fueron aleatorizadas.

En el estudio CONCEPTT, las mujeres gestantes con DM1 con HbA<sub>1c</sub> entre 6.5 y 10%, feto único y una edad gestacional  $\leq 13$  semanas + 6 días, fueron aleatorizadas a utilizar MCG en tiempo real (MCG-tr) en el grupo de intervención y MCG retrospectiva en el grupo control durante 6 días en cada trimestre, además de la automonitorización de glucemia capilar en ambos grupos. Se analizaron indicadores glucométricos de MCG (glucosa media [GM], tiempo por encima del rango [TAR:  $>140$  mg/dL ( $>7.8$  mmol/L)], tiempo en rango [TIR: 63-140 mg/dL (3.5-7.8 mmol/L)], tiempo por debajo del rango [TBR:  $<63$  mg/dL ( $<3.5$  mmol/L)], coeficiente de variación y desviación estándar [DE] de la glucosa) y biomarcadores de laboratorio (HbA<sub>1c</sub>, CD59 glicado plasmático, 1,5 anhidroglucitol, fructosamina y albúmina glicada) a las 12, 24 y 34 semanas de gestación. Se utilizaron los objetivos de MCG durante el embarazo propuestos en el *International Consensus in Time in Range* y los objetivos de HbA<sub>1c</sub> de la *American Diabetes Association (ADA)*. Los resultados perinatales a predecir fueron: preeclampsia, parto pretérmino, recién nacido grande para la edad gestacional (RNGEG), hipoglucemia neonatal, ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y cesárea.

En el estudio DALI, las mujeres gestantes  $\geq 18$  años con feto único, índice de masa corporal (IMC) pregestación  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> y edad gestacional  $\leq 19$  semanas + 6 días, que presentaban una sobrecarga oral de glucosa normal, según los criterios *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*, fueron aleatorizadas a cuatro grupos (dieta saludable, actividad física, dieta saludable más actividad física combinadas y control). En tres de los centros participantes (Copenhague, Poznan y Barcelona), a las 35-37 semanas de gestación se realizó MCG retrospectiva durante 72 horas. Las variables analizadas fueron el uso del sensor, la GM, la GM diurna, la GM nocturna, la variabilidad de la glucosa, estabilidad de la glucosa, % glucosa  $< 3.3$  mmol/L (59.5 mg/dL), % glucosa  $< 3.5$  mmol/L (63 mg/dL), % glucosa  $< 3.9$  mmol/L (70.3 mg/dL), % glucosa  $> 6.7$  mmol/L (120.7 mg/dL), % glucosa  $> 7.8$  mmol/L (140 mg/dL) y % glucosa  $> 8.9$  mmol/L (160 mg/dL).

Para el objetivo principal, se incluyeron 157 participantes del estudio CONCEPTT y HbA<sub>1c</sub> y TIR se asociaron significativamente con los resultados perinatales. La HbA<sub>1c</sub> puede predecir RNGEG en el primer trimestre y parto pretérmino, RNGEG, hipoglucemia neonatal e ingreso en UCIN a las 24 y 34 semanas. TIR puede predecir todos los resultados perinatales analizados a las 24 semanas y algunos de ellos a las 12 y a las 34 semanas. TAR tiene un rendimiento similar. Algunos marcadores de laboratorio alternativos tuvieron resultados significativos, pero en general su capacidad predictiva no era claramente superior a la de la HbA<sub>1c</sub>.

Para el objetivo secundario de cumplimiento de objetivos de control de glucosa, se incluyeron 221 participantes del estudio CONCEPTT. Los objetivos de TIR/TAR/TBR fueron alcanzados por 7.7/14.5/30.3% de las mujeres gestantes en el primer trimestre, por 10.2/14.2/52.8% en el segundo trimestre y por 35.5/37.2/52.9% en el tercer trimestre. El logro de los objetivos de MCG fue bajo, pero aumentó durante el embarazo y con el uso de la MCG-tr. En los análisis ajustados, lograr el objetivo del TBR se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia e hipoglucemia neonatal. El logro del objetivo de HbA<sub>1c</sub> según la ADA fue bajo y no se modificó durante el embarazo (23.5/27.9/23.8% en primer, segundo y tercer trimestres) pero aumentó con el uso de la MCG-tr. En los análisis ajustados, el logro del objetivo de HbA<sub>1c</sub> se asoció con un menor riesgo de parto pretérmino, RNGEG e hipoglucemia neonatal.

En el subestudio de MCG del ensayo DALI, en el que se incluyeron 61 mujeres gestantes, no se encontraron diferencias significativas en las 11 variables glucométricas analizadas entre los 4 grupos de intervención.

En conclusión, en el estudio CONCEPTT, la HbA<sub>1c</sub> y el TIR fueron indicadores consistentemente predictivos de los resultados perinatales analizados. La tasa de cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> fue baja, aumentó a lo largo de la gestación y tanto para MCG como HbA<sub>1c</sub> fue mayor en el grupo de MCG-tr a las 34 semanas de gestación. En los análisis ajustados, el logro del objetivo de HbA<sub>1c</sub> según la ADA se asoció con mejores resultados perinatales, mientras que el cumplimiento del objetivo del TBR lo hizo con un mayor riesgo perinatal, lo que justifica estudios adicionales. En el estudio DALI la intervención en el estilo de vida no modificó los resultados de MCG a las 35-37 semanas de gestación.

## ABSTRACT

**CONCEPTT** (CONtinuous GluCosE Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes in Trial) and **DALI** (Vitamin D And Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention) are international multicenter randomized controlled trials that used continuous glucose monitoring (CGM) in pregnant women, as part of the treatment in the first case. The main aim of this thesis has been to assess the ability of CGM metrics and laboratory biomarkers to predict perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes mellitus (T1D) that participate in the CONCEPTT trial. Secondary objectives were, first, to determine the frequency of meeting CGM and glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) targets and to assess the associations between meeting CGM and HbA<sub>1c</sub> targets with perinatal outcomes, again in CONCEPTT trial participants. The next secondary objective, in participants of the CGM substudy of the DALI trial, was to compare CGM metrics in pregnant women at risk of gestational diabetes mellitus according to the randomization group.

In the CONCEPTT study, pregnant women with T1D, with HbA<sub>1c</sub> between 6.5 and 10%, a singleton fetus and a gestational age  $\leq 13$  weeks + 6 days, were randomized to use real-time CGM (rt-CGM) in the intervention group and retrospective CGM in the control group for 6 days in each trimester. CGM metrics were analyzed (mean glucose, time above range (TAR:  $>140$  mg/dL [ $> 7.8$  mmol/L]), time in range (TIR: 63-140 mg/dL [3.5-7.8 mmol/L]), time below range (TBR:  $<63$  mg/dL [ $<3.5$  mmol/L]), coefficient of variation and standard deviation of glucose) and laboratory biomarkers (HbA<sub>1c</sub>, glycated CD59, 1,5 anhydroglucitol, fructosamine and glycated albumin) at 12, 24 and 34 weeks of gestation. The recommended CGM targets for pregnant women with T1D proposed in the International Consensus on TIR and the HbA<sub>1c</sub> targets of the American Diabetes Association (ADA) were used. Perinatal outcomes to predict were pre-eclampsia, preterm delivery, large-for-gestational-age (LGA), neonatal hypoglycemia, admission to the neonatal intensive care unit (NICU) and caesarean section.

In the DALI study, pregnant women  $\geq 18$  years, with a singleton fetus, pre-pregnancy body mass index (BMI)  $>29$  kg/m<sup>2</sup>,  $<19$  + 6 weeks of gestational age, with normal glucose tolerance at baseline according to The International Association of Diabetes and Pregnancy

Study Group criteria were randomized to four groups (healthy eating, physical activity, healthy eating plus physical activity and control group). In three of the participating centers, at 35-37 weeks' gestation, retrospective CGM was performed for 72 hours. Variables analyzed were sensor use, average glucose, day-time average glucose, night-time average glucose, glucose variability, glucose stability, % glucose <3.3 mmol/L (59.5 mg/dL), % glucose <3.5 mmol/L (63 mg/dL), % glucose <3.9 mmol/L (70.3 mg/dL), % glucose >6.7 mmol/L (120.7 mg/dL), % glucose >7.8 mmol/L (140 mg/dL), and % glucose >8.9 mmol/L (160 mg/dL).

For the main outcome, 157 participants of the CONCEPTT trial were included and HbA<sub>1c</sub>, and TIR were significantly associated with perinatal outcomes. HbA<sub>1c</sub> can predict LGA in the first trimester and preterm delivery, LGA, neonatal hypoglycemia, and NICU admission at 24 and 34 weeks. TIR can predict all perinatal outcomes analyzed at 24 weeks and some of them at 12 and 34 weeks. Some alternative laboratory biomarkers showed promise, but overall, they had lower predictive ability than HbA<sub>1c</sub>.

In the secondary aim of achievement of glucose targets, 221 participants of the CONCEPTT study were included. TIR/TAR/TBR targets were achieved by 7.7/14.5/30.3% of pregnant women in the first trimester, by 10.2/14.2/52.8% in the second trimester and by 35.5/37.2/52.9% in the third trimester. CGM target attainment was low but increased during pregnancy and with the RT-CGM use. In the adjusted analyzes, achieving TBR target was associated with a higher risk of pre-eclampsia and neonatal hypoglycemia. ADA HbA<sub>1c</sub> target attainment was low and unchanged during pregnancy (23.5/27.9/23.8% in the first, second and third trimesters) but increased with rt-CGM use. In adjusted analyses, HbA<sub>1c</sub> target attainment was associated with a lower risk of preterm birth, LGA, and neonatal hypoglycemia.

In the DALI trial CGM substudy, 61 pregnant women were included, and no significant differences were found in the 11 glucometric variables analyzed across the four intervention groups.

In conclusion, in the CONCEPTT study, HbA<sub>1c</sub> and TIR were consistent predictive markers of analyzed pregnancy outcomes. The rate of CGM and HbA<sub>1c</sub> target attainment was low, increased throughout gestation and for both CGM and HbA<sub>1c</sub> was more likely to be achieved by rt-CGM users, at 34 weeks' gestation. In the adjusted analyses, ADA HbA<sub>1c</sub> target achievement was associated with better perinatal outcomes, while TBR target achievement was associated with increased risk, warranting further studies. In the DALI study, lifestyle intervention did not modify CGM results at 35-37 weeks' gestation.



# 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es la alteración metabólica que con más frecuencia se asocia al embarazo. Los resultados adversos de la gestación<sup>1,2</sup> y los concomitantes costes sanitarios asociados son mayores para las mujeres con DM y sus recién nacidos (RN) que para las mujeres sin DM.<sup>3</sup>

## 1.1. HIPERGLUCEMIA EN EL EMBARAZO

### *1.1.1 Adaptaciones fisiológicas a la gestación*

Durante la gestación se producen cambios anatómicos, fisiológicos y metabólicos en todos los sistemas del organismo.<sup>4</sup>

Norbert Freinkel fue pionero en analizar las adaptaciones fisiológicas en el embarazo,<sup>5</sup> dirigidas a satisfacer las necesidades energéticas materno-fetales.<sup>6</sup> La modificación fisiológica más característica de la homeostasis de la glucosa es el incremento progresivo de la resistencia a la insulina<sup>7</sup> en el segundo y tercer trimestre por la secreción placentaria de hormona del crecimiento, cortisol, lactógeno placentario humano, progesterona y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .<sup>8</sup> La secreción de insulina presenta modificaciones simultáneas. Además, en la gestación se produce hipertrofia e hiperplasia de las células  $\beta$  pancreáticas maternas estimuladas por estrógenos y progesterona<sup>9</sup> para cubrir la demanda incrementada de insulina.<sup>4</sup>

En paralelo a la creciente demanda de glucosa por parte de la unidad fetoplacentaria,<sup>10</sup> se presenta hiperglucemia postprandial y reducción en la glucemia materna en ayunas.<sup>11,12</sup>

En las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), las necesidades de insulina ilustran indirectamente la evolución de la secreción insulínica en la mujer gestante sana: aumentan al inicio de la gestación,<sup>13</sup> son menores entre las 10 y las 20 semanas,<sup>14-16</sup> posteriormente aumentan de forma marcada a finales del segundo trimestre y durante el tercero, para finalmente disminuir cuando el embarazo está a término.<sup>17,18</sup>

Durante el embarazo se produce la denominada “*anemia fisiológica*”<sup>19</sup> desde las primeras semanas de gestación, regresando a la normalidad a las 6 semanas del parto.<sup>20</sup> De manera simultánea, el recuento de eritrocitos, el hematocrito y la concentración de hemoglobina caen,<sup>21</sup> especialmente a las 20 semanas, debido a la hemodilución<sup>22</sup> y al acortamiento de la vida útil de los eritrocitos.<sup>23</sup> Los niveles más elevados de eritropoyetina, en respuesta a la progesterona y al lactógeno placentario, estimulan la producción de reticulocitos más jóvenes y eritrocitos macrocíticos que tienen una vida útil más corta,<sup>24</sup> lo que repercutirá directamente en las cifras de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>).

En consecuencia, las mujeres gestantes sin DM tienen niveles más bajos de HbA<sub>1c</sub>,<sup>25,26</sup> por lo que en el embarazo su rango de referencia es más estrecho<sup>27</sup> y su límite superior es más reducido.<sup>28,29</sup> El descenso significativo de la HbA<sub>1c</sub> se ha descrito alrededor de la semana 20 de gestación<sup>30</sup> y el nadir se alcanza en la semana 24.<sup>31</sup> Esta disminución también se demostró en un estudio multicéntrico italiano llevado a cabo en mujeres gestantes caucásicas sin DM ( $n=445$ ), con intolerancia a la glucosa ( $n=70$ ) o con diabetes mellitus gestacional (DMG) ( $n=145$ ) que tenían HbA<sub>1c</sub> medias de 4.8% comparado con HbA<sub>1c</sub> medias de 5.6% en mujeres no gestantes y sin DM ( $n=384$ ) de la misma etnia y rango etario.<sup>32</sup>

Varios estudios han analizado la relación entre el cálculo de la glucosa media estimada (eAG) y las mediciones de HbA<sub>1c</sub>. En población no gestante, el estudio ADAG (*A<sub>1c</sub>-Derived Average Glucose*)<sup>33</sup> encontró una asociación lineal en adultos con DM1 ( $n=268$ ), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ( $n=159$ ) y sin DM ( $n=80$ ). Posteriormente, en población gestante, Law y otros<sup>34</sup> analizaron datos procedentes de 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en el Reino Unido y Dinamarca en mujeres ( $n=117$ ) con diabetes mellitus pregestacional (DMPG); demostraron que el cálculo de la eAG no era aplicable a esta población y propusieron un nuevo cálculo denominado PeAG (*pregnancy-specific eAG*) según la edad gestacional.

Conocer estas adaptaciones fisiológicas es crucial para comprender las alteraciones de la glucemia materna en el embarazo.

### 1.1.2. Epidemiología de la hiperglucemia en el embarazo

Además del impacto sobre la evolución del embarazo, la hiperglucemia durante la gestación es relevante por su prevalencia, con múltiples datos que así lo indican. Así, en 2019, la *International Diabetes Federation (IDF)* estimó que 222.9 millones de mujeres vivían con DM y que 2 de cada 5 mujeres con DM estaban en edad reproductiva. Las madres de 20 millones (16%) de los nacidos vivos en 2019, tuvieron alguna forma de hiperglucemia en el embarazo. Además, prevé que el número de mujeres con DM aumente a 343 millones en 2045. En Estados Unidos (EE. UU), el número de partos intrahospitalarios de mujeres con diagnóstico de DM ha ido incrementándose en los últimos años según datos obtenidos de la *Nationwide Inpatient Sample*.<sup>35</sup>

El tipo de DM más prevalente en el embarazo es la DMG, 84% según la IDF.<sup>36</sup> Por lo que se refiere a la DMPG, en el Reino Unido, la prevalencia estaría distribuida por igual entre DM1 y DM2.<sup>1,37</sup> En Cataluña, la prevalencia de DMG es de 4.8% según datos del *Diagestcat Study*<sup>38</sup> y la prevalencia general de DMPG es de 0.56%. Específicamente, la prevalencia de DM1 pregestacional es de 0.20% y la de DM2 pregestacional y la de otros tipos de DMPG es de 0.36%.<sup>39</sup>

### 1.1.3. DMG

#### 1.1.3.1. Implicaciones y factores de riesgo

La DMG es un problema de salud pública que afecta a 6-25% de las mujeres embarazadas según la estrategia utilizada para el diagnóstico.<sup>40,41</sup> Además, según la IDF una de cada 2 mujeres con DMG será diagnosticada de DM2 a los 5 a 10 años del parto.<sup>36</sup> En nuestro ámbito la progresión a DM es menor, con un riesgo acumulado de 13.8% a los 11 años del diagnóstico de DMG.<sup>42</sup> Desde 2014, la *American Diabetes Association (ADA)*, precisa en la definición que la DMG es la DM diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de gestación.<sup>43</sup> En España, en la mayoría de centros, la DMG se diagnostica mediante los criterios (2 pasos) del *National Diabetes Data Group (NDDG)* recomendados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) y si la paciente tiene valores de glucemia o HbA<sub>1c</sub>

iguales o superiores al punto de corte diagnóstico fuera del embarazo, se realiza el diagnóstico de DM franca o manifiesta.<sup>44</sup> La DMG se asocia a complicaciones en la madre (cesárea, preeclampsia) y en la descendencia (incluyendo parto pretérmino, peso al nacer >P90, hipoglucemia neonatal, distocia de hombros, trauma obstétrico, ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales [UCIN], hiperbilirrubinemia neonatal y síndrome metabólico en el futuro).<sup>45,46</sup>

Entre los factores de riesgo para desarrollar DMG están la edad, la etnia, el hábito tabáquico, el incremento ponderal excesivo intragestación, los antecedentes de DM en familiares de primer grado y los antecedentes personales de macrosomía y DMG previos, síndrome de ovario poliquístico (SOP), sobrepeso y obesidad.<sup>36,47,48</sup>

Por su parte, la obesidad es considerada una pandemia global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que 650 millones de personas vivían con obesidad en 2016,<sup>49</sup> incluyendo también a las mujeres embarazadas. La prevalencia de obesidad en mujeres embarazadas es de 30%.<sup>50,51</sup> Las cifras correspondientes en España, son 21.4% de obesidad en mujeres adultas<sup>52</sup> y 8.4% de obesidad pregestación.<sup>53</sup> Según un estudio transversal realizado en hospitales públicos en Cataluña ( $n=210020$ ) y publicado en 2020, la prevalencia de obesidad ha aumentado de 19% en 2013 a 21% en 2017.<sup>54</sup>

Además de DMG,<sup>55,56</sup> la obesidad materna aumenta el riesgo de otras complicaciones tanto en la madre<sup>57</sup> (hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y eclampsia, tromboembolismo, morbilidad cerebrovascular y respiratoria, sepsis, insuficiencia renal aguda, parto inducido, cesárea e ingreso en cuidados intensivos) como en la descendencia (malformaciones congénitas mayores, menor espesor del córtex cerebral, trastornos del neurodesarrollo, obesidad y enfermedades cardiovasculares).<sup>58,59,60,61,62</sup>

En un metanálisis que incluyó 33 ECA realizados en mujeres embarazadas con obesidad ( $n=4429$ ), el incremento de peso por encima de lo recomendado por *The Institute of Medicine (IOM)* se asociaba con cesárea y recién nacido grande para la edad gestacional (RNGEG), en cambio, el incremento ponderal por debajo de lo recomendado se asociaba con parto pretérmino y recién nacido pequeño para la edad gestacional (RNPEG).<sup>63</sup>

### 1.1.3.2. Prevención de DMG

Los ECA para prevenir DMG han demostrado resultados muy diversos. De forma global, y según los resultados de la revisión sistemática de Oteng y otros<sup>64</sup> de 2012, que incluyó 10 ECA ( $n=1228$ ), restringir el incremento ponderal materno (IC 95% -2.86 a -1.57 kg) disminuía la prevalencia de DMG en mujeres con sobrepeso y obesidad. La reducción del incremento ponderal materno no fue significativa en los 6 ensayos clínicos no aleatorizados ( $n=1534$ ) incluidos en este metanálisis.

Los estudios LIMIT<sup>65</sup> ( $n=2212$ ) en 2014 y UPBEAT<sup>66</sup> ( $n=1555$ ) en 2015, no lograron prevenir DMG. Sólo el estudio UPBEAT logró diferencias significativas en el incremento de peso durante la gestación (intervención 7.2 kg vs. control 7.8 kg). El estudio finlandés RADIEL<sup>67</sup> ( $n=293$ ), publicado en 2016, sí logró una reducción en la prevalencia de DMG (39%) con una intervención en el estilo de vida en mujeres de riesgo, con antecedentes de DMG y/o índice de masa corporal (IMC) pregestación  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

El metanálisis realizado en 2017 por *The International Weight Management in Pregnancy Collaborative (i-WIP)*,<sup>68</sup> incluyó 36 ECA ( $n=12526$ ) y concluyó que las intervenciones basadas en dieta y actividad física durante el embarazo reducían el aumento de peso gestacional y disminuían el riesgo de cesárea.

El metanálisis realizado en 2019 por Guo y otros,<sup>69</sup> incluyó 47 ECA ( $n=15745$ ) y concluyó que la intervención precoz para el control del incremento ponderal en mujeres de alto riesgo era la mejor estrategia para prevenir la DMG.

Recientemente, ha sido publicado el protocolo de un metanálisis sobre intervenciones dietéticas y de actividad física en el embarazo, que se realizará con la base de datos de *i-WIP Network*, un depósito vivo de datos individuales de mujeres ( $n=24766$ ) participantes de 58 ECA, incluido el estudio DALI, que cuenta con el apoyo de la OMS y que se espera que tenga el poder estadístico suficiente para poder identificar tanto los grupos de riesgo como el efecto de las intervenciones en el estilo de vida para prevenir DMG.<sup>70</sup>

#### 1.1.3.2.1. Estudio DALI

El estudio DALI (Vitamin **D** And Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention) es un estudio clínico multicéntrico, que se compone de tres ECA desarrollados en 11 centros de 9 países europeos (Reino Unido, Dinamarca, Irlanda, Polonia, Austria, Países Bajos, Bélgica, Italia y España) entre 2012 y 2014 con la finalidad de evaluar diferentes intervenciones sobre el riesgo de DMG, utilizando un diseño factorial 2x(2x2) en el que se combinan celdas para realizar comparaciones en 8 grupos de estudio: 1) dieta saludable, 2) actividad física, 3) dieta saludable + actividad física, 4) control, 5) dieta saludable + actividad física + vitamina D, 6) dieta saludable + actividad física + placebo, 7) vitamina D, 8) placebo. La intervención fue realizada por entrenadores personales que recibieron una formación estandarizada en entrevista motivacional y consistió en 5 entrevistas personales y hasta 4 sesiones telefónicas. Se incluyeron mujeres gestantes de  $\geq 18$  años, con un feto único y un IMC pregestación  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> que antes de las 19 semanas + 6 días de gestación presentaban una sobrecarga oral de glucosa (SOG) normal, según los criterios *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)*. Se excluyeron mujeres con DMPG, enfermedades crónicas, trastornos psiquiátricos, valvulopatías, limitación para caminar como mínimo 100 metros de forma segura, requerimiento de dietas complejas y/o la falta de fluencia en el idioma del centro de reclutamiento.<sup>71</sup>

El estudio DALI incluye 3 subestudios: piloto DALI, DALI estilo de vida, DALI vitamina D.<sup>72-75</sup>

##### 1.1.3.2.1.1. Piloto DALI

El Piloto DALI fue publicado en 2015, incluyó a 150 mujeres gestantes que se aleatorizaron a 3 grupos de intervención: dieta saludable, actividad física y la combinación de ambas, con el objetivo de ultimar las intervenciones para el estudio DALI estilo de vida. La intervención con dieta saludable resultó en menor incremento de peso gestacional (3.5 vs. 5.2 kg) a las 24-28 semanas y en niveles de glucosa en ayunas más bajos (4.3 vs. 4.6 mmol/L) a las 35-37 semanas comparado con el grupo de actividad física.<sup>72</sup>

#### *1.1.3.2.1.2. DALI estilo de vida*

El estudio DALI de estilo de vida fue publicado en 2017, incluyó a 436 mujeres gestantes y los grupos de estudio fueron las 3 intervenciones del Piloto DALI además de un grupo control. La intervención dieta saludable más actividad física limitó el incremento de peso gestacional en relación con el grupo control (-2.03 kg) a las 35-37 semanas, pero no redujo la glucemia en ayunas, las concentraciones de insulina ni el *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR).

#### *1.1.3.2.1.3. DALI vitamina D*

El estudio DALI vitamina D fue publicado en 2020, incluyó a 154 mujeres gestantes y evaluó la suplementación con vitamina D/placebo con/sin dieta saludable más actividad física combinadas. La suplementación de vitamina D con 1600 UI/día mejoró la glucemia en ayunas a las 34-35 semanas, pero no mejoró el HOMA-IR ni el incremento de peso gestacional.

En resumen, la intervención combinada de actividad física y dieta saludable no previno la DMG, pero fue coste-efectiva, limitó el aumento de peso gestacional y redujo la adiposidad neonatal.<sup>76</sup>

En 3 de los centros participantes en el estudio DALI, se realizó un subestudio de monitorización continua de glucosa (MCG) incluido en la presente tesis doctoral.

#### *1.1.4. DMI*

Antes del descubrimiento de la insulina, no era frecuente que las mujeres con DM1 logaran cumplir su deseo genésico y el principal resultado adverso era la mortalidad materna y perinatal. En 1922, fue publicado el primer caso tratado con éxito de cetoacidosis diabética en una embarazada. En 1924, Priscilla White fundó la primera unidad de embarazo en la Clínica Joslin e inició la investigación en este campo.<sup>77</sup>

En 1954, Jørgen Pedersen<sup>78</sup> formuló su conocida hipótesis, relacionando el crecimiento fetal con la transferencia transplacentaria de glucosa, lo que a su vez estimularía la liberación de insulina por la célula  $\beta$  fetal e incrementaría la lipogénesis induciendo la subsiguiente macrosomía.

Las mujeres gestantes con DM1, tienen mayor riesgo de resultados perinatales adversos,<sup>3,79</sup> tanto maternos<sup>80</sup> (hipoglucemia grave,<sup>81-84</sup> progresión de retinopatía<sup>85,86</sup> y nefropatía,<sup>87-89</sup> cetoacidosis, abortos, cesárea y estados hipertensivos del embarazo<sup>90,91</sup>), como neonatales<sup>92</sup> (RNPEG,<sup>93,94</sup> trauma obstétrico, malformaciones congénitas,<sup>95-98</sup> parto pretérmino, hipoglucemia neonatal, dificultad respiratoria neonatal, hiperbilirrubinemia, ingreso en UCIN y mortalidad perinatal) en relación a mujeres gestantes sin DM. El control preconcepcional es eficaz para mejorar las tasas de malformaciones congénitas, parto pretérmino e ingreso en UCIN.<sup>99</sup>

En 1980, Lois Jovanović<sup>100</sup> demostró que era posible prevenir la macrosomía mediante un programa orientado a mantener la euglucemia con una terapia insulínica intensiva. Además fue pionera en el uso de los análogos de insulina en mujeres gestantes<sup>101-104</sup> antes de su introducción formal en 2008.

## 1.2. BIOMARCADORES DE GLUCEMIA MATERNA

### 1.2.1. *HbA<sub>1c</sub>*

La HbA<sub>1c</sub> es el estándar de oro de los biomarcadores de estado glucémico ya que refleja el control de los últimos 3 meses,<sup>105</sup> y su relación con complicaciones, tanto fuera<sup>106</sup> como durante el embarazo<sup>107,108,109,110,111,112</sup> es ampliamente conocida. Sin embargo, este biomarcador tiene limitaciones conocidas<sup>113</sup> como la variación biológica, apreciable incluso en personas sin DM,<sup>114</sup> las diferencias étnicas,<sup>115,116,117</sup> la edad,<sup>118</sup> la uremia,<sup>119,120</sup> la enfermedad renal crónica (ERC),<sup>121,122</sup> el sangrado,<sup>123</sup> el aumento en el recambio de glóbulos rojos, la anemia y otras condiciones hematológicas,<sup>124-129</sup> el tratamiento con hierro<sup>130,131,132</sup> y el embarazo,<sup>29,133,34</sup> en donde además se ha reportado que los niveles de HbA<sub>1c</sub> se elevan



en el tercer trimestre en respuesta a la ferropenia.<sup>134</sup> En general, la HbA<sub>1c</sub> es más baja al inicio y al final de la gestación<sup>135</sup> e infravalora el grado de hiperglucemia al final del segundo trimestre de gestación. Los bajos niveles de hemoglobina materna en este período, se asocian a mayor discrepancia entre la glucosa media (GM) calculada a partir de los 3 puntos de la SOG con 75 gramos y la HbA<sub>1c</sub> según resultados del estudio SPRING, un estudio observacional prospectivo realizado en mujeres embarazadas con factores de riesgo de DMG.<sup>136</sup> Según Herranz *y otros*,<sup>137</sup> en mujeres con DM1 la reducción de 0.4% en los niveles de HbA<sub>1c</sub> al final de la gestación no depende de la GM.

Debido a los diversos factores biológicos, fisiopatológicos y farmacológicos que limitan la precisión de la HbA<sub>1c</sub>,<sup>138</sup> y dado que no es útil para medir la variabilidad glucémica o la hipoglucemia,<sup>139</sup> se han estudiado otros biomarcadores glucémicos no tradicionales como la fructosamina, la albúmina glicada, el 1,5 anhidroglucitol (1,5-AG) y recientemente el CD59 glicado plasmático (pGCD59).<sup>140,141</sup>

### *1.2.2. Fructosamina*

La fructosamina refleja la glicación de una serie de proteínas séricas de las que la albúmina glicada es la principal, siendo un marcador del estado glucémico de las últimas 2-3 semanas<sup>142</sup> teniendo en cuenta que el recambio proteico es más rápido que el eritrocitario. Fuera de embarazo, ha sido utilizada para evaluar cambios a corto plazo en el control glucémico después de modificaciones en el tratamiento en pacientes con DM2.<sup>143</sup> De forma paralela a la HbA<sub>1c</sub>, se ha objetivado en estudios observacionales prospectivos que la fructosamina es predictora de complicaciones micro<sup>144</sup> y macrovasculares.<sup>145</sup>

En mujeres embarazadas sin DM, su rango de referencia varía según el trimestre y la etnia.<sup>27</sup> Los niveles de fructosamina son más elevados entre las 28 y las 34 semanas en mujeres con alteración de la tolerancia a la glucosa comparado con aquellas con una SOG normal.<sup>146</sup> Aunque inicialmente se propuso como cribado de DMG,<sup>147</sup> no se confirmó su utilidad en estudios posteriores.<sup>148,149</sup> También se ha descrito como predictor de macrosomía en mujeres con DMG<sup>150</sup> pero no de la alteración de la tolerancia a la glucosa postparto.<sup>149</sup> En mujeres gestantes con DM1 (*n*=30) la fructosamina se correlaciona mejor con las GM postprandiales

que con las preprandiales y sus concentraciones disminuyen con la edad gestacional, en cambio la HbA<sub>1c</sub> se correlaciona con la GM en ayunas y la GM preprandial.<sup>151</sup>

### *1.2.3. Albúmina glicada*

La albúmina glicada es un producto de la glicación de la albúmina a corto plazo, que medido a través de un método enzimático estandarizado,<sup>152</sup> refleja el control glucémico de 2-3 semanas.<sup>138</sup> Aunque los cambios en las concentraciones de albúmina glicada en 4 semanas se correlacionan con los de HbA<sub>1c</sub> en 12 semanas,<sup>153</sup> se considera que la albúmina glicada es un mejor biomarcador de excursiones glucémicas.<sup>154</sup> No se altera en situación de anemia, hemoglobinopatías,<sup>155</sup> ni en ERC<sup>156</sup> incluso en programa de hemodiálisis,<sup>157</sup> pero puede verse afectada por los niveles plasmáticos de albúmina y en pacientes con obesidad.<sup>158</sup> La HbA<sub>1c</sub> y la albúmina glicada tienen similar asociación en modelos de regresión de Cox y de regresión logística ajustada con complicaciones microvasculares como nefropatía, retinopatía<sup>159,144</sup> y neuropatía periférica<sup>160</sup> y con complicaciones macrovasculares.<sup>145,161,162</sup> La albúmina glicada se correlaciona con la fructosamina en pacientes con DM2.<sup>163</sup> Sin embargo, la albúmina glicada fue más concordante que la fructosamina con cambios en GM y en HbA<sub>1c</sub>.<sup>164,165</sup>

Durante el embarazo la albúmina glicada ha sido evaluada en mujeres con DM1, DM2 y DMG<sup>158,166</sup> como predictor de complicaciones neonatales tales como hipoglucemia neonatal, dificultad respiratoria neonatal, hipocalcemia, policitemia y miocardiopatía hipertrófica.<sup>167</sup> A diferencia de la HbA<sub>1c</sub>, la albúmina glicada no se ve afectada por la ferropenia, lo que es especialmente útil durante el embarazo.<sup>134</sup>

### *1.2.4. 1,5-AG*

1,5-AG es otro biomarcador de control glucémico a corto plazo (1-2 semanas),<sup>138,168</sup> que ha sido evaluado fuera de embarazo y en mujeres gestantes con DM1, DM2 y DMG.<sup>169,170</sup> Los cambios fisiológicos en el filtrado glomerular durante la gestación pueden afectar su concentración.<sup>171</sup> Este monosacárido es útil como indicador de excursiones hiperglucémicas,<sup>172</sup> es mejor predictor de cambios rápidos en la glucemia que la

fructosamina y la HbA<sub>1c</sub><sup>173</sup> y en mujeres con DM1, DM2 y DMG, es un marcador de riesgo para el desarrollo de complicaciones neonatales como RNGEG,<sup>174</sup> una variable compuesta de resultados neonatales (dificultad respiratoria, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia y RNGEG)<sup>175</sup> y de incremento del peso al nacer.<sup>176</sup>

#### 1.2.5. *pGCD59*

El CD59 plasmático (pCD59) es un inhibidor del complejo de ataque a membrana de la cascada terminal del complemento, cuya deficiencia se ha asociado a aterosclerosis<sup>177</sup> y su forma glicada, el pGCD59, es utilizado fuera de embarazo como un novedoso biomarcador de control glucémico y de riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la DM,<sup>178,179,180</sup> ya que en su forma glicada su función como inhibidor del complemento quedaría anulada, lo cual podría estar en relación con la patogénesis de dichas complicaciones.<sup>181,182</sup> Durante el embarazo el pGCD59 ha sido evaluado en mujeres con riesgo de DMG ( $n=500$ ), encontrando asociación con RNGEG.<sup>183</sup>

### 1.3. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA MATERNA

#### 1.3.1. *Automonitorización de glucemia capilar*

La relevancia de las determinaciones de glucemia capilar (GC) materna es clara después de estudios que demostraron una asociación con el crecimiento fetal en mujeres con tolerancia a la glucosa normal<sup>184</sup> y con DMG.<sup>185,186</sup> El control glucémico estricto desde el período preconcepcional<sup>144</sup> y durante la gestación es fundamental para reducir la morbilidad materno-fetal.<sup>80,187,188</sup> Intensificar el autocontrol domiciliario requiere regulares y frecuentes mediciones de GC. La medición convencional de GC consiste en obtener una gota de sangre mediante punción digital, colocarla en una tira reactiva e insertarla en un glucómetro.<sup>189</sup> Los valores obtenidos de automonitorización de glucemia capilar (AMGC) se asocian positivamente con un mayor peso al nacer,<sup>190</sup> siendo especialmente relevante la medición postprandial. En 2001 Parretti y *otros*<sup>184</sup> evaluaron en un estudio longitudinal, el perfil glucémico fisiológico medido con AMGC entre las 28 y las 38 semanas de gestación en

mujeres sanas ( $n=66$ ), en las que la GM era  $74.7 \pm 5.2$  mg/dL y la GC postprandial de 1 hora se asociaba con la circunferencia abdominal neonatal. En 2003, Manderson y otros<sup>191</sup> publicaron un ECA en mujeres con DM1 ( $n=61$ ), en el que la AMGC postprandial en comparación con la preprandial, lograba disminuir la incidencia de preeclampsia y el grosor del pliegue tricípital del RN.

El documento de consenso de la ADA de 2008 para tratamiento de las mujeres con DMPG hacía énfasis en que la macrosomía y otras complicaciones podían minimizarse con un control glucémico intensificado que incluía AMGC antes y después de las comidas, antes de dormir y ocasionalmente de madrugada; la MCG se consideraba una herramienta complementaria a utilizar en casos seleccionados de mujeres embarazadas con hipoglucemias desapercibidas.<sup>192</sup> La detección de episodios de hiper e hipoglucemia aumenta con el número de determinaciones de GC diarias, considerándose que con  $\geq 10$  determinaciones la información proporcionada sería “similar” a la de una MCG.<sup>193</sup>

### 1.3.2. Monitorización continua de glucosa

Según la *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*, un biosensor electroquímico se define como un dispositivo de diseño integrado autónomo, capaz de proporcionar información cuantitativa utilizando un receptor biológico en contacto con un elemento de transducción electroquímica.<sup>194</sup>

El primer biosensor enzimático de glucosa fue diseñado por Clark y Lyons en 1962<sup>195</sup> y comercializado con el nombre de YSI 23<sup>®</sup> por la compañía *Yellow Spring Instruments* en 1972.<sup>196</sup> Este dispositivo realizaba la determinación de glucosa mediante un sistema de transducción amperométrico de peróxido de hidrógeno catalizado por la enzima glucosa oxidasa (GOx), pero la determinación era puntual. Medtronic MiniMed Continuous Glucose Monitoring System<sup>®</sup> (Northridge, CA) fue el primer dispositivo de MCG aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* en 1999 para su uso clínico.<sup>197</sup>

La MCG se realiza con dispositivos que miden de manera continua cada 3-5 minutos las concentraciones de glucosa intersticial (GI) del tejido subcutáneo,<sup>198</sup> proporcionando en el

caso de los sistemas Medtronic® 288 lecturas diarias que permiten visualizar e interpretar la frecuencia y duración de las excursiones glucémicas. Estos dispositivos funcionan mediante la inserción subcutánea de un sensor con un microfilamento flexible que contiene un transductor electroquímico u óptico que reconoce la concentración de glucosa por óxido-reducción de la GOx o por fluorescencia.<sup>199</sup> Las lecturas del sistema tienen una buena correlación con los niveles plasmáticos de glucosa medidos en el laboratorio y con las lecturas de GC<sup>200</sup> a pesar de los retrasos del equilibrio de la glucosa medida en el líquido intersticial.<sup>201</sup>

Se distinguen 3 tipos de sistemas de monitorización de GI:<sup>202</sup>

1. Retrospectivos o ciegos: iPro™2 (Medtronic)<sup>203</sup> o Libre Pro.<sup>204</sup>
2. En tiempo real (MCG-tr): Guardian™ Connect System (Medtronic), Guardian™ Sensor 3/ Guardian™ Sensor 4 (Medtronic),<sup>205</sup> Dexcom G5®/G6®/G7® (Dexcom),<sup>206</sup> Eversense XL® (Ascensia)<sup>207</sup> y GlucoMen Day® (Menarini).<sup>208</sup>
3. Intermitentes o *flash* (MFG): sistema FreeStyle Libre® (Abbott).<sup>209</sup>

El transmisor que va conectado al sensor almacena y envía continuamente (ciegos y MCG-tr) o a demanda (MFG) los valores de GI de forma inalámbrica a un dispositivo receptor que o bien sólo captura los datos (ciegos) o además muestra en una pantalla (monitor externo, teléfono móvil o *smart-watch*) en tiempo real las lecturas de glucosa, las tendencias, las alertas y alarmas (MCG-tr y MFG). Estos sistemas de monitorización tienen una vida media de 6 días a 6 meses según el modelo.<sup>198</sup>

Los sistemas integrados ISCI-MCG (sistemas SAP, del inglés *Sensor-Augmented Pump*), que combinan la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con un monitor para la automatización de la administración de insulina basada en algoritmos, utilizan sistemas de MCG-tr que envían mediciones directamente a la ISCI.<sup>210,211</sup>

Los sistemas SAP,<sup>77,212</sup> inicialmente suponían únicamente la utilización combinada de ISCI y MCG-tr, evolucionando posteriormente a sistemas con función de suspensión de la infusión de insulina en hipoglucemia (*low glucose suspend*) o en predicción de hipoglucemia

(*predictive low glucose suspend*). Actualmente, están ya comercializados varios sistemas de asa cerrada híbridos que, aunque precisan del anuncio de las ingestas, se autoajustan de forma continua y automática según las lecturas del sensor, tanto en hipo como en hiperglucemia (*hybrid closed loop*).

En pacientes con DM1 no gestantes,<sup>212</sup> el uso de MCG-tr disminuye la HbA<sub>1c</sub> y la exposición a hipoglucemia,<sup>213-218</sup> y además, mejora la percepción de las hipoglucemias<sup>219</sup> y la calidad de vida.<sup>220,221</sup>

En el embarazo, los sistemas de MCG ayudan a la comprensión del estado glucémico materno, revelando excursiones de glucosa que permanecían insospechadas con la clásica AMGC.<sup>222</sup> La MCG en relación con la AMGC tiene la ventaja de ofrecer una idea más completa de los valores de glucosa a los que se enfrenta el feto.

La fiabilidad de los sistemas de MCG también ha sido validada en gestación,<sup>223</sup> el primer dispositivo validado fue el de Medtronic<sup>®</sup>, seguido del FreeStyle Libre<sup>®</sup> y más recientemente del Dexcom G6<sup>®</sup>. Ni los sistemas Eversense XL<sup>®</sup>, GlucoMen Day<sup>®</sup> ni los sistemas de asa cerrada híbridos han sido aprobados para su uso en gestación.

Según las recomendaciones de la ADA de 2022,<sup>224</sup> la MCG es un método complementario a la AMCG convencional, puede ayudar a alcanzar los objetivos de HbA<sub>1c</sub> y a prevenir la macrosomía y la hipoglucemia neonatal; ambos métodos deberían estar incorporados en el tratamiento de mujeres gestantes con DM1.

La MCG supone un avance tecnológico más de los que disponemos para el tratamiento de la DM durante la gestación, y concretamente la DM1.<sup>225</sup> Uno de los desafíos para esta década, propuestos por el *Diabetic Pregnancy Study Group (DPSG)* en 2016, es aprender a utilizar mejor las nuevas tecnologías, con la finalidad de optimizar el control glucémico antes, durante y después de la gestación.<sup>226</sup>

### 1.3.2.1. MCG y datos glucométricos durante la gestación

El estudio observacional prospectivo de Yogev *y otros*<sup>227</sup> publicado en 2004, evaluó el perfil de MCG (MiniMed, Sylmar, CA) durante 72 horas en el tercer trimestre de mujeres sin DMG, con obesidad ( $n=15$ ) o con normopeso ( $n=42$ ). Las mujeres con obesidad tenían el pico de glucosa postprandial significativamente más alto ( $117.6 \pm 8$  vs.  $106.2 \pm 16$  mg/dL), sin diferencias en la glucosa en ayunas ( $73.2 \pm 9$  vs.  $72.1 \pm 13$  mg/dL) ni en la GM ( $84.2 \pm 16$  mg/dL vs.  $83.6 \pm 18$  mg/dL). La GM nocturna fue significativamente más baja que en las mujeres con normopeso ( $58.9 \pm 5$  vs.  $72.2 \pm 7$  mg/dL).

En 2004, Bühling *y otros*<sup>228</sup> evaluaron el perfil de MCG (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) durante 72 horas en el tercer trimestre de mujeres gestantes sanas ( $n=24$ ), con DMG tratada con dieta ( $n=17$ ) y con intolerancia a la glucosa (1 solo punto alterado,  $n=15$ ). En las mujeres sanas, la duración de la hiperglucemia  $>6.7$  mmol/l era de 138 minutos/24h, la  $>7.8$  mmol/l era de 38 minutos/24h y la  $>8.9$  mmol/l era de 7.5 minutos/24h; la duración de todas ellas era significativamente menor que en los otros 2 grupos.

En ese mismo año, Porter *y otros*<sup>229</sup> publicaron un estudio que evaluó el perfil de MCG (Medtronic MiniMed, Sylmar, Calif) durante 72 horas entre las 24 y las 39 semanas de gestación en 2 grupos de mujeres sin DMPG ni DMG, el primero con polihidramnios ( $n=13$ ) y macrosomía ( $n=1$ ) y el segundo sin patologías ( $n=11$ ). A pesar de que no encontraron diferencias significativas, es interesante destacar que, en el grupo de mujeres sanas, la glucosa en ayunas era 77.0 mg/dL, la GI mínima era 41.4 mg/dL y la máxima era 170.5 mg/dL y el % tiempo  $<60$  mg/dL era 10%.

En 2005, Bühling *y otros*<sup>230</sup> evaluaron el perfil de MCG (Minimed, Sylmar, CA, USA) durante 72 horas entre las semanas 24 y 37 de gestación también en mujeres sanas ( $n=36$ ) y lo compararon con el de mujeres con DMG ( $n=13$ ) y DM1 ( $n=4$ ), concluyendo que el momento óptimo para realizar el control postprandial es entre los 45 y 120 minutos.

En 2006, un estudio alemán evaluó el perfil de MCG (CGMS® Medtronic Minimed®) durante 4 días en mujeres embarazadas sanas ( $n=26$ ) tratadas con betametasona, identificando hiperglucemia en las primeras 48 horas de su administración.<sup>231</sup> Posteriormente otro estudio realizado en EE. UU, también identificó a través de MCG

(CGMS; SEVEN, Dexcom, San Diego, CA) un patrón de hiperglucemia en las primeras 24 a 48 horas de su administración en mujeres sanas ( $n=11$ ), con DMG ( $n=3$ ) y con DM2 ( $n=1$ ).<sup>232</sup>

Según un estudio observacional prospectivo alemán publicado en 2008, la glucosa se eleva a lo largo de la gestación en la mujer sana, especialmente en el período postprandial y desciende significativamente tras el parto. Este estudio evaluó por primera vez en mujeres sin DM ( $n=32$ ), los cambios evolutivos de los indicadores glucométricos medidos con un sistema de MCG (Minimed, Sylmar, CA, USA) durante 72 horas a las 16, 22, 30 y 36 semanas de gestación y a las 6 semanas del parto y sus hallazgos llegaron a sugerir la necesidad de puntos de corte según la edad gestacional.<sup>233</sup>

En ese mismo año, el estudio observacional prospectivo de Taslimi *y otros*,<sup>234</sup> evaluó el perfil de MCG (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) durante 72 horas entre las semanas 26 y 28 de gestación de mujeres sanas ( $n=16$ ), con DM1 ( $n=3$ ), DM2 ( $n=1$ ) y DMG ( $n=1$ ), encontrando asociación entre el percentil del peso al nacer según el programa GROW y la GI  $>130$  mg/dl en el grupo de mujeres sanas.

Harmon *y otros*,<sup>235</sup> publicaron en 2011 un estudio realizado en mujeres embarazadas ( $n=16$ ) con obesidad (IMC  $30-38$  kg/m<sup>2</sup>) que tenían la SOG normal y presentaban perfiles de MCG (MiniMed, Sylmar, CA) durante 4 días a las 16 y a las 28 semanas de gestación, más altos que las mujeres con normopeso ( $n=22$ ) a pesar de una dieta controlada y de tener la misma edad gestacional; específicamente las mujeres con obesidad tenían más elevadas la GM ( $105 \pm 3$  mg/dL vs.  $88 \pm 3$  mg/dL), la GI postprandial del desayuno ( $116 \pm 4$  vs.  $104 \pm 3$  mg/dL), almuerzo ( $114 \pm 3$  vs.  $102 \pm 2$  mg/dL) y cena ( $115 \pm 5$  vs.  $99 \pm 3$  mg/dL) y el área debajo de la curva (AUC) de 24 horas ( $151.241 \pm 3.844$  vs.  $139.607 \pm 2.171$  mg/min/dL), tanto diurna ( $107.521 \pm 2.817$  vs.  $100.018 \pm 1.534$  mg/min/dL) como nocturna ( $43.198 \pm 1.413$  vs.  $39.044 \pm 916$  mg/min/dL).

En 2011, Hernández *y otros*<sup>236</sup> realizaron una revisión de todos los estudios observacionales publicados entre 1975 y 2008 en los que participaron mujeres embarazadas con tolerancia a la glucosa normal ( $n=255$ ), incluyendo 6 estudios de MCG, con la finalidad de valorar los patrones de glucemia en gestantes sanas, encontrando que en promedio la glucosa basal era



71 ± 8 mg/dL, la postprandial de 1 hora era 109 ± 13 mg/dL, la postprandial de 2 horas era 99 ± 10 mg/dL y la GM de 24 horas era 88 ± 10 mg/dL, cifras claramente inferiores a los objetivos de control glucémico actuales.

En 2011, Dalfrà y otros<sup>237</sup> publicaron un estudio realizado en 3 centros italianos, en el que evaluaron por primera vez los índices de variabilidad glucémica obtenidos por MCG (GlucoDay®S system A. Menarini Diagnostics, Italy) durante 48 horas en los 3 trimestres de mujeres embarazadas con DM1 ( $n=32$ ) y en segundo y tercer trimestre de mujeres con DMG ( $n=31$ ) y de mujeres sanas ( $n=17$ ). En las mujeres con DM1 los índices *High Blood Glucose Index* (HBGI) en el primer trimestre, *Continuous Overlapping Net Glycemic Action* (CONGA) e *Interquartile Range* (IQR) en el segundo y la GM y desviación estándar (DE) en el tercero se asociaron con el índice ponderal del RN.

En 2013, el mismo grupo de Dalfrà y otros<sup>238</sup> publicó otro estudio que evaluó el perfil de MCG (GlucoDay system A. Menarini Diagnostics, Italy) de mujeres embarazadas con DM1 ( $n=20$ ), DMG ( $n=20$ ) y sanas ( $n=11$ ) durante 48 horas en los 3 trimestres, identificando que en las gestantes sanas el índice *Low Blood Glucose Index* (LBGI) era superior al de los otros 2 grupos. También en 2013, un estudio observacional prospectivo realizado en EE. UU en mujeres embarazadas sin DM ( $n=20$ ), la MCG retrospectiva (iPro Medtronic Inc, Northridge, CA) durante un período de 12 horas en el tercer trimestre no detectó la presencia de fenómeno del alba.<sup>239</sup> En ese mismo año, Su y otros<sup>240</sup> analizaron el perfil de MCG (Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA) durante 72 horas entre las 24 y las 28 semanas de gestación en 3 grupos de mujeres en China 1) gestantes con DMG ( $n=30$ ), 2) gestantes sanas ( $n=20$ ) y 3) no embarazadas y sin DM ( $n=20$ ), concluyendo que el índice *Mean Amplitude of Glycemic Excursions* (MAGE) se correlacionaba inversamente con la secreción inicial de insulina y con HOMA-IR.

En 2015, un estudio observacional prospectivo realizado en EE. UU evaluó el perfil de MCG (SEVEN Systems, Dexcom) durante 7 días de mujeres embarazadas sin DM ( $n=55$ ), concluyendo que las excursiones glucémicas medidas como AUC-110 mg/dL, AUC-120 mg/dL, AUC-130 mg/dL y AUC-140 mg/dL se correlacionaban con el percentil de peso al nacer.<sup>241</sup>

En 2015, Law y otros<sup>242</sup> evaluaron los indicadores glucométricos obtenidos por MCG de las mujeres con DM1 ( $n=89$ ) y DM2 ( $n=28$ ) que participaron en los ECA realizados en el Reino Unido y Dinamarca, encontrando asociación entre RNGEG y una GM menor en el primer trimestre y una GM mayor en segundo y tercer trimestre.

En 2016, un estudio realizado en Brasil evaluó el perfil de MCG (CGMS Gold Medtronic MiniMed, Symlar, CA, USA) durante 72 horas entre las 27 y 36 semanas de gestación en mujeres con DMG 1) antes ( $n=11$ ) y 2) después ( $n=11$ ) de una intervención dietética y lo comparó con el de 3) gestantes sanas ( $n=14$ ), encontrando diferencias en la GI media postprandial del desayuno y la cena, en la GI máxima post-cena y en la GI media entre el desayuno y la cena que eran superiores en el grupo 1 vs. grupo 3. Asimismo, las mujeres de los grupos 1 y 2 tenían un mayor tiempo por encima del rango (TAR) y en ellas el tiempo para alcanzar el pico de glucosa postprandial era más largo comparado con las del grupo 3. En las mujeres sanas, la GI media preprandial, 1 y 2 horas postprandial en el desayuno era 89/100/89 mg/dL, en el almuerzo 85/94/92 mg/dL y en la cena 88/94/93 mg/dL.<sup>243</sup>

En 2016, Bonis y otros<sup>244</sup> describieron por primera vez el perfil de MCG (CGMS Gold Medtronic MiniMed o iProTM2 Medtronic, Northridge, CA) durante 3 a 7 días entre las 24 y las 28 semanas de gestación, de mujeres ( $n=35$ ) con antecedente de haber sido intervenidas de cirugía bariátrica (CB) tipo *bypass* gástrico (BPG). En este estudio, las participantes tenían un IMC pregestación de 28.1 kg/m<sup>2</sup>, GM medias (88.5 mg/dL) similares a las de pacientes no intervenidas de BPG y GM preprandiales (75.3 mg/dL) y postprandiales de 2 horas (92.9 mg/dL) inferiores a las descritas en gestantes con obesidad y DMG y el pico postprandial fue alcanzado en menos tiempo que las mujeres con DMG (54.4 minutos).

En 2018, un estudio realizado en Tailandia evaluó indicadores glucométricos medidos por MCG (iPro2<sup>®</sup> CGM System; Medtronic, Minneapolis, USA) durante 72 horas entre las 28 y las 32 semanas en mujeres con DMG tratadas con dieta ( $n=55$ ), sin encontrar asociación con los percentiles de peso al nacer ni con resultados obstétricos adversos.<sup>245</sup>

En 2019, Farabi y otros<sup>246</sup> publicaron un estudio observacional prospectivo realizado en mujeres embarazadas ( $n=18$ ) con un IMC entre 30 y 40 kg/m<sup>2</sup>, en el que analizaron el perfil obtenido por MCG (Dexcom G4<sup>TM</sup>) durante 48 horas entre las 32 y las 34 semanas de

gestación según el índice de apnea-hipoapnea (IAH), concluyendo que la severidad del síndrome de apnea del sueño se correlaciona con el AUC de 24 horas y la GM de 24 horas. En las mujeres con IAH <5 la GM era  $91.9 \pm 3.8$  mg/dL y en las que tenían un IAH  $\geq 5$  la GM era  $100.9 \pm 2.3$  mg/dL.

En 2019, Law y otros<sup>247</sup> publicaron un estudio observacional prospectivo realizado en el Reino Unido en el que evaluaron el perfil de MCG (iPro2 Medtronic) durante 7 días entre las semanas 30 y 32 de gestación en mujeres con DMG ( $n=162$ ), concluyendo que las madres de los RNPEG tenían una GM total (6.2 vs. 5.8 mmol/L) y nocturna (6.0 vs. 5.5 mmol/L) significativamente superior a la de las madres de neonatos con un peso al nacer inferior al percentil 90 según el programa GROW.

Hadar y otros<sup>248</sup> publicaron también en 2019, un estudio observacional prospectivo evaluando un nuevo dispositivo no invasivo denominado Wizmi, concluyendo que es seguro y preciso comparado con las mediciones de glucosa plasmática en mujeres embarazadas sanas ( $n=32$ ). La precisión de este sensor fue evaluada a través del *Clarke Error Grid* (93% en zona A y 7% en zona B).

En 2020, según un estudio realizado en la India, las mujeres sanas tenían niveles de GM más bajos y una mayor variabilidad glucémica durante el embarazo. Este estudio observacional prospectivo evaluó los patrones de GI durante la gestación de mujeres sanas con SOG normal mediante el sistema Abbot Freestyle Libre Pro Flash Glucose Monitoring en segundo ( $n=18$ ) y tercer trimestre ( $n=15$ ) y lo comparó con los patrones de GI de mujeres no embarazadas ( $n=9$ ).<sup>249</sup>

En 2020, Andersen y otros<sup>250</sup> evaluaron en un estudio longitudinal el efecto de 20 minutos actividad física moderada realizada en bicicleta estática en la MCG retrospectiva (iPro2 Medtronic MiniMed, Northridge, CA) efectuada en las primeras 48 horas después de la SOG con 75 gramos de glucosa a las 28 semanas de gestación vs. reposo en mujeres ( $n=15$ ) con IMC pregestación de  $27 \text{ kg/m}^2$ , concluyendo que esta intervención reducía significativamente la excursión de glucosa ( $137.46$  vs.  $152.06$  mg/dL) medida por el sensor 1 hora después de la SOG.

En 2021, Wuyts *y otros*<sup>251</sup> publicaron un estudio realizado en ratones sanos ( $n=14$ ) en Bélgica, que muestra las adaptaciones en la homeostasis de la glucosa durante todo el embarazo medidas a través de MCG (HD-XG transmitters Data Science International, St. Paul, MN, USA). Estos ratones conscientes y no estresados tenían patrones diurnos diferentes a los nocturnos y el AUC de las 3 SOG realizadas aumentó a lo largo de la gestación.

En 2021, un estudio observacional prospectivo realizado en Italia, evaluó la MCG retrospectiva (iPro<sup>TM</sup>2 Professional CGM, Medtronic Minimed Inc.) durante 7 días tras la SOG en mujeres con DMG ( $n=46$ ) y con SOG normal ( $n=53$ ) sin encontrar diferencias en los datos glucométricos.<sup>252</sup>

En 2021, un estudio observacional prospectivo realizado en Eslovaquia, evaluó la MCG retrospectiva (iPro<sup>®</sup>2 Professional, Medtronic Diabetes, Northridge, CA) durante 7 días a las 29 semanas de gestación en mujeres con DMG ( $n=11$ ) *vs.* sanas ( $n=9$ ), encontrando diferencias en exposición glucémica medida por AUC total (149.41 *vs.* 132.03 mmol día/L).<sup>253</sup>

En 2021, Rahmi *y otros*<sup>254</sup> analizaron en un estudio longitudinal, el perfil de MCG retrospectiva entre las 24 y las 32 semanas de gestación de mujeres con una SOG normal y con un IMC pregestación entre 30 y 40 kg/m<sup>2</sup> ( $n=10$ ) y lo compararon con el de mujeres embarazadas ( $n=10$ ) con normopeso (IMC 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), concluyendo que la obesidad se asociaba a niveles más altos de glucosa pre-desayuno (82.02 *vs.* 77.77 mg/dL), 2 horas post-desayuno (93.48 *vs.* 87.31 mg/dL), GM diurna (93.08 *vs.* 87.58 mg/dL) y nocturna (84.73 *vs.* 79.35 mg/dL), AUC diurna (67.47 *vs.* 65.56 mg/min/dL), nocturna (24.42 *vs.* 19.53 mg/min/dL) y de 24 horas (87.89 *vs.* 85.08 mg/min/dL).

El estudio DiGest es un ECA que actualmente se está desarrollando en el Reino Unido, en mujeres con diagnóstico de DMG ( $n=500$ ) e IMC pregestación  $>25$  kg/m<sup>2</sup>, aleatorizadas a recibir una dieta hipocalórica (1200 kcal/día) o estándar (2000 kcal/día) desde la semana 28 hasta el parto, con la finalidad de evaluar el efecto de esta intervención sobre el incremento ponderal materno durante la gestación y el peso al nacer. En este estudio incluirá MCG retrospectiva durante 2 semanas en 3 períodos (28-30, 32 y 36 semanas).<sup>255,256</sup>

### 1.3.2.2. MCG como parte del tratamiento en mujeres con DMG

La MCG puede revelar diferencias entre las mujeres gestantes sin DM y aquellas con DMG consideradas como adecuadamente controladas con tratamiento dietético.<sup>257</sup> En 2003,<sup>258</sup> un estudio observacional prospectivo realizado en mujeres con DMG ( $n=57$ ) comparó el uso de MCG (MiniMed CGM system Sylmar, USA) durante 72 horas con la AMGC en 2 centros en Israel (24-32 semanas) y EE. UU (23-36 semanas), identificando con el sensor  $132 \pm 31$  minutos/día por encima del tiempo en rango (TIR) y 14 episodios de hipoglucemia nocturnos ( $<50$  mg/dL) inadvertidos con la AMGC en las mujeres tratadas con insulina. En 2004,<sup>259</sup> este mismo grupo investigador identificó con MCG (MiniMed, Sylmar, Calif) durante 72 horas, que el pico de glucosa postprandial era alcanzado a los 90 minutos en mujeres con DMG tratada con dieta a las 31.6 semanas ( $n=26$ ), con DMG tratada con insulina a las 32 semanas ( $n=19$ ) y con DM1 a las 25.3 semanas ( $n=20$ ).

En 2006, un estudio polaco evaluó el uso de MCG durante 72 horas vs. AMGC en 3 grupos de mujeres gestantes, el primero con DMG tratada con dieta ( $n=7$ ), el segundo con DMG tratada con dieta e insulina ( $n=5$ ) y el tercero sin DM ( $n=7$ ), encontrando períodos asintomáticos de hipo e hiperglucemia medidos por el sensor, pero sin diferencias significativas entre los grupos, atribuibles a la potencia estadística insuficiente.<sup>260</sup>

Con MCG se detectan más mujeres con DMG que requieren tratamiento farmacológico, según un estudio realizado en Finlandia en 2007 que comparó el uso de MCG retrospectiva ( $n=36$ ) por 3 días vs. AMCG ( $n=37$ ).<sup>261</sup>

Según otro estudio, realizado en China en 2014, el uso de MCG en mujeres con DMG se asoció con menor variabilidad glucémica, menor riesgo de preeclampsia y cesárea y menor peso al nacer. Este estudio comparó el uso de MCG retrospectiva e intermitente por 3 días ( $n=150$ ) vs. AMCG ( $n=190$ ).<sup>262</sup> Dos años más tarde, otro estudio realizado en ese mismo país, comparó la MCG retrospectiva por 3 días ( $n=55$ ) vs. AMCG ( $n=62$ ), concluyendo que las mujeres del grupo de MCG tenían menor incremento ponderal durante la gestación pero no encontraron diferencias en el control de la DMG ni en los resultados perinatales.<sup>263</sup>

En 2016, un estudio en Arabia Saudí comparó el uso de MCG-tr ( $n=68$ ) por 3 días vs. AMCG ( $n=62$ ), sin demostrar mejoría en el control glucémico ni en los resultados obstétricos ni perinatales. Este estudio concluyó que la MCG-tr es una herramienta educativa útil en mujeres con DMG.<sup>264</sup>

En 2017, Novodvorsky y otros<sup>265</sup> publicaron su experiencia a través del caso clínico de una mujer de 26 años, con antecedentes de obesidad y DMG, que inició su gestación a los 4 meses de haber sido intervenida de un BPG, fue diagnosticada de DMG y síndrome de dumping e inició MFG de la semana 21 a la 29 para el manejo de las hipoglucemias nocturnas.

En 2018, un estudio realizado en Malasia detectó que la MCG mejoraba la HbA<sub>1c</sub> e incrementaba el TIR sin aumentar los episodios de hipoglucemia grave. Este estudio comparó el uso de MCG retrospectiva por 7 días más AMCG ( $n=25$ ) vs. AMCG sola ( $n=25$ ) a las 28, 32 y 36 semanas de gestación en mujeres con DMG tratada con insulina. No encontró diferencias en los resultados obstétricos ni perinatales.<sup>266</sup>

En 2019, un estudio realizado en EE. UU que comparó el uso de MCG-tr ( $n=11$ ) vs. MCG retrospectiva más AMCG ( $n=12$ ) durante 4 semanas, no encontró diferencias en la GM, en los objetivos de control glucémico ni en los resultados obstétricos ni perinatales.<sup>267</sup>

En ese mismo año, una revisión sistemática que incluyó 29 artículos publicados entre 1998 y 2018, evaluó 25 estudios observacionales prospectivos, 3 ECA y 1 estudio cruzado aleatorizado y concluyó que la MCG era superior a la AMCG en la detección de hipo e hiperglucemias y su uso condujo a más ajustes en el tratamiento, sin embargo, la evidencia fue inconsistente en resultados obstétricos y perinatales.<sup>268</sup>

Recientemente, se ha publicado un metanálisis español que incluyó 6 ECA que compararon la MCG vs. AMGC en mujeres con DMG ( $n=482$ ), concluyendo que las mujeres que utilizan MCG alcanzan niveles más bajos de GM y de HbA<sub>1c</sub>, tienen un menor incremento ponderal durante la gestación y sus RN tienen un menor peso al nacer.<sup>269</sup>

### 1.3.2.3. MCG como parte del tratamiento en mujeres con DMPG

En 2003, un estudio realizado en mujeres gestantes con DM1 demostró que la MCG retrospectiva detectaba excursiones de glucosa alta (192 minutos o 3.2 horas/día) y glucosa baja de madrugada (1-4 horas), inadvertidas con la AMGC.<sup>270</sup> En 2007, otro estudio observacional comparó los datos glucométricos (CGMS GoldMedtronic; MiniMed, Northridge, CA) en gestantes con DM1 ( $n=40$ ) y DM2 ( $n=17$ ) durante 7 días en cada trimestre. En este estudio las participantes con DM2 permanecieron un mayor porcentaje del tiempo (58-66-75%) entre 70-140 mg/dL (3.9-7.8 mmol/L) comparado con las mujeres gestantes con DM1 (43-49-56%).<sup>271</sup>

En 2008, un ECA británico, realizado en mujeres gestantes con DM1 ( $n=46$ ) y DM2 ( $n=25$ ), comparó el uso de AMCG más el uso del sensor Gold Medtronic-MiniMed<sup>®</sup> durante 5-7 días cada 4 a 6 semanas entre las semanas 8 y 32 de gestación vs. la AMGC sola, que consistía en al menos 7 determinaciones diarias de GC pre y postprandiales (60 y 120 minutos después de las comidas). Este estudio demostró disminución tanto de la HbA<sub>1c</sub> (5.6% vs. 6.4%) a las 32-36 semanas como de la frecuencia de RNGEG (35% vs. 60%) con el uso de la MCG.<sup>272</sup>

En 2013, un ECA danés, realizado en mujeres gestantes con DM1 ( $n=123$ ) y DM2 ( $n=31$ ), comparó el uso de AMCG más el uso del sensor Guardian RT-CGM System<sup>®</sup> durante 6 días en las semanas 8, 12, 21, 27 y 33 de gestación vs. la AMGC que consistía en 7 determinaciones diarias de GC pre y postprandiales (90 minutos después de las comidas) y antes de dormir. El control glucémico fue similar en ambos grupos y no se encontró mejoría en la frecuencia de RNGEG (45 vs. 35%).<sup>273</sup> En este estudio, 64% de las participantes utilizó la MCG-tr por protocolo, sin embargo, sólo el 7% utilizó el sensor al menos el 60% del tiempo estipulado por lo que en las recién publicadas guías *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* manifiestan que la calidad de esta evidencia se rebajó en la escala *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)*.<sup>274</sup>

En 2014, una revisión sistemática Cochrane que incluyó 9 ECA ( $n=506$ ) realizados entre 1983 y 2013, no encontró suficiente evidencia científica para concluir que la MCG era superior a la AMGC en mujeres embarazadas con DM1 ( $n=436$ ) y DM2 ( $n=70$ ).<sup>275</sup>

En 2017, una nueva revisión sistemática Cochrane, que incluyó sólo 1 ECA más ( $n=538$ ), concluyó que, los resultados de los estudios sobre la eficacia de la MCG en mujeres embarazadas con DMPG (DM1  $n=468$  y DM2  $n=70$ ) carecían de solidez y eran contradictorios, por lo que era necesario disponer de estudios de calidad para poder recomendar ampliamente su utilización.<sup>276</sup>

#### 1.3.2.3.1. Estudio CONCEPTT

CONCEPTT (CONTinuous GluCosE Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes in Trial) es un estudio que comparó el tratamiento estándar con la adición del uso continuado de MCG-tr en 2 ECA paralelos, multicéntricos y aleatorizados en el que participaron 325 mujeres con DM1, de las cuales 215 eran gestantes y las otras 110 estaban planificando su gestación, en 31 centros localizados en Canadá, el Reino Unido, EE. UU, Italia, Irlanda y España entre 2013 y 2016. Se incluyeron mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 40 años, tratadas con múltiples dosis de insulina (MDI) o ISCI durante  $\geq 1$  año y con un tratamiento estable durante  $\geq 4$  semanas. Otros criterios de inclusión adicionales fueron: edad gestacional  $<13$  semanas + 6 días, feto único y vivo y HbA<sub>1c</sub> entre 6.5 y 10% en el grupo gestante y entre 7 y 10% en el grupo pregestante. Se excluyeron las mujeres con DM2, DMG, usuarias habituales de MCG en los 3 meses previos, con ERC o con anomalías fetales potencialmente letales.<sup>277</sup>

Las participantes de la rama MCG-tr, utilizaron Medtronic MiniMed Guardian<sup>®</sup>, Medtronic MiniMed Paradigm<sup>®</sup> VeoTM o Medtronic MiniMed<sup>®</sup> 640G system según el tratamiento de cada participante. En general, el uso del sensor fue alto, llegando a 70% en el grupo de gestantes y 77% en el grupo que estaba planificando su gestación. La MCG-tr logró disminuir los niveles de HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta las 34 semanas (0.19%), incrementar el TIR (63-140 mg/dL [3.5-7.8 mmol/L]) a las 34 semanas (68 vs. 61%) y mejorar los resultados neonatales (RNGEG [53 vs. 69%], hipoglucemia neonatal grave [15 vs. 28%],



ingresos en UCIN [27 vs. 43%] y estancia hospitalaria neonatal [3.1 vs. 4 días]).<sup>278</sup> Además, las mujeres del grupo con MCG-tr obtuvieron una mayor puntuación en el cuestionario *Blood Glucose Monitoring System Rating Questionnaire* (BGMSRQ) total y en la subescala de comportamiento del cuestionario *Hypoglycaemia Fear Survey* (HFS).

En 2020, en un análisis secundario del estudio CONCEPTT, las mujeres del grupo de MCG-tr vs. grupo control tenían GI inferiores durante 7 horas al día. Las usuarias de ISCI vs. las tratadas con MDI tenían GI superiores durante 12 horas al día a las 24 semanas. Las mujeres con RNGEG vs. neonatos con peso inferior al percentil 90 según el programa GROW, tenían GI superiores durante 4.5 horas al día en primer trimestre, 16 horas al día a las 24 semanas y 14 horas al día a las 34 semanas.<sup>279</sup>

#### 1.3.2.3.2. Evidencia después del CONCEPTT

La actualización de 2019 de la revisión sistemática Cochrane sobre monitorización de glucosa en mujeres gestantes con DMPG y su impacto en resultados maternos y neonatales, incluyó un total de 12 ECA ( $n=944$ ),<sup>191,271,278,280-288</sup> realizados en Europa, EE. UU y Canadá y publicados entre 1980 y 2018; concluyó que la MCG puede reducir los trastornos hipertensivos del embarazo y la hipoglucemia neonatal en mujeres con DMPG comparado con la AMGC.<sup>289</sup>

La novedad en esta revisión fue la incorporación de 2 estudios ( $n=406$ ), CONCEPTT y GlucoMOMS,<sup>280</sup> un estudio realizado en 22 centros en los Países Bajos y en 1 centro en Bélgica, entre 2011 y 2015 y que incluyó mujeres embarazadas con DM1 ( $n=109$ ), DM2 ( $n=82$ ) y DMG ( $n=109$ ), comparando el uso de MCG retrospectiva (iPro2<sup>TM</sup>) e intermitente durante 5-7 días cada 6 semanas ( $n=147$ ) con el uso de la AMGC 4-8 veces/día ( $n=153$ ). Este estudio no encontró diferencias en la HbA<sub>1c</sub> a lo largo de la gestación, ni en la incidencia de macrosomía (31 vs. 28.4%) ni de hipoglucemia neonatal (60 vs. 58%), pero sí encontró diferencias en hipertensión inducida por el embarazo (19 vs. 27%), preeclampsia (5 vs. 17%) y síndrome de HELLP (0 vs. 4%) principalmente en las mujeres con DM1. En el estudio CONCEPTT se había analizado la variable compuesta trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo y empeoramiento de la hipertensión

crónica) sin encontrar diferencias significativas (18 vs. 28%). En esta revisión sistemática Cochrane, CONCEPTT fue considerado como el estudio que más contribuyó en número de mujeres con DM1 incluidas ( $n=215$ ) y como uno de los 3 ECA con más bajo riesgo de sesgos junto a los estudios de Murphy y otros<sup>272</sup> y de Secher y otros.<sup>273</sup>

Según la guía NICE de 2020<sup>274</sup> con el uso de MCG hay un mayor número de mujeres que alcanzan los objetivos de control glucémico y una menor probabilidad de cesárea, hipoglucemia neonatal, ingresos en UCIN y una menor estancia hospitalaria en UCIN comparado con la AMGC.

#### *1.3.2.3.2.1. Sistemas de asa cerrada*

En un paso adicional, en 2018, se publicó un ECA aleatorizado y de diseño cruzado en el que participaron mujeres embarazadas con DM1 ( $n=16$ ) reclutadas en 3 centros del Reino Unido. Este estudio evaluó en 2 períodos, la seguridad, eficacia y viabilidad a largo plazo del uso del sistema de asa cerrada durante 24 horas en el grupo de intervención frente al sistema SAP. En el grupo de asa cerrada se observaron menos episodios de glucosa materna  $<50$  mg/dL (8 vs. 12.5) y menor tiempo por debajo del rango (TBR)  $<63$  mg/dL (1.6% vs. 2.7%) y no se encontraron diferencias en TIR, GM ni HbA<sub>1c</sub>.<sup>290</sup>

El estudio piloto PICLS es un ECA que se está desarrollando en 2 centros en EE. UU desde 2019, en mujeres embarazadas con DM1 ( $n=47$ ), aleatorizadas al sistema de asa cerrada (intervención) o a la terapia SAP (control) desde el segundo trimestre de gestación hasta las 4-6 semanas postparto. Las principales variables resultado a evaluar serán el número de episodios de hipoglucemia grave, el tiempo por debajo de 54 mg/dL, TIR/TAR/TBR y temor a hipoglucemia medido a través del cuestionario HFS.<sup>291</sup>

El estudio CRISTAL es un ECA que se está desarrollando en Bélgica desde 2021, en mujeres embarazadas con DM1 ( $n=92$ ), aleatorizadas al sistema de asa cerrada (intervención) o tratamiento convencional con ISCI sin asa cerrada o MDI (control). La principal variable resultado a evaluar será el TIR desde la semana 14 hasta la semana 36 de gestación.<sup>292</sup>

#### 1.3.2.3.2.2. Otros sistemas de MCG

En relación al sistema de MFG, en 2018 Scott y otros<sup>293</sup> publicaron un estudio observacional prospectivo en el que participaron mujeres gestantes con DM1 ( $n=24$ ), DM2 ( $n=11$ ) y DMG ( $n=39$ ), en 13 centros de Austria y el Reino Unido, en las que observaron una adecuada fiabilidad clínica entre GI y GC comparable a la observada en población no gestante. La precisión fue evaluada a través del *Consensus Error Grid* (88.1% en zona A y 99.8% en zona A y B) y del *Clarke Error Grid* (83.6% en zona A y 99.1% en zona A y B). No se dispone de ECA que demuestren el beneficio de su utilización.

En 2019, Kristensen y otros<sup>294</sup> publicaron un estudio de cohortes, realizado en mujeres embarazadas con DM1 ( $n=186$ ) en Suecia, en el que se comparó el uso de Dexcom G4<sup>®</sup> ( $n=92$ ) con el uso de Freestyle Libre; Abbott ( $n=94$ ), habiéndose decidido el sistema de monitorización de acuerdo con las preferencias de las participantes y sus profesionales sanitarios. A pesar de que no encontraron diferencias en los resultados perinatales entre ambos grupos, identificaron que un menor TIR y niveles más altos de GM y DE se asociaron con mayor riesgo de RNGEG y una variable compuesta de resultados adversos neonatales que incluía  $\geq 1$  macrosomía, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal o ingreso en UCIN.

En 2020, Castorino y otros<sup>295</sup> publicaron la validación en gestación de Dexcom G6<sup>®</sup>, en un estudio observacional realizado en mujeres gestantes con DM1 ( $n=20$ ), DM2 ( $n=3$ ) y DMG ( $n=9$ ) llevado a cabo en 3 centros en EE. UU en 2019, Dexcom G6<sup>®</sup> fue seguro (sin eventos adversos relacionados con el dispositivo) y preciso (*Mean Absolute Relative Difference* [MARD] = 10.3%, %20/20 = 92.5%) en segundo y tercer trimestre de gestación comparado con la AMGC. Cabe destacar, que el sistema Dexcom G6<sup>®</sup> está aprobado en gestación en Europa y el Reino Unido desde marzo 2020. Asimismo, aunque hay estudios observacionales sobre la utilización de monitorización Dexcom en gestación,<sup>296</sup> no se dispone de ECA que demuestren el beneficio de su uso.

En 2021, Nørgaard y otros<sup>297</sup> publicaron un estudio observacional prospectivo en mujeres gestantes con DM1 ( $n=20$ ) realizado en Dinamarca, en el que compararon el uso simultáneo de MFG (Freestyle Libre; Abbott) con MCG-rt (Envision<sup>™</sup> Pro; Medtronic) durante 7 días

en el primer trimestre, encontrando diferencias significativas en el TBR (6.5% vs. 0%) y en el TIR (55.4% vs. 68.8%) durante el período nocturno.

La guía *NICE* de 2020 concluye que la MFG está asociada con costos más bajos y *Quality-Adjusted Life Year* (QALYs) más altos comparado con la AMGC y la MCG. Con MFG, las probabilidades de cesárea e ingreso en UCIN tendrían que ser más del doble que las encontradas en el estudio de MCG para que este supusiera un mejor uso de los recursos del *National Health Service* (NHS). Sin embargo, dado que la evidencia sobre la efectividad del sistema de MFG procede de un estudio observacional,<sup>294</sup> no se pueden sacar conclusiones firmes sobre sus beneficios y el comité *NICE* recomienda ofrecer MCG a todas las mujeres con DM1 para alcanzar sus objetivos de control glucémico y mejorar los resultados perinatales. Sí se acepta que se ofrezca MFG en mujeres que expresen su preferencia por este sistema o que sean incapaces de utilizar la MCG.<sup>274</sup>

## 1.4. OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO

### 1.4.1. *Objetivos de GC*

Los objetivos de GC para mujeres con DMG recomendados en el *Practice Bulletin* del *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* de 2018<sup>298</sup> y en *Standards of Medical Care in Diabetes* de la *ADA* de 2021<sup>299</sup> son: en ayunas o preprandial <95 mg/dL (<5.3 mmol/L), 1 hora postprandial <140 mg/dL (<7.8 mmol/L) y 2 horas postprandial <120 mg/dL (<6.7 mmol/L).

Los objetivos de GC para mujeres con DMPG recomendados en *Standards of Medical Care in Diabetes* de la *ADA* de 2021<sup>299</sup> son: en ayunas 70-95 mg/dL (3.9-5.3 mmol/L), 1 hora postprandial 110-140 mg/dL (6.1-7.8 mmol/L) y 2 horas postprandial 100-120 mg/dL (5.6-6.7 mmol/L). Según el último consenso *ADA/EASD* de 2021<sup>300,301</sup> son: en ayunas y preprandial <95 mg/dL (5.3 mmol/L), 1 hora postprandial <140 mg/dL (7.8 mmol/L) y 2 horas postprandial <120 mg/dL (6.7 mmol/L).

**Tabla 1. Guías internacionales para el control glucémico con AMGC durante la gestación en mujeres con DMPG (adaptado de Abell y otros)<sup>302</sup>**

Guía	<i>International Diabetes Federation (2017)</i> <sup>303</sup>	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (2018)</i> <sup>304</sup>	<i>Canadian Diabetes Association (2018)</i> <sup>305</sup>	<i>US Endocrine Society (2018)</i> <sup>306,307</sup>	<i>National Institute for Health and Care Excellence (2020)</i> <sup>274</sup>	<i>Australasian Diabetes in Pregnancy Society (2020)</i> <sup>308</sup>	<i>American Diabetes Association (2021)</i> <sup>309</sup>
<b>Objetivo de GC</b>	Puntos de acción: En ayunas >5.5 mmol/L (72.1 mg/dL) 1h ≥ 8.0 mmol/L (144.1 mg/dL) 2h ≥ 7.0 mmol/L (126.1 mg/dL)	En ayunas ≤5.3 mmol/L (95.5 mg/dL) Preprandial ≤5.6 mmol/L (100.9 mg/dL) 1h PP ≤7.8 mmol/L (140.5 mg/dL) 2h PP ≤6.7 mmol/L (120.7 mg/dL) Madrugada no ≤3.3 mmol/L (59.5 mg/dL)	En ayunas <5.3 mmol/L (95.5 mg/dL) 1h PP <7.8 mmol/L (140.5 mg/dL) 2h PP <6.7 mmol/L (120.7 mg/dL)	Preprandial <5.3 mmol/L (95.5 mg/dL) o <5 mmol/L (90.1 mg/dL) si es seguro 1h PP ≤7.8 mmol/L (140.5 mg/dL) 2h PP ≤6.7 mmol/L (120.7 mg/dL)	En ayunas <5.3 mmol/L (95.5 mg/dL) 1h PP <7.8 mmol/L (140.5 mg/dL) 2h PP <6.4 mmol/L (115.3 mg/dL)	En ayunas 4.0-5.5 mmol/L (72.1 mg/dL) 1h PP <8.0 mmol/L (144.1 mg/dL) 2h PP <7.0 mmol/L (126.1 mg/dL)	En ayunas y antes de las comidas <5.3 mmol/L (95 mg/dL), 1h PP 7.8 mmol/L (140 mg/dL), 2h PP 6.7 mmol/L (120 mg/dL)

AMGC: automonitorización de glucemia capilar, DMPG: diabetes mellitus pregestacional, GC: glucemia capilar, N/D: no disponible,

PP: postprandial.

#### 1.4.2. Objetivos de HbA<sub>1c</sub>

Desde el 2016,<sup>310,110</sup> los objetivos de HbA<sub>1c</sub> en mujeres con DMPG antes y durante la gestación recomendados en *Standards of Medical Care in Diabetes* de la ADA son <6.5% (<48 mmol/mol) en el período pregestacional y en el primer trimestre y <6.0% (<42 mmol/mol) en el segundo y tercer trimestre.<sup>111,192,311</sup>

**Tabla 2. Guías internacionales para el control glucémico con HbA<sub>1c</sub> antes y durante la gestación en mujeres con DMPG (adaptado de Abell y otros)<sup>302</sup>**

Guía	<i>International Diabetes Federation (2017)</i> <sup>303</sup>	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (2018)</i> <sup>304</sup>	<i>Canadian Diabetes Association (2018)</i> <sup>305</sup>	<i>US Endocrine Society (2018)</i> <sup>306,307</sup>	<i>National Institute for Health and Care Excellence (2020)</i> <sup>274</sup>	<i>Australasian Diabetes in Pregnancy Society (2020)</i> <sup>308</sup>	<i>American Diabetes Association (2021)</i> <sup>309</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> pregestación</b>	<6.5% o 7% si insulina	N/D	≤7% (o ≤6.5% si es alcanzable de forma segura)	Lo más cercano posible a lo normal sin hipoglucemia	< 6.5%	<7% o lo más cercano posible al rango de referencia	<6.5% si es alcanzable sin hipoglucemias
<b>HbA<sub>1c</sub> en embarazo</b>	Tan arriba o tan abajo como se pueda lograr con seguridad	No mayor de 6%	≤6.5% (o ≤6.1% si fuese posible)	<7% (idealmente <6.5%)	El riesgo aumenta si > 6.5%	Dentro del rango de referencia	<6% si es alcanzable sin hipoglucemias
<b>Frecuencia de medición en embarazo</b>	Cada 4-8 semanas	En cada trimestre	N/D	N/D	En cada trimestre	Cada 4-8 semanas	Es posible que sea necesario controlarla con más frecuencia de lo habitual (por ejemplo, mensualmente)

DMPG: diabetes mellitus pregestacional, HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada, N/D: no disponible.

### 1.4.3. Objetivos de MCG

En 2019, se publicó el documento *Recommendations from the International Consensus on Time in Range* para la interpretación de los datos de MCG en personas con DM.<sup>113</sup> Los objetivos de MCG recomendados en mujeres gestantes con DM1 son: TIR entre 63 y 140 mg/dL (3.5-7.8 mmol/L) >70% (16 horas, 48 minutos), TAR por encima de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) <25% (6 horas) y TBR por debajo de 63 mg/dL (3.5 mmol/L) <4% (1 hora). Estos objetivos estaban basados en datos procedentes del estudio CONCEPTT y del estudio de cohortes sueco antes mencionado.<sup>294</sup> En ambos estudios un mayor TIR estaba asociado con menor riesgo de RNGEG y cada incremento del 5% en el TIR se asociaba con beneficios en resultados neonatales.<sup>312</sup> Debido a la escasa evidencia,<sup>271</sup> los objetivos de TIR, TAR y TBR en mujeres gestantes con DM2 y DMG no se especificaron en este consenso internacional.

Antes de la realización del segundo estudio incluido en esta tesis doctoral, se desconocía la concordancia entre el cumplimiento de los objetivos de MCG propuestos en el consenso internacional con los objetivos de HbA<sub>1c</sub> y su respectiva asociación con los resultados perinatales en mujeres embarazadas con DM1. Asimismo, la evidencia sobre la asociación entre los biomarcadores glucémicos no tradicionales y los parámetros de MCG en esta población era limitada.<sup>169</sup>

El *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* (Barcelona, España) fue designado para liderar 2 análisis secundarios del estudio CONCEPTT y un subestudio del ensayo DALI con la finalidad de abordar temas relacionados con MCG en mujeres gestantes con DM1 y con riesgo de DMG respectivamente.

## **2. HIPÓTESIS**

- Utilizar la MCG-tr puede mejorar el control glucémico y los resultados perinatales en pacientes con DM1.
- La vitamina D y las modificaciones en el estilo de vida pueden tener un efecto preventivo en desarrollo futuro de DMG.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. PRINCIPAL**

- Comparar la capacidad de los indicadores glucométricos obtenidos de la MCG y de los biomarcadores de laboratorio para predecir resultados perinatales.

#### **3.2. SECUNDARIOS**

- Determinar la frecuencia de cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub>.
- Evaluar la asociación entre el cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> con los resultados gestacionales.
- Comparar los indicadores glucométricos obtenidos a partir de la MCG retrospectiva según el grupo de intervención.



## 4. MÉTODOS

### 4.1. METODOLOGÍA

En 3 de los 11 centros del estudio DALI (*Rigshospitalet* en Copenhague-Dinamarca, *University of Medical Sciences* en Poznan-Polonia y *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* en Barcelona-España) se realizó un subestudio de MCG en las participantes aleatorizadas a 4 grupos de estudio (dieta saludable, actividad física, dieta saludable más actividad física combinadas y control) para conocer la repercusión de las diferentes intervenciones en el perfil de GI.

El protocolo del estudio principal fue publicado en 2013 por Jelsma *y otros*.<sup>71</sup> Para el cálculo del tamaño muestral del subestudio de MCG se utilizó un error  $\alpha$  de 0.05 y  $\beta$  de 0.80 asumiendo que la diferencia entre las mujeres gestantes con obesidad y SOG normal era similar a la de las mujeres con DMG como la descrita en el estudio de Yogev *y otros*<sup>227</sup> y que la diferencia entre los grupos de intervención era la mitad (diferencia 9 mg/dL, DE 14 mg/dL) el número de mujeres embarazadas requerido para el subestudio era 39.

Coincidiendo con la SOG, a las 35-37 semanas de gestación se realizó MCG retrospectiva (iPro 2.0 Medtronic, USA) durante 72 horas incluyendo como mínimo 2 días laborales, período en el cual las participantes registraron en un diario el tipo y composición de los alimentos ingeridos, la actividad física realizada, las horas de sueño y el número de cigarrillos fumados, además realizaron 3 determinaciones de GC diarias para calibrar el sensor.

Los datos se descargaron con el software correspondiente (*CareLink iPro website*) y posteriormente los registros de los 3 centros se combinaron, considerándose suficientes para la inclusión en el análisis estadístico las descargas con más de 60% de los datos en el período evaluado una vez transcurridas 4 horas de la SOG.

Las variables analizadas fueron el uso del sensor, la GM, la GM diurna, la GM nocturna, la variabilidad de la glucosa, DE de la glucosa, % glucosa <3.3 mmol/L (59.5 mg/dL), %

glucosa <3.5 mmol/L (63 mg/dL), % glucosa <3.9 mmol/L (70.3 mg/dL), % glucosa >6.7 mmol/L (120.7 mg/dL), % glucosa >7.8 mmol/L (140 mg/dL) y % glucosa >8.9 mmol/L (160 mg/dL).

Las variables se expresaron como %, media + DE, o P50 (P25-P75) de acuerdo con la distribución, se utilizaron pruebas de Ji cuadrado, ANOVA y Kruskal-Wallis ANOVA. La significancia se fijó en  $p < 0.05$  y los análisis se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics para Windows, versión 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU).

## 4.2. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

### 4.2.1. *Artículo 1*

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360.<sup>313</sup>

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360



Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360



Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, Halperin JA, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):681-689. DOI: 10.2337/dc20-2360

4.2.2. *Artículo 2*

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073.<sup>314</sup>

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** Diabetes Technol Ther. 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** Diabetes Technol Ther. 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073



Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R; CONCEPTT Collaborative Group. **Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA<sub>1c</sub> Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes.** *Diabetes Technol Ther.* 2021 May 25. DOI: 10.1089/dia.2021.0073

## **5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**

### **Nuevos biomarcadores de glucemia para predecir resultados perinatales en mujeres con diabetes tipo 1**

De las 225 participantes del estudio CONCEPTT y que dieron a luz a RN vivos, 157 se incluyeron en el análisis secundario de biomarcadores de glucemia. Estas participantes tenían una edad media de 32 años, un IMC de 25.5 kg/m<sup>2</sup> y eran predominantemente europeas o de origen mediterráneo. Cerca del 50% de estas mujeres estaban tratadas con ISCI. Para la mayoría de las características basales, las participantes fueron similares a las mujeres no incluidas en el análisis (*n*=70) aunque tenían menos probabilidades de tener complicaciones de la DM. La frecuencia de resultados gestacionales, preeclampsia (13%), parto pretérmino (40%), RNGEG (62%), hipoglucemia neonatal (27%) e ingreso en UCIN (35%) también fue similar en ambos grupos.

### **Predicción de resultados perinatales en el estudio CONCEPTT a partir de marcadores glucométricos de MCG y biomarcadores de laboratorio**

Los indicadores glucométricos de MCG y los biomarcadores de laboratorio variaron a lo largo de la gestación. Las participantes tenían una HbA<sub>1c</sub> inicial de 6.9% (51 mmol/mol) en el primer trimestre, que disminuyó a 6.3% (46 mmol/mol) a las 24 semanas y aumentó ligeramente a 6.4% (47 mmol/mol) a las 34 semanas de gestación. El correspondiente TIR (63-140 mg/dL [3.5-7.8 mmol/L] fue 52% en el primer trimestre, 50% a las 24-25 semanas y 64% a las 34-35 semanas.

### **Análisis bivariante según biomarcador de glucosa**

#### **Indicadores glucométricos de MCG:**

- **GM:** en el primer trimestre se identificó asociación con parto pretérmino, a las 24 semanas con todos los resultados perinatales analizados y a las 34 semanas con RNGEG e hipoglucemia neonatal.

- **TBR:** no fue un predictor significativo para los resultados perinatales analizados en ninguno de los 3 puntos estudiados.
- **TAR:** en el primer trimestre mostró asociación con parto pretérmino y RNGEG, a las 24 semanas con todos los resultados perinatales analizados y a las 34 semanas con parto pretérmino, RNGEG e hipoglucemia neonatal.
- **TIR:** en el primer trimestre se asoció con parto pretérmino, RNGEG, hipoglucemia neonatal e ingreso en UCIN, a las 24 semanas con todos los resultados perinatales analizados y a las 34 semanas con RNGEG e hipoglucemia neonatal.
- **DE:** en el primer trimestre mostró asociación con RNGEG, a las 24 semanas con preeclampsia, RNGEG e ingreso en UCIN y a las 34 semanas con RNGEG.
- **Coefficiente de variación (CV):** no fue un predictor significativo para los resultados perinatales analizados en ninguno de los 3 puntos estudiados.

#### **Biomarcadores de laboratorio:**

- **HbA<sub>1c</sub>:** se observó asociación con RNGEG en los 3 puntos estudiados y con parto pretérmino, hipoglucemia neonatal e ingreso en UCIN a las 24 y 34 semanas.
- **Fructosamina:** se identificó asociación con RNGEG en el primer y segundo trimestres, con hipoglucemia neonatal a las 24 semanas y con preeclampsia a las 34 semanas.
- **Albúmina glicada:** mostró asociación consistente con RNGEG en el primer y tercer trimestres y con preeclampsia a las 24 semanas.
- **1,5-AG:** se asoció con RNGEG en los 3 puntos estudiados, con parto pretérmino en el primer trimestre, con hipoglucemia neonatal a las 24 semanas y con preeclampsia a las 34 semanas.
- **pGCD59:** mostró asociación con hipoglucemia neonatal en los 3 puntos estudiados, con preeclampsia, parto pretérmino e ingreso en UCIN a las 24 semanas y con RNGEG a las 34 semanas.

#### **Según curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)**

Se utilizaron curvas ROC para comparar la capacidad de los biomarcadores de laboratorio con los indicadores glucométricos de MCG para predecir los resultados perinatales.

- **Preeclampsia:** el predictor más fuerte fue la GM en el primer trimestre (área debajo de la curva ROC [AUROC] 0.65) y a las 24 semanas (AUROC 0.72) y la fructosamina a las 34 semanas (AUROC 0.76).
- **Parto pretérmino:** la GM y el TAR fueron igualmente predictivos en el primer trimestre (AUROC 0.61 para ambos), mientras que, a las 24 semanas, la GM, el TAR y el pGCD59 fueron igualmente predictores (AUROC 0.64). La HbA<sub>1c</sub> fue el predictor más fuerte de parto pretérmino a las 34 semanas (AUROC 0.65).
- **RNGEG:** el 1,5-AG y el TIR fueron los predictores más fuertes en el primer trimestre (AUROC 0.64 para ambos); el TIR, la fructosamina y la HbA<sub>1c</sub> a las 24 semanas (AUROC 0.64 para cada uno); y el TAR a las 34 semanas (AUROC 0.67).
- **Hipoglucemia neonatal:** los predictores más fuertes fueron el pGCD59 en el primer trimestre y a las 24 semanas (AUROC 0.61 y 0.72 respectivamente) y la HbA<sub>1c</sub> a las 34 semanas (AUROC 0.68).
- **Ingreso en UCIN:** no hubo predictor significativo para el ingreso en UCIN en el primer trimestre, el pGCD59 fue el predictor más fuerte a las 24 semanas (AUROC 0.73) y la HbA<sub>1c</sub> a las 34 semanas de gestación (AUROC 0.66).

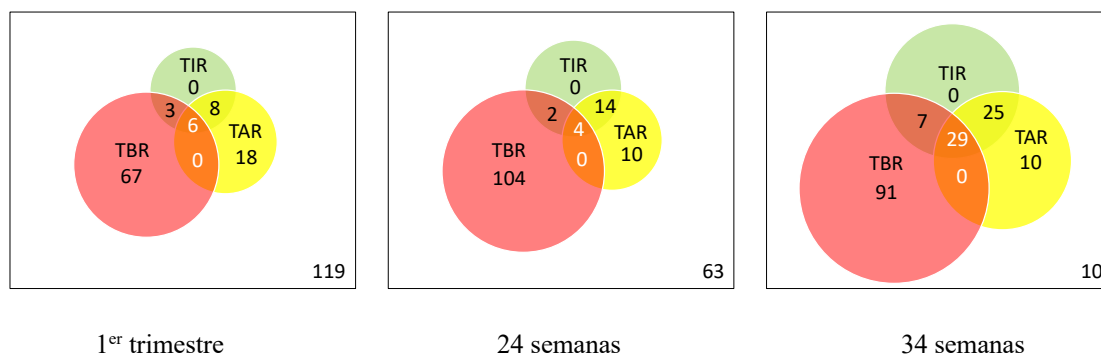
### **Objetivos de monitorización continua de glucosa tiempo en rango y HbA<sub>1c</sub> en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1**

La población de estudio potencial del análisis secundario del estudio CONCEPTT fue de 249 mujeres, 215 del ECA de embarazo y 34 del ECA de mujeres que estaban planificando su gestación y quedaron embarazadas durante el estudio. El número de mujeres incluidas, con datos de laboratorio y MCG y con RN vivos de  $\geq 20$  semanas de edad gestacional fue 204, 196 y 171 en cada trimestre respectivamente. Las características basales de las mujeres incluidas fueron: edad media de 31.5 años, IMC de 25.8 kg/m<sup>2</sup>, duración de la DM1 16.8 años, edad gestacional 10.2 semanas y HbA<sub>1c</sub> 6.9% (52 mmol/mol). Los resultados perinatales fueron los siguientes: 13.1% preeclampsia, 67% cesárea, 40.3% parto pretérmino, 61.3% RNGEG, 24.5% hipoglucemia neonatal y 37.3% ingreso en UCIN.

## Cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> en el estudio CONCEPTT

Globalmente, la tasa de logro de los objetivos de MCG aumentó a lo largo de la gestación. A las 34 semanas el porcentaje de mujeres que alcanzó los objetivos del TIR, TAR y TBR fue mayor en el grupo de MCG-tr que en el grupo control. El porcentaje de mujeres que no cumplió con ninguno de los objetivos fue del 53.8% al inicio del estudio, del 32% a las 24 semanas y del 5.8% a las 34 semanas. El logro simultáneo de los 3 objetivos de MCG fue del 2.7%, 2% y 17% respectivamente.

**Figura 1. Cumplimiento de los objetivos de MCG**



TAR: tiempo por encima del rango, del inglés *Time Above Range*. TIR: tiempo en rango, del inglés *Time In Range*. TBR: tiempo por debajo del rango, del inglés *Time Below Range*.

Los indicadores glucométricos de MCG de acuerdo con el logro del objetivo de HbA<sub>1c</sub> en los 3 puntos fueron para la HbA<sub>1c</sub> <6.5%: TIR 60/57/69.3%, TAR 31/37.3/25.3% y TBR 7/5/4% y para la HbA<sub>1c</sub> <6% TIR 67.3/61.4/71.9%, TAR 16/32/22.6% y TBR 7/5.2/4.2%.

El porcentaje de mujeres con la HbA<sub>1c</sub> <6.5% (48 mmol/mol) y <6.0% (42 mmol/mol) aumentó durante el embarazo, pero la proporción de las que alcanzaron los objetivos específicos del período no cambió. Los grupos de MCG-tr y de control difirieron a las 34 semanas en la frecuencia del logro del objetivo de HbA<sub>1c</sub> (31 vs. 17%) debido a un aumento no significativo en el grupo de MCG-tr y una disminución no significativa en el grupo control.

## Asociación entre el cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> con los resultados gestacionales en el estudio CONCEPTT

### Objetivos de MCG

- **TBR <3.5 mmol/L (<63 mg/dL) <4%:** el logro de este objetivo a las 24 semanas se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal e ingreso en UCIN. No se asoció con ningún resultado perinatal analizado ni en el primer trimestre ni a las 34 semanas.
- **TIR 3.5-7.8 mmol/L (63-140 mg/dL) >70%:** alcanzar este objetivo a las 34 semanas se asoció con un menor riesgo de parto pretérmino. No se asoció con ningún resultado perinatal analizado ni en el primer trimestre ni a las 24 semanas.
- **TAR >7.8 mmol/L (>140 mg/dL) <25%:** lograr este objetivo a las 24 y 34 semanas se asoció con un menor riesgo de RNGEG y a las 34 semanas con menor riesgo de parto pretérmino. No se asoció con ningún resultado perinatal analizado en el primer trimestre.

### Objetivos de HbA<sub>1c</sub> específicos de cada trimestre

- **HbA<sub>1c</sub> <6.5% (48 mmol/mol):** el logro de este objetivo en el primer trimestre se asoció con un menor riesgo de RNGEG.
- **HbA<sub>1c</sub> <6% (42 mmol/mol):** alcanzar este objetivo a las 24 semanas se asoció con un menor riesgo de parto pretérmino, RNGEG, hipoglucemia neonatal e ingreso en UCIN. Lograr este objetivo a las 34 semanas se asoció con un menor riesgo de parto pretérmino, RNGEG e hipoglucemia neonatal.

Después de ajustar por variables clínicas como la edad, el IMC, la duración de la DM1, la etnia, la paridad, el centro, el grupo de aleatorización, la planificación del embarazo y el hábito tabáquico, alcanzar el objetivo de TBR en el primer trimestre se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia y a las 24 semanas con un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal. Para la HbA<sub>1c</sub>, alcanzar el objetivo específico del primer trimestre se asoció con un riesgo reducido de RNGEG, alcanzarlo a las 24 semanas con un riesgo reducido de parto pretérmino e hipoglucemia neonatal y lograrlo a las 34 semanas con un menor riesgo de parto pretérmino.

## Estudio DALI de modificación de estilo de vida en gestantes con IMC $\geq 29$ kg/m<sup>2</sup>. Subestudio de monitorización continua de glucosa

Las gestantes incluidas en el subestudio de MCG tenían una edad media de 32.8 años y un IMC pregestación de 32.9 kg/m<sup>2</sup>, 24% tenía antecedentes familiares de DM, la mayoría tenía un alto nivel educativo (55.6%) y vivía en pareja (95.2%), 11% tenía historia de hipertensión arterial crónica y 67% de embarazos previos, pero sin antecedentes de DMG. Todas las participantes tenían una SOG normal al inicio del estudio, de acuerdo con los criterios IADPSG (ver tabla 3). Las gestantes de este subestudio ( $n=61$ ) eran similares al resto de candidatas potenciales ( $n=137$ ) en términos de situación laboral activa (85.7 vs. 75.5%), antecedente de intolerancia a la glucosa previa (1.6 vs. 2.7%), malformaciones congénitas (1.6 vs. 2.4%) y macrosomía previa (9.5 vs. 11.2%); únicamente difirieron en el % de origen europeo (73 vs. 89%) y antecedente de abortos (0 vs. 7.3%).

**Tabla 3. Características basales de las mujeres incluidas en el estudio DALI-MCG.**  
%, media + DE, o P50 (P25-P75)

Variable	Grupo 1 (DS)	Grupo 2 (AF)	Grupo 3 (DS + AF)	Grupo 4 (control)	Total	<i>p</i>
<b>n</b>	15	12	18	16	61	
Familiar de primer grado con DM (%)	12.5	25	21.1	37.5	23.8	0.412
Edad materna (años)	32.9 ± 5.88	33.1 ± 3.69	32.1 ± 4.99	33.4 ± 7.09	32.8 ± 5.52	0.942
Origen europeo (%)	75	66.7	73.7	75	73	0.957
Educación superior (%)	62.5	58.3	52.6	50	55.6	0.893
Situación laboral activa (%)	100	83.3	73.7	87.5	85.7	0.171
Estado civil: -Con pareja (%)	93.8	100	100	87.5	95.2	0.291
HTA crónica (%)	12.5	16.7	15.8	0	11.1	0.419
Intolerancia a la glucosa previa (%)	6.2	0	0	0	1.6	0.404
Embarazos previos (%)	75	83.3	52.6	62.5	66.7	0.283
DMG previa (%)	0	0	0	0	0	ns
Abortos previos (%)	0	0	0	0	0	ns
Malformaciones congénitas previas (%)	6.2	0	0	0	1.6	0.394
Macrosomía previa (%)	6.2	8.3	21.1	0	9.5	0.184
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	32.5 (31.3-34.4)	31.7 (30.2-32.9)	32 (29.7-34)	32.7 (30.8-33.7)	32.9 (30.7-35.7)	0.188
Glucemia 0h (mmol/L)	4.92 ± 0.35	4.83 ± 0.39	4.86 ± 0.24	5.06 ± 0.19	4.92 ± 0.30	0.223
Glucemia 1h (mmol/L)	6.94 ± 1.80	6.90 ± 1.75	7.00 ± 1.15	7.45 ± 1.59	7.08 ± 1.54	0.81
Glucemia 2h (mmol/L)	6.21 ± 1.12	6.54 ± 1.76	6.22 ± 0.90	6.46 ± 0.81	6.34 ± 1.13	0.89

AF: actividad física, DS: dieta saludable, DM: diabetes mellitus, DMG: diabetes mellitus gestacional, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, ns: no significativo.



## Indicadores glucométricos obtenidos a partir de la MCG retrospectiva en las mujeres embarazadas participantes en el estudio DALI según el grupo de intervención

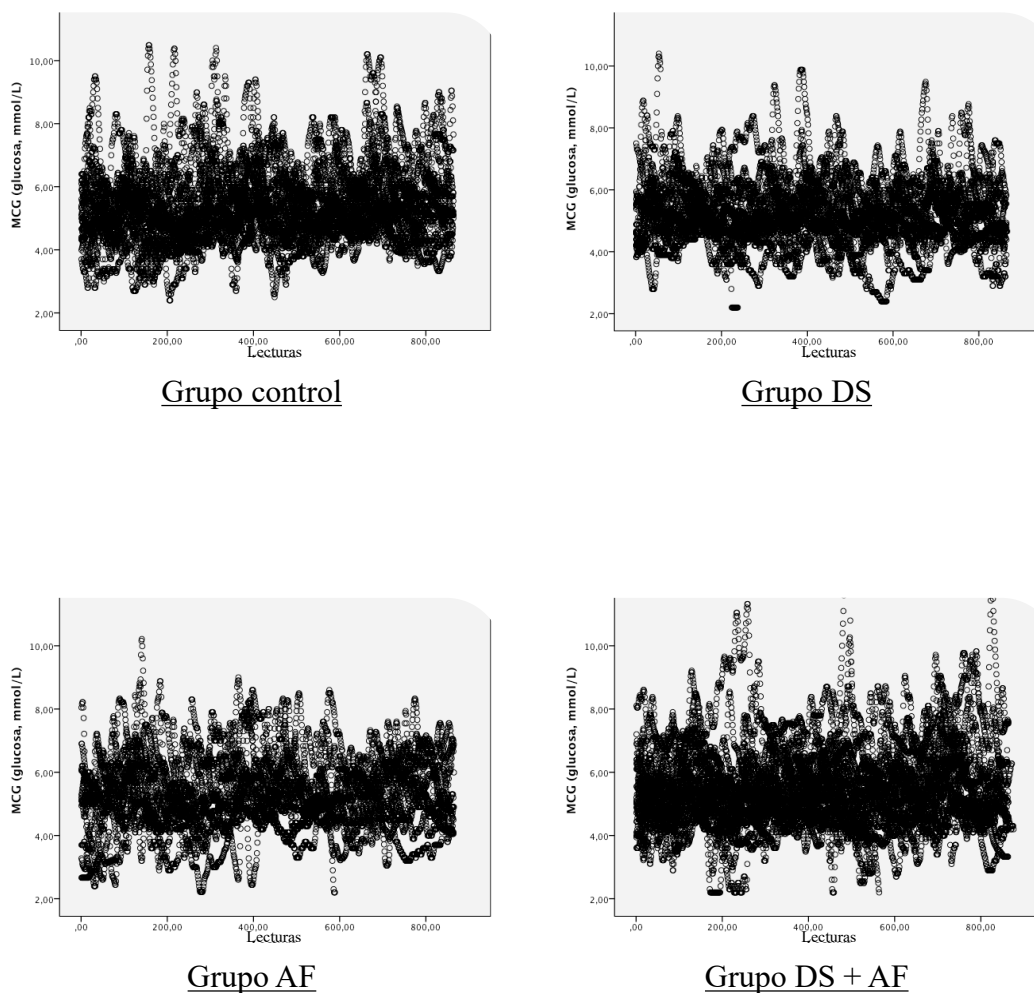
Aunque se pueden intuir algunas diferencias, a las 35-37 semanas de gestación, ni el uso del sensor ni ninguna de las 11 variables glucométricas obtenidas a partir de MCG retrospectiva presentó diferencias significativas según el grupo de intervención. Los datos se presentan en la tabla 4 y en la figura 2.

**Tabla 4. Parámetros de MCG en las mujeres embarazadas participantes en el estudio DALI según el grupo de intervención. %, media + DE, mediana y rango intercuartil**

Variable	Grupo 1 (DS)	Grupo 2 (AF)	Grupo 3 (DS + AF)	Grupo 4 (control)	p
% Uso del sensor	100 (99.7, 100)	100 (99.9, 100)	99.8 (95.6, 100)	100 (98.5, 100)	0.440
GM (mmol/L)	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.4	5.5 ± 0.4	5.4 ± 0.4	0.833
GM diurna (mmol/L)	5.2 (5.0, 5.8)	5.5 (5.2, 5.8)	5.4 (5.2, 5.9)	5.4 (5.2, 5.8)	0.606
GM nocturna (mmol/L)	5.1 (4.9, 5.6)	5.1 (4.4, 5.6)	5.1 (4.7, 5.8)	5.1 (4.7, 5.3)	0.928
Variabilidad de la glucosa, BGRI (unidades arbitrarias)	2.0 (1.3, 3.3)	2.4 (1.7, 4.0)	2.3 (1.2, 2.9)	2.4 (1.6, 3.2)	0.883
Estabilidad de la glucosa, DERO (mg/dl/min)	0.024 (0.020, 0.028)	0.024 (0.021, 0.030)	0.027 (0.023, 0.030)	0.027 (0.022, 0.037)	0.474
% Glucosa <3.3 mmol/L (59.5 mg/dL)	0 (0, 0.6)	3.2 (0, 6.5)	0 (0, 1.9)	0.1 (0, 2.3)	0.230
% Glucosa <3.5 mmol/L (63 mg/dL)	0 (0, 2.4)	4.9 (0.1, 9.4)	0.3 (0, 2.8)	1.7 (0, 4.1)	0.257
% Glucosa <3.9 mmol/L (70.3 mg/dL)	0.3 (0, 10.1)	7.6 (0.8, 12.3)	2.1 (0, 6.8)	3.6 (1.0, 10.6)	0.438
% Glucosa >6.7 mmol/L (120.7 mg/dL)	2.0 (1.0, 6.6)	10.6 (3.8, 16.2)	8.3 (3.4, 19.6)	6.4 (2.8, 18.1)	0.283
% Glucosa >7.8 mmol/L (140 mg/dL)	0 (0, 0.9)	1.5 (0, 4.6)	1.9 (0, 5.7)	1.2 (0, 3.6)	0.557
% Glucosa >8.9 mmol/L (160 mg/dL)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	0 (0, 1.3)	0.495

AF: actividad física, BGRI: *Blood Glucose Risk Index*, DERO: desviación estándar de *Rate of Change*, DS: dieta saludable, GM: glucosa media

**Figura 2. MCG en las mujeres embarazadas participantes en el estudio DALI según el grupo de intervención**



AF: actividad física, DS: dieta saludable

## 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Los estudios que conforman esta tesis doctoral aportan una evaluación integral del uso de la MCG en mujeres gestantes con DM1 y sobrepeso/obesidad a través de 3 análisis secundarios procedentes de ECA desarrollados en centros internacionales, multidisciplinarios y especializados en diabetes y embarazo.

### **Comparar la capacidad de los indicadores glucométricos obtenidos de la MCG y de los biomarcadores de laboratorio para predecir resultados perinatales en el estudio CONCEPTT**

El primer artículo analiza indicadores glucométricos de MCG y nuevos biomarcadores de laboratorio de control glucémico en relación con resultados perinatales en mujeres gestantes con DM1.

En términos de indicadores de MCG, el TIR y el TAR mostraron la asociación más consistente con los resultados perinatales. Ambos fueron predictores de RNGEG en el primer trimestre, a las 24 semanas y a las 34 semanas. En el estudio de Kristensen *y otros*<sup>294</sup> las madres de RNGEG tenían significativamente mayor TAR y menor TIR en segundo y tercer trimestre. Fuera de gestación, el TIR (70-180 mg/dL) se ha asociado con el desarrollo y progresión de retinopatía y microalbuminuria.<sup>315</sup> Actualmente y tras la publicación del consenso internacional, el TIR es reconocido por pacientes y profesionales como el indicador más intuitivo.<sup>316</sup> La GM en segundo (AUROC 0.61) y tercer (AUROC 0.65) trimestre se asoció con RNGEG, concordante con los resultados de Law *y otros*.<sup>242</sup>

La dirección de las asociaciones de los biomarcadores de laboratorio fue hacia un mayor riesgo de complicaciones con el aumento en la hiperglucemia materna. Las únicas excepciones fueron para el 1,5-AG (AUROC 0.60) con parto pretérmino en el primer trimestre y para la fructosamina (AUROC 0.76) y el 1,5-AG (AUROC 0.72) con preeclampsia a las 34 semanas de gestación. La asociación de preeclampsia con mejores indicadores de control glucémico en el tercer trimestre sería concordante con el estudio de Padmanabhan *y otros*<sup>317</sup> en el que la reducción de los requerimientos de insulina  $\geq 15\%$  era

un signo de disfunción placentaria y se asociaba con preeclampsia en mujeres con DM1 ( $n=41$ ) y DM2 ( $n=117$ ).

El 1,5-AG fue predictor de RNGEG en el primer trimestre (AUROC 0.64), resultado consistente con el estudio de Nowak *y otros*<sup>169</sup> en el que el 1,5-AG era predictor de macrosomía (AUROC 0.81) en mujeres con DM1 ( $n=82$ ). El pGCD59 fue predictor de varios resultados gestacionales y concretamente de hipoglucemia neonatal en los tres trimestres (AUROC 0.61, 0.72 y 0.63 respectivamente) así como de ingreso en UCIN a las 24 semanas (AUROC 0.73) por citar los más relevantes. A pesar de que la HbA<sub>1c</sub> tiene limitaciones conocidas<sup>134</sup> continúa siendo un importante biomarcador de resultados de salud obstétricos y neonatales tanto en otros estudios<sup>318</sup> como en este (asociada en algún momento a todos los resultados analizados excepto preeclampsia).

TIR/HbA<sub>1c</sub> son los mejores predictores de resultados perinatales, en total 2 y 1 respectivamente en el primer trimestre, 5 y 4 en el segundo trimestre y 3 y 4 en el tercer trimestre, reafirmando el valor de los biomarcadores más habituales en la práctica clínica dado que los nuevos biomarcadores de laboratorio estudiados o los indicadores glucométricos de MCG menos habituales tienen poco valor añadido. Estos resultados son claramente aplicables a la práctica clínica.

En resumen, este estudio proporciona una evaluación exhaustiva de los biomarcadores de glucosa tanto de MCG como de laboratorio para predecir en total, 4 resultados en el primer trimestre y 5 resultados en segundo y tercer trimestre en mujeres gestantes con DM1. Sin embargo, a pesar de la importancia de la glucemia en las mujeres embarazadas con DM1, los marcadores de glucosa fueron solo predictores moderados de resultados (AUROC en su mayoría, 0.70). Es posible que la complejidad de la hiperglucemia materna no se pueda resumir fácilmente con un solo marcador glucémico, o que otros factores bien sea maternos, fetales o placentarios también contribuyan directa o indirectamente en la relación entre la glucemia materna y los resultados perinatales. Esto es consistente con el hallazgo de que complicaciones como RNGEG no han mejorado sustancialmente en las últimas décadas, a pesar de los avances en el manejo de la DM y en tecnología.<sup>37,278,319</sup>

### **Determinar la frecuencia de cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> en el estudio CONCEPTT**

En el segundo artículo, se objetiva que el conjunto de las participantes tenía una baja tasa de cumplimiento de los objetivos de MCG y que estos objetivos se incrementaban a lo largo de la gestación principalmente en el grupo de MCG-tr a las 34 semanas de gestación. De manera similar, cifras de HbA<sub>1c</sub> por debajo del límite de la ADA en cada trimestre fueron alcanzadas en menos de un tercio de las mujeres, y el porcentaje se mantuvo sin cambios significativos a lo largo de la gestación, resultando más alto en el grupo de MCG-tr a las 34 semanas.

Otros estudios han evaluado los indicadores glucométricos de MCG y/o HbA<sub>1c</sub> en mujeres con DMPG pero no el cumplimiento de los objetivos de ambos biomarcadores,<sup>242,320–322</sup> siendo ésta la contribución del subestudio.

### **Evaluar la asociación entre el cumplimiento de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> con los resultados gestacionales en el estudio CONCEPTT**

Pasar más tiempo con valores bajos de glucosa (en esencia, no cumplir los objetivos propuestos por el consenso internacional) se asoció con mejores resultados perinatales. El límite inferior de TBR en mujeres embarazadas es inferior al de personas no gestantes debido a que la glicemia es fisiológicamente más baja durante la gestación. De hecho en gestantes sanas, la frecuencia de valores <3.5 mmol/L (<63 mg/dL) es superior al 4%.<sup>227,229</sup> Este hecho, junto con la asociación observada justifica estudios adicionales con sensores de nueva generación con una precisión mejorada en el rango de glucosa más bajo.

En todo caso, la modificación de los límites de TBR actuales requeriría herramientas para alcanzar valores bajos de glucosa de manera segura. Datos preliminares sugieren que intervenciones como los sistemas de asa cerrada pueden ser beneficiosas para ayudar a las mujeres a alcanzar de manera segura un TIR más alto y un TAR más bajo.<sup>291,323</sup>

El cumplimiento de los objetivos de HbA<sub>1c</sub> de la ADA fue superior a los 6 días de MCG en la predicción de los resultados perinatales reflejando el hecho de que la HbA<sub>1c</sub> es una medida de la glucemia materna de los últimos 2 a 3 meses.<sup>324</sup>

### **Comparar los indicadores glucométricos obtenidos a partir de la MCG retrospectiva en las mujeres participantes en el estudio DALI según el grupo de intervención en el estilo de vida al que fueron aleatorizadas**

El tercer estudio incluido en esta tesis doctoral fue realizado en una población de alto riesgo de desarrollar DMG, en la que la GM se encontraba entre 95.48 mg/dL y 99.09 mg/dL, la GM diurna entre 93.68 mg/dL y 99.09 mg/dL y la GM nocturna era de 91.88 mg/dL en todos los grupos.

### **Comparación de la GM con otros estudios observacionales**

La GM observada en los 4 grupos de este subestudio está en el rango descrito en otros estudios realizados en mujeres con obesidad. Así, la GM era superior a la de las participantes del estudio de Yogev *y otros*<sup>227</sup> (84.2 mg/dL), inferior a la de las participantes del estudio de Harmon *y otros*<sup>235</sup> (105 mg/dL con dieta control, 103 mg/dL con dieta *ad libitum*) y similar a la de las participantes del estudio de Farabi *y otros*<sup>246</sup> (91.9 mg/dL si IAH <5 y 100.9 mg/dL si IAH ≥5).

### **Comparación de la GM diurna con otros estudios observacionales**

En el estudio de Harmon *y otros*,<sup>235</sup> la GM diurna de las mujeres con obesidad fue más alta que en las mujeres con normopeso ( $105 \pm 2.8$  vs.  $96 \pm 1.7$  mg/dL) y más alta que en las participantes del subestudio DALI-MCG. Tanto en el estudio de Farabi *y otros*<sup>246</sup> como en el estudio de Rahmi *y otros*<sup>254</sup> la GM diurna de las mujeres con obesidad fue similar (92.6 y 101.4 mg/dL) a la de las participantes del subestudio DALI-MCG.

### **Comparación de la GM nocturna de este estudio con otros estudios observacionales**

La GM nocturna de las participantes del subestudio DALI-MCG fue más alta que en las participantes de los estudios de Yogev *y otros*<sup>227</sup> ( $58.9 \pm 5$  mg/dL) y de Rahmi *y otros*<sup>254</sup> (84.73 mg/dL) y más baja que las del estudio de Farabi *y otros*<sup>246</sup> (94.3-98.7 mg/dL).

## **Respuesta a intervenciones**

En relación a la respuesta a intervenciones, en el estudio de Andersen *y otros*,<sup>250</sup> realizado en mujeres gestantes con sobrepeso, el efecto de la actividad física moderada en el perfil de MCG fue medido 1 hora después de la SOG, en cambio en el subestudio DALI-MCG los indicadores glucométricos de MCG fueron evaluados 4 horas después de la SOG, sin embargo, estos estudios tampoco serían directamente comparables porque en el estudio DALI no se proponía valorar el efecto agudo de las intervenciones.

Aunque no se trata de una intervención durante la gestación, el perfil de MCG también ha sido evaluado en el embarazo de mujeres intervenidas de CB. En el estudio de Bonis *y otros*<sup>244</sup> las gestantes tenían porcentajes de GI <60 mg/dL (13.5%), >120 mg/dL (12.5%) y >140 mg/dL (6.6%) superiores a los de las participantes del subestudio DALI-MCG, lo que es consistente con los conocidos efectos del BPG como técnica quirúrgica mixta sobre el tamaño del reservorio gástrico y el efecto dumping.

En resumen, en el subestudio DALI-MCG, no se encontraron diferencias significativas en las 11 variables glucométricas analizadas en los 4 grupos de intervención y éstas estaban dentro de los rangos descritos en otras publicaciones.

## 7. CONCLUSIONES

1. En el estudio CONCEPTT, la HbA<sub>1c</sub> sigue siendo un importante biomarcador de glucosa, asociado a resultados perinatales en mujeres gestantes con DM1. Los indicadores glucométricos de MCG diferentes de TIR y TAR y los biomarcadores de laboratorio adicionales no aumentaron sustancialmente la predicción de los resultados perinatales en comparación con la HbA<sub>1c</sub> ampliamente disponible y con TIR y TAR, cada vez más disponibles.
2. En el estudio CONCEPTT, las participantes tuvieron una tasa baja de cumplimiento de los objetivos de MCG y HbA<sub>1c</sub>. El logro de los objetivos de MCG y de HbA<sub>1c</sub> según el *NICE* aumentó a lo largo de la gestación y todos los objetivos (tanto de HbA<sub>1c</sub> según *NICE/ADA* como de MCG) se alcanzaron con mayor frecuencia a las 34 semanas de gestación en las mujeres aleatorizadas a MCG-tr.
3. En el estudio CONCEPTT, el logro del objetivo de HbA<sub>1c</sub> según la *ADA* se asoció de forma independiente con mejores resultados perinatales, mientras que la asociación independiente del cumplimiento del objetivo del TBR con un mayor riesgo justifica estudios adicionales.
4. En el estudio DALI, las intervenciones sobre el estilo de vida en mujeres con un IMC pregestación  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>, no modificaron los resultados de MCG retrospectiva a las 35-37 semanas de gestación.



## 8. LÍNEAS DE FUTURO

Tanto la DMPG como la DMG y la obesidad materna se asocian con resultados adversos maternos y neonatales. Los futuros estudios deberían estar orientados no sólo a optimizar el perfil glucémico y el peso materno desde el período preconcepcional sino a identificar la influencia de otros posibles factores, además de la hiperglucemia materna, que puedan utilizarse para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos implicados y desarrollar biomarcadores novedosos y modelos predictivos más precisos recurriendo al auge en los avances en genómica, epigenética, microbiómica, proteómica, lipidómica, metabolómica<sup>226,325,326,327</sup> y en tecnologías impulsadas por inteligencia artificial en la reproducción y gestación humana.<sup>328,329,330,331,332</sup>

Dado que, en el segundo artículo de esta tesis doctoral sorprendentemente el cumplimiento de los objetivos de MCG para TBR estaba asociado con mayor riesgo de preeclampsia e hipoglucemia neonatal, surge la necesidad de continuar la investigación con la finalidad de revalorar la definición de este objetivo.

En primer lugar, propondría un estudio clínico observacional dirigido a precisar el punto de corte bajo del rango fisiológico de glucosa en cada trimestre aprovechando la disponibilidad de sensores de glucosa de nueva generación con una mejor precisión.

- **Población:** gestantes sanas.
- **Instrumentación:** MCG.
- **Outcome:** definición en cada trimestre de parámetros glucométricos (glucosa media, % de tiempo por debajo de umbrales altos y bajos) que puedan ser utilizados como referencia.

En segundo lugar, propondría realizar un ECA para evaluar si la MFG tiene la misma efectividad que la MCG-tr en mujeres embarazadas con DM1.

- **Población:** gestantes con DM1 tratadas con MDI o ISCI.
- **Intervención:** MFG.
- **Comparación:** MCG-tr.
- **Outcomes:**
  - Primario: TIR.
  - Secundarios: resultados perinatales.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy HR, Howgate C, O’Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:153–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X).
2. López-de-Andrés A, Perez-Farinos N, Hernández-Barrera V, Palomar-Gallego MA, Carabantes-Alarcón D, Zamorano-León JJ, et al. A Population-Based Study of Diabetes during Pregnancy in Spain (2009–2015): Trends in Incidence, Obstetric Interventions, and Pregnancy Outcomes. *J Clin Med* 2020;9:582. <https://doi.org/10.3390/jcm9020582>.
3. Jovanovič L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:707–16. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2656>.
4. Antony K, Racusin D, Aagaard K, Dildy G. *Fisiología Materna* n.d. <https://es.scribd.com/document/450685139/Fisiologi-a-materna> (accessed October 3, 2021).
5. Freinkel N. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29:1023–35. <https://doi.org/10.2337/diab.29.12.1023>.
6. Buchanan TA. Glucose metabolism during pregnancy: Normal physiology and implications for diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1991;27:432–41.
7. Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:907–33. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2004.09.002>.
8. Kronenber H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 th edition, n.d., p. 741–54.
9. Costrini N V., Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy, estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 1971;50:992–9. <https://doi.org/10.1172/JCI106593>.
10. Kalhan S, Rossi K, Gruca L, Burkett E, O’Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest* 1997;100:1775–81. <https://doi.org/10.1172/JCI119704>.
11. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SSC. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal

- pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:483–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(80\)90675-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(80)90675-4).
12. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:730–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90731-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90731-6).
  13. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, De Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53:446–51. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1633-z>.
  14. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao JH. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol* 1994;83:253–8.
  15. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A, Berger M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type I diabetic women. *Diabetes Care* 1992;15:1034–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.8.1034>.
  16. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, Conley MR, Park E, Mills JL, et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001;24:1130–6. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1130>.
  17. McManus RM, Ryan EA. Insulin requirements in insulin-dependent and insulin-requiring GDM women during final month of pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1323–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.10.1323>.
  18. Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovesen P. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and -II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4355–61.
  19. Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *Int J Lab Hematol* 2021;43:65–70. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13551>.
  20. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:177–87. <https://doi.org/10.1002/UOG.17360>.
  21. Little MP, Brocard P, Elliott P, Steer PJ. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*

- 2005;193:220–6. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2004.11.053>.
22. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71. <https://doi.org/10.1093/AJCN/71.5.1285S>.
  23. Lurie S. Age distribution of erythrocyte population in late pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:147–9. <https://doi.org/10.1159/000293245>.
  24. Lurie S, Danon D. Life span of erythrocytes in late pregnancy - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1603481/> (accessed December 5, 2021).
  25. Narayan KM, Pettitt DJ. Glycosylated hemoglobin in pregnancy. *Diabetes Care* 1996;19:1455. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.19.12.1455A>.
  26. Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women - PubMed. *Neth J Med* 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093576/> (accessed December 5, 2021).
  27. Hartland AJ, Smith JM, Clark PMS, Webber J, Chowdhury T, Dunne F. Establishing trimester- and ethnic group-related reference ranges for fructosamine and HbA1c in non-diabetic pregnant women. *Ann Clin Biochem* 1999;36 ( Pt 2):235–7. <https://doi.org/10.1177/000456329903600218>.
  28. O’Kane MJ, Lynch PLM, Moles KW, Magee SE. Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA1c reference range in pregnancy. *Clin Chim Acta* 2001;311:157–9. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00579-4](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00579-4).
  29. Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c Levels are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200–1. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1200>.
  30. Lind T, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:210–3. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1979.TB10595.X>.
  31. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:651–3. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90443-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90443-X).
  32. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin Alc in pregnant women: Data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;52:1138–43.

- <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.064899>.
33. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–8. <https://doi.org/10.2337/DC08-0545>.
  34. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, Temple R, Bilous R, Mathiesen ER, et al. Translating HbA 1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia* 2017;60:618–24. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4205-7>.
  35. Albrecht SS, Kuklina E V., Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010;33:768–73. <https://doi.org/10.2337/dc09-1801>.
  36. IDF. IDF Diabetes Atlas. 9th Edn Brussels, Belgium Int Diabetes Fed 2019. <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm.html>.
  37. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, Curnow P, Maresh M, Morgan M, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia* 2017;60:1668–77. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4314-3>.
  38. Gortazar L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Sarsanedas E, Payà A, Mañé L, Pedro-Botet J GA. Trends in prevalence of gestational diabetes and perinatal outcomes in Catalonia, Spain, 2006 to 2015: the Diagestcat Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35. <https://doi.org/10.1002/DMRR.3151>.
  39. Gortazar L, Goday A, Flores-Le Roux JA, Sarsanedas E, Payà A, Mañé L, et al. Trends in prevalence of pre-existing diabetes and perinatal outcomes: A large, population-based study in Catalonia, Spain, 2006-2015. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001254>.
  40. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes During Pregnancy | Maternal Infant Health | Reproductive Health | CDC n.d. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/diabetes-during-pregnancy.htm> (accessed June 27, 2021).
  41. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Maresh M, Oats JJN, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy

- Outcome (HAPO) study. *Diabetes Care* 2012;35:526–8.  
<https://doi.org/10.2337/dc11-1641>.
42. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, De Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1199–205. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1199>.
  43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>.
  44. GEDE, SEGO. Diabetes Mellitus y Embarazo Guía de Práctica Clínica Actualizada 2020. GEDE, SEGO 2020:99.
  45. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
  46. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:259–70. <https://doi.org/10.1002/DMRR.390>.
  47. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194–203.  
<https://doi.org/10.1111/J.1467-789X.2008.00541.X>.
  48. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019;126:984–95. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15661>.
  49. World Health Organization. Obesity and overweight n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed June 27, 2021).
  50. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:70–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.09.006>.
  51. Flegal K, Carroll M, Kit B, Ogden C. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491–7. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.39>.

52. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes Rev* 2012;13:388–92. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x>.
53. González-Plaza E, Bellart J, Martínez-Verdú MÁ, Arranz Á, Luján-Barroso L, Seguranyes G. Pre-pregnancy overweight and obesity prevalence and relation to maternal and perinatal outcomes. *Enferm Clin* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2021.04.004>.
54. Carrillo-Aguirre G, Dalmau-Bueno A, Campillo-Artero C, García-Altés A. Caesarean section trends in Catalonia between 2013 and 2017 based on the Robson classification system: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020;15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0234727>.
55. Farren M, Daly N, O'Higgins AC, McKeating A, Maguire PJ, Turner MJ. The interplay between maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2015;43:311–7. <https://doi.org/10.1515/JPM-2014-0272>.
56. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070–6. <https://doi.org/10.2337/DC06-2559A>.
57. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017;318:1777–86. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.16191>.
58. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int J Adolesc Med Health* 2021;0. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2021-0058>.
59. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ* 2017;357. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J2563>.
60. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction* 2017;153:R97–108. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0495>.
61. Na X, Phelan NE, Tadros MR, Wu Z, Andres A, Badger TM, et al. Maternal



- Obesity during Pregnancy is Associated with Lower Cortical Thickness in the Neonate Brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:2238–44.  
<https://doi.org/10.3174/AJNR.A7316>.
62. Rooney BL, Mathiason MA, Schauburger CW. Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Matern Child Health J* 2011;15:1166–75. <https://doi.org/10.1007/S10995-010-0689-1>.
  63. Rogozińska E, Zamora J, Marlin N, Betrán AP, Astrup A, Bogaerts A, et al. Gestational weight gain outside the Institute of Medicine recommendations and adverse pregnancy outcomes: analysis using individual participant data from randomised trials. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19.  
<https://doi.org/10.1186/S12884-019-2472-7>.
  64. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:no pagination. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-47>; 10.1186/1741-7015-10-47.
  65. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 2014;348:g1285.
  66. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:767–77. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00227-2).
  67. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2016;39:24–30. <https://doi.org/10.2337/dc15-0511>.
  68. International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) Collaborative Group. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 2017;358:j3119. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J3119>.
  69. Guo XY, Shu J, Fu XH, Chen XP, Zhang L, Ji MX, et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-

- analysis and meta-regression. *BJOG* 2019;126:311–20.  
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15467>.
70. Coomar D, Hazlehurst JM, Austin F, Foster C, Hitman GA, Heslehurst N, et al. Diet and physical activity in pregnancy to prevent gestational diabetes: a protocol for an individual participant data (IPD) meta-analysis on the differential effects of interventions with economic evaluation. *BMJ Open* 2021;11.  
<https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2020-048119>.
  71. Jelsma JGM, van Poppel MNM, Galjaard S, Desoye G, Corcoy R, Devlieger R, et al. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: An European multicentre, randomised trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:142. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-142>.
  72. Simmons D, Jelsma JGM, Galjaard S, Devlieger R, van Assche A, Jans G, et al. Results From a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to Reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The DALI Lifestyle Pilot. *Diabetes Care* 2015;38:1650–6. <https://doi.org/10.2337/dc15-0360>.
  73. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, Corcoy R, et al. Effect of Physical Activity and/or Healthy Eating on GDM Risk: The DALI Lifestyle Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:903–13. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3455>.
  74. Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Chico A, Van Poppel M, Corcoy R. Estudio DALI de suplementación con vitamina D para prevención de diabetes gestacional: suficiencia de vitamina D sin riesgo ni beneficio adicionales. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65 (Esp C).
  75. Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Adelantado JM, Chico A, et al. The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clin Nutr* 2020;39:976–84. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.006>.
  76. Harreiter J, Desoye G, van Poppel MNM, Kautzky-Willer A, Dunne F, Corcoy R, et al. The Effects of Lifestyle and/or Vitamin D Supplementation Interventions on Pregnancy Outcomes: What Have We Learned from the DALI Studies? *Curr Diab Rep* 2019;19:162. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1282-7>.

77. Napoli A. Insulin Therapy and Diabetic Pregnancy. *Am J Ther* 2020;27:E91–105. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001095>.
78. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954;16:330–42. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0160330>.
79. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2016;59:92–100. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3787-1>.
80. Evers IM, De Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: Nationwide prospective study in the Netherlands. *Br Med J* 2004;328:915–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.38043.583160.ee>.
81. Perea V, Bertran B, Bellart J, Orois A, Giménez M, Conget I, et al. Impaired awareness of hypoglycaemia: A new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3176>.
82. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: Predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care* 2008;31:9–14. <https://doi.org/10.2337/dc07-1066>.
83. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:558–66. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03604.x>.
84. Chico A, Herranz L, Corcoy R, Ramírez O, Goya MM, Bellart J, et al. Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;206:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.490>.
85. Bourry J, Courteville H, Ramdane N, Drumez E, Duhamel A, Subtil D, et al. Progression of Diabetic Retinopathy and Predictors of Its Development and Progression During Pregnancy in Patients With Type 1 Diabetes: A Report of 499 Pregnancies. *Diabetes Care* 2021;44:181–7. <https://doi.org/10.2337/dc20-0904>.
86. Morrison JL, Hodgson LAB, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44:321–34.

- <https://doi.org/10.1111/ceo.12760>.
87. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988–2011. *Diabetologia* 2015;58:678–86. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3488-1>.
  88. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002;45:36–41. <https://doi.org/10.1007/s125-002-8242-4>.
  89. Spotti D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2019;32:379–88. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0553-8>.
  90. Persson M, Cnattingius S, Wikström AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:2099–105. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4035-z>.
  91. Nørgaard SK, Vestgaard MJ, Jørgensen IL, Ásbjörnsdóttir B, Ringholm L, McIntyre HD, et al. Diastolic blood pressure is a potentially modifiable risk factor for preeclampsia in women with pre-existing diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:229–37. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.014>.
  92. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Neonatal Med* 2013;26:1682–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.794214>.
  93. Evers I, De Valk H, Mol B, Ter Braak E, Visser G. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002;45:1484–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0958-7>.
  94. Kerssen A, de Valk HW, Visser GHA. Increased Second Trimester Maternal Glucose Levels Are Related to Extremely Large-for-Gestational-Age Infants in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1069–74. <https://doi.org/10.2337/dc05-1985>.
  95. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:237.e1-237.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.028>.

96. Gabbay-Benziv R. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes* 2015;6:481. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.481>.
97. Liu S, Rouleau J, León J, Sauve R, Joseph K, Ray J. Impact of pre-pregnancy diabetes mellitus on congenital anomalies, Canada, 2002–2012. *Heal Promot Chronic Dis Prev Canada* 2017;35:79–84. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.35.5.01>.
98. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, Kim SY, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 222, Mosby Inc.; 2020, p. 176.e1-176.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.028>.
99. Wahabi HA, Fayed A, Esmail S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One* 2020;15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237571>.
100. Jovanovic L, Peterson CM, Saxena BB, Dawood MY, Saudek CD. Feasibility of maintaining normal glucose profiles in insulin-dependent pregnant diabetic women. *Am J Med* 1980;68:105–12. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90179-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90179-5).
101. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1422>.
102. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183–6. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.183>.
103. Wyatt JW, Frias JL, Hoymet HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005;22:803–7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01498.x>.
104. de Leiva-Pérez A, Brugués-Brugués E, de Leiva-Hidalgo A. Lois Jovanovič: a giant in the field of diabetes and pregnancy. *Acta Diabetol* 2020;57:923–30. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01521-9>.
105. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of

- average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-0636>.
106. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; D M Nathan, S Genuth, J Lachin, P Cleary, O Crofford, M Davis, L Rand CS. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus 1993:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
  107. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Elevated Maternal Hemoglobin A 1C in Early Pregnancy and Major Congenital Anomalies in Infants of Diabetic Mothers . *N Engl J Med* 1981;304:1331–4. <https://doi.org/10.1056/nejm198105283042204>.
  108. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1c in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100–4. <https://doi.org/10.1007/BF00401047>.
  109. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: A Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2612–6. <https://doi.org/10.2337/dc06-0914>.
  110. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S200–10. <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>.
  111. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920–5. <https://doi.org/10.2337/dc07-0278>.
  112. Bell R, Glinianaia S V., Tennant PWG, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:936–47. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2455-y>.
  113. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–

603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
114. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin: Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998;21:261–4. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.2.261>.
115. Kamps JL, Hempe JM, Chalew SA. Racial disparity in A1C independent of mean blood glucose in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1025–7. <https://doi.org/10.2337/dc09-1440>.
116. Wolffenbittel BHR, Herman WH, Gross JL, Dharmalingam M, Jiang HH, Hardin DS. Ethnic differences in glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2931–6. <https://doi.org/10.2337/dc12-2711>.
117. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, et al. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med* 2017;167:95–102. <https://doi.org/10.7326/M16-2596>.
118. Lorenzo-Medina M, Uranga B, Rus A, Martínez R, Puertas C, Blanco MD, et al. Sex and age affect agreement between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin for diagnosis of dysglycemia. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2017;64:345–54. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.008>.
119. Flückiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH. Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981;304:823–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198104023041406>.
120. Paisey R, Banks R, Holton R, Young K, Hopton M, White D, et al. Glycosylated haemoglobin in uraemia. *Diabet Med* 1986;3:445–8. <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.1986.TB00788.X>.
121. de Boer MJ, Miedema K, Casparie AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia* 1980;18:437–40. <https://doi.org/10.1007/BF00261697>.
122. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–83. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>.
123. Starkman HS, Wacks M, Soeldner JS, Kim A. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. *Diabetes Care* 1983;6:291–4. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.6.3.291>.
124. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated

- haemoglobin A. *Lancet* (London, England) 1980;2:141.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90019-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90019-7).
125. Sluiter WJ, Van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. *Lancet* (London, England) 1980;2:531–2.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91853-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91853-X).
  126. Mitchell TR, Anderson D, Shepperd J. Iron deficiency, haemochromatosis, and glycosylated haemoglobin. *Lancet* (London, England) 1980;2:747.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91969-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91969-8).
  127. Heyningen C Van, Dalton RG. Glycosylated haemoglobin in iron-deficiency anaemia. *Lancet* (London, England) 1985;1:874. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92234-2).
  128. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 1990;227:133–6. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2796.1990.TB00131.X>.
  129. Prieto-Tenreiro A, Villar-Taibo R, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Casanueva F, García-López JM. Benefits of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycemic variability. *Endocrinol Nutr* 2012;59:246–53. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.02.005>.
  130. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002;24:285–9. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2257.2002.00464.X>.
  131. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004;112:126–8. <https://doi.org/10.1159/000079722>.
  132. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med* 2012;32:17–22.  
<https://doi.org/10.3343/ALM.2012.32.1.17>.
  133. Kerssen A, Evers IM, De Valk HW, Visser GHA. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and “safe” hemoglobin A1c values in the first trimester of pregnancy. *J Matern Neonatal Med* 2003;13:309–13.  
<https://doi.org/10.1080/jmf.13.5.309.313>.
  134. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, et al. A 1C



- but Not Serum Glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care* 2008;31:1945–8. <https://doi.org/10.2337/dc08-0352>.
135. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200–1. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.5.1200>.
  136. Edelson PK, James KE, Leong A, Arenas J, Cayford M, Callahan MJ, et al. Longitudinal changes in the relationship between hemoglobin A1c and glucose tolerance across pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa053>.
  137. Herranz L, Saez-De-Ibarra L, Grande C, Pallardo LF. Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1C levels in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1579–80. <https://doi.org/10.2337/DC06-2568>.
  138. Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019;10:1–15. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.1>.
  139. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S73–84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>.
  140. Selvin E, Francis LMA, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, et al. Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care* 2011;34:960–7. <https://doi.org/10.2337/DC10-1945>.
  141. Mendes N, Tavares Ribeiro R, Serrano F. Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2018;38:762–9. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1412409>.
  142. Armbruster D. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness - PubMed. *Clin Chem* 1987;2153–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3319287/> (accessed December 5, 2021).
  143. Baker JR, Johnson RN, Scott DJ. Serum fructosamine concentrations in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus during changes in management. *Br Med J* 1984;288:1484–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6429.1484>.
  144. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident

- diabetes and microvascular complications: A prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:279–88. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70199-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70199-2).
145. Selvin E, Rawlings AM, Lutsey PL, Maruthur N, Pankow JS, Steffes M, et al. Fructosamine and glycated albumin and the risk of cardiovascular outcomes and death. *Circulation* 2015;132:269–77. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015415>.
  146. Li K, Yang H. Value of fructosamine measurement in pregnant women with abnormal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2006. [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2006/11020/Value\\_of\\_fructosamine\\_measurement\\_in\\_pregnant.3.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2006/11020/Value_of_fructosamine_measurement_in_pregnant.3.aspx) (accessed December 5, 2021).
  147. Roberts AB, Court DJ, Henley P, Baker JR, James AG, Ronayne ID. Fructosamine in Diabetic Pregnancy. *Lancet* 1983;322:998–1000. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90982-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90982-0).
  148. Corcoy R, Cerqueira MJ, Pedreño J, Matas J, Codina M, Pou J, et al. Serum fructosamine is not a useful screening test for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38:217–20. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(91\)90295-V](https://doi.org/10.1016/0028-2243(91)90295-V).
  149. Gingras V, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert MF. Mid-pregnancy fructosamine measurement—Predictive value for gestational diabetes and association with postpartum glycemic indices. *Nutrients* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/nu10122003>.
  150. Poupon P, Foussard N, Helmer C, Cougnard-Gregoire A, Rajaobelina K, Delcourt C, et al. Serum fructosamine predicts macrosomia in well-controlled hyperglycaemic pregnant women: An observational cross-sectional study. *Diabetes Metab* 2019;46. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.07.003>.
  151. Kennedy DM, Johnson AB, Hill PG. A comparison of automated fructosamine and HbA1c methods for monitoring diabetes in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1998;35 (Pt 2):283–9. <https://doi.org/10.1177/000456329803500214>.
  152. Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: A potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:296–304. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000272>.

153. Desouza C V., Rosenstock J, Zhou R, Holcomb RG, Fonseca VA. Glycated albumin at 4 weeks correlates with a1c levels at 12 weeks and reflects short-term glucose fluctuations. *Endocr Pract* 2015;21:1195–203. <https://doi.org/10.4158/EP14570.OR>.
154. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J* 2008;55:503–7. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-089>.
155. Zendjabil M. Glycated albumin. *Clin Chim Acta* 2020;502:240–4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.007>.
156. Zheng CM, Ma WY, Wu CC, Lu KC. Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2012;413:1555–61. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2012.04.025>.
157. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, Nakao A, Takatori Y, Arimoto K, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology* 2008;13:278–83. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00864.x>.
158. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M. Comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in a multicentre study in Japan (Japan glycated albumin study group: study 2). *Ann Clin Biochem* 2018;55:639–46. <https://doi.org/10.1177/0004563218763695>.
159. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014;63:282–90. <https://doi.org/10.2337/db13-0782>.
160. Wang N, Guo C, Han P, Li T. Glycated albumin indicates peripheral diabetic neuropathy. *Acta Diabetol* 2016;53:973–9. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0900-y>.
161. Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, et al. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: The Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0247-7>.
162. Yang ZK, Shen Y, Shen WF, Pu LJ, Meng H, Zhang RY, et al. Elevated glycated

- albumin and reduced endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in serum predict major adverse cardio-cerebral events in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2015;197:241–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.003>.
163. Kalaria TR, Sirajwala HB, Gohel MG. Serum fructosamine, serum glycated albumin and serum glycated  $\beta$ -lipoprotein in type 2 diabetes mellitus patients with and without microvascular complications. *J Diabetes Metab Disord* 2016;15. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0276-0>.
164. Desouza C V., Holcomb RG, Rosenstock J, Frias JP, Hsia SH, Klein EJ, et al. Results of a Study Comparing Glycated Albumin to Other Glycemic Indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGZ087>.
165. Koskinen P, Erkkola R, Viikari J, Mattila K, Irjala K. Blood glycated haemoglobin, serum fructosamine, serum glycated albumin and serum glycated total protein as measures of glycaemia in diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:863–9. <https://doi.org/10.3109/00365519209088392>.
166. Mendes N, Alves M, Andrade R, Ribeiro RT, Papoila AL, Serrano F. Association between glycated albumin, fructosamine, and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet* 2019;146:326–32. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12897>.
167. Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, Nagai K, Kawano A. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *J Matern Neonatal Med* 2018;31:2007–12. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1333103>.
168. Buse JB, Freeman JLR, Edelman S V., Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark<sup>TM</sup>): A short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:355–63. <https://doi.org/10.1089/152091503765691839>.
169. Nowak N, Skupien J, Cyganek K, Matejko B, Malecki MT. 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56:709–13. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2830-3>.
170. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, Velmurugan K, Pradeepa R, Venkatesan U, et al. 1,5 Anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes*

- Complications 2019;33:231–5. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.11.010>.
171. Zekavat SM, Butkovich S, Young GJ, Nathan DM, Petrasek D. A computational model of 1,5-AG dynamics during pregnancy. *Physiol Rep* 2017;5. <https://doi.org/10.14814/phy2.13375>.
  172. Dworacka M, Wender-Ozegowska E, Winiarska H, Borowska M, Zawiejska A, Pietryga M, et al. Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006;23:171–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01752.x>.
  173. Dungan KM. 1,5-Anhydroglucitol (GlycoMark™) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:9–19. <https://doi.org/10.1586/14737159.8.1.9>.
  174. Wright LA, Hirsch IB, Gooley TA, Brown Z. 1,5-Anhydroglucitol and Neonatal Complications in Pregnancy Complicated by Diabetes. *Endocr Pract* 2015;21:725–33. <https://doi.org/10.4158/EP14437.OR>.
  175. Yefet E, Twafra S, Shwartz N, Hissin N, Hasanein J, Colodner R, et al. Inverse association between 1,5-anhydroglucitol and neonatal diabetic complications. *Endocrine* 2019;66:210–9. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02058-w>.
  176. Delaney SS, Coley RY, Brown Z. 1,5-Anhydroglucitol: A new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:55–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.021>.
  177. Liu F, Sahoo R, Ge X, Wu L, Ghosh P, Qin X, et al. Deficiency of the complement regulatory protein CD59 accelerates the development of diabetes-induced atherosclerosis in mice. *J Diabetes Complications* 2017;31:311–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.021>.
  178. Ghosh P, Sahoo R, Vaidya A, Cantel S, Kavishwar A, Goldfine A, et al. A specific and sensitive assay for blood levels of glycated CD59: A novel biomarker for diabetes. *Am J Hematol* 2013;88:670–6. <https://doi.org/10.1002/ajh.23478>.
  179. Ghosh P, Vaidya A, Sahoo R, Goldfine A, Herring N, Bry L, et al. Glycation of the complement regulatory protein CD59 is a novel biomarker for glucose handling in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4232>.
  180. Ghosh P, Sahoo R, Vaidya A, Chorev M, Halperin JA. Role of complement and complement regulatory proteins in the complications of diabetes. *Endocr Rev*

- 2015;36:272–88. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1099>.
181. Acosta J, Hettinga J, Flückiger R, Krumrei N, Goldfine A, Angarita L, et al. Molecular basis for a link between complement and the vascular complications of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:5450–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5450>.
  182. Qin X, Goldfine A, Krumrei N, Grubissich L, Acosta J, Chorev M, et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes. *Diabetes* 2004;53:2653–61. <https://doi.org/10.2337/DIABETES.53.10.2653>.
  183. Ghosh P, Luque-Fernandez MA, Vaidya A, Ma D, Sahoo R, Chorev M, et al. Plasma glycated CD59, a novel biomarker for detection of pregnancy-induced glucose intolerance. *Diabetes Care*, vol. 40, American Diabetes Association Inc.; 2017, p. 981–4. <https://doi.org/10.2337/dc16-2598>.
  184. Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24:1319–23.
  185. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:646–53.
  186. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251–7.
  187. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: A large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care* 2014;37:1590–6. <https://doi.org/10.2337/dc13-2717>.
  188. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: Benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010;33:2514–20. <https://doi.org/10.2337/dc10-1113>.

189. Chitayat L, Zisser H, Jovanović L. Continuous glucose monitoring during pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2009;11. <https://doi.org/10.1089/dia.2008.0136>.
190. Mello G, Parretti E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Cianciulli D, et al. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000;23:1494–8. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1494>.
191. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:507–12. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00497-6](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00497-6).
192. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060–79. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>.
193. Kerssen A, de Valk HW, Visser GHA. Do HbA1c levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus? *Diabetologia* 2006;49:25–8. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0057-7>.
194. Thévenot DR, Toth K, Durst RA, Wilson GS. Electrochemical biosensors: Recommended definitions and classification. *Biosens Bioelectron* 2001;16:121–31. [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(01\)00115-4](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(01)00115-4).
195. Clark LC, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1962;102:29–45. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb13623.x>.
196. Christiansen T, Jakobsen K. The slow penetration of enzymebased biosensors into clinical chemistry analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:31–5. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04253.x>.
197. Tavis DR, Shoaibi A. The public health impact of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®) - An assessment of the literature. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:518–22. <https://doi.org/10.1089/1520915041705956>.
198. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Monitorización Continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa 2018.

199. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, et al. Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: A 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial. *Diabetes Care* 2017;40:63–8. <https://doi.org/10.2337/dc16-1525>.
200. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:49–56. <https://doi.org/10.1089/152091500316737>.
201. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: Implications for continuous monitoring. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 1999;277. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.277.3.e561>.
202. Kruger DF, Edelman S V., Hinnen DA, Parkin CG. Reference Guide for Integrating Continuous Glucose Monitoring Into Clinical Practice. *Diabetes Educ* 2019;45:3S-20S. <https://doi.org/10.1177/0145721718818066>.
203. Medtronic. Diabetes - CGM Use in Clinical Trials | Medtronic n.d. <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/therapies-procedures/diabetes/clinical-management/professional-continuous-glucose-monitoring.html> (accessed October 3, 2021).
204. Abbott. Abbott FreeStyle Libre Pro Sensor Flash Glucose Monitoring n.d. <https://www.freestyle.abbott/in-en/products/freestyle-libre-pro.html> (accessed November 28, 2021).
205. Medtronic. Diabetes - Continuous Glucose Monitoring Systems | Medtronic n.d. <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/diabetes/continuous-glucose-monitoring-systems.html> (accessed October 3, 2021).
206. Dexcom. Dexcom Continuous Glucose Monitoring | Dexcom CGM n.d. <https://www.dexcom.com/es-ES> (accessed October 3, 2021).
207. Ascensia. Eversense n.d. <https://www.diabetes.ascensia.es/eversense/eversense-overview/> (accessed October 3, 2021).
208. Menarini. GlucoMen Day | Menarini ES - GlucoMen Day | Menarini Diagnostics n.d. <https://glucomenday.es/> (accessed October 3, 2021).



209. Abbott. Sistema flash | FreeStyle Libre n.d.  
<https://www.freestylelibre.es/libre/productos.html> (accessed October 3, 2021).
210. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Sistemas de Asa Cerrada. Guía de Uso del Grupo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la Sociedad Española De Diabetes. n.d.
211. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Ramos-García V, Toledo-Chávarri A, et al. Seguridad, efectividad y coste-efectividad de los sistemas integrados de infusión subcutánea continua de insulina más sensor de monitorización continua de glucosa. n.d.
212. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruíz de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M, et al. SED-SEEP Consensus document on the use of continuous glucose monitoring in Spain. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2018;65:24–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.03.011>.
213. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947–53. <https://doi.org/10.2337/dc09-0889>.
214. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3805>.
215. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702–9. <https://doi.org/10.2337/DC14-0303>.
216. Battelino T, Liabat S, Veeze HJ, Castañeda J, Arrieta A, Cohen O. Routine use of continuous glucose monitoring in 10 501 people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2015;32:1568–74. <https://doi.org/10.1111/dme.12825>.
217. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections the diamond randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 317, JAMA; 2017, p. 371–8.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>.
218. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous

- glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections the gold randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017;317:379–87.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.19976>.
219. Ly T, Hewitt J, Davey RJ, Lim EEM, Davis EA, Jones TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:50–2.  
<https://doi.org/10.2337/dc10-1042>.
220. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: Further findings from the DIAMOND randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2017;40:736–41. <https://doi.org/10.2337/dc17-0133>.
221. Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, Beck RW, Huang ES, et al. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2010;33:2175–7. <https://doi.org/10.2337/dc10-0331>.
222. Cohen O, Körner A, Chlup R, Zoupas CS, Ragozin AK, Wudi K, et al. Improved glycemic control through continuous glucose sensor-augmented insulin pump therapy: prospective results from a community and academic practice patient registry. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:804–11.
223. Kerssen A, De Valk HW, Visser GHA. Validation of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) by the use of two CGMS simultaneously in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:699–706; discussion 707–9. <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.699>.
224. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45:S232–43.  
<https://doi.org/10.2337/DC22-S015>.
225. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:406–16.  
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0197-3>.
226. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia* 2018;61:1012–21. <https://doi.org/10.1007/s00125->

- 018-4545-y.
227. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glyceimic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 191, *Am J Obstet Gynecol*; 2004, p. 949–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.059>.
  228. Bühling KJ, Kurzidim B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Wäscher C, et al. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS®; Medtronic Minimed®) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:556–60. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830399>.
  229. Porter H, Lookinland S, Belfort MA. Evaluation of a new real-time blood continuous glucose monitoring system in pregnant women without gestational diabetes: A pilot study. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004;18:93–102.  
<https://doi.org/10.1097/00005237-200404000-00004>.
  230. Bühling KJ, Winkel T, Wolf C, Kurzidim B, Mahmoudi M, Wohlfarth K, et al. Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®). *J Perinat Med* 2005;33:125–31.  
<https://doi.org/10.1515/JPM.2005.024>.
  231. Schumacher A, Sidor J, Bühling KJ. [Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006;210:184–90. <https://doi.org/10.1055/S-2006-951743>.
  232. Langen ES, Kuperstock JL, Sung JF, Taslimi M, Byrne J, El-Sayed YY. Maternal glucose response to betamethasone administration. *Am J Perinatol* 2015;30:143–7.  
<https://doi.org/10.1055/S-0034-1376387>.
  233. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS® in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.12.006>.
  234. Taslimi MM, Navabi K, Acosta R, Helmer A, El-Sayed YY. Concealed maternal

- blood glucose excursions correlate with birth weight centile. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:456–60. <https://doi.org/10.1177/193229680800200315>.
235. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care* 2011;34:2198–204. <https://doi.org/10.2337/dc11-0723>.
236. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660–8. <https://doi.org/10.2337/DC11-0241>.
237. Dalfrà MG, Sartore G, Cianni G Di, Mello G, Lencioni C, Ottanelli S, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:853–9. <https://doi.org/10.1089/DIA.2010.0145>.
238. Dalfrà MG, Chillelli NC, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Biagioni S, et al. Glucose Fluctuations during Gestation: An Additional Tool for Monitoring Pregnancy Complicated by Diabetes. *Int J Endocrinol* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/279021>.
239. Mandujano A, Thomas A, Huston Presley L, Amini SB, Hauguel De Mouzon S, Catalano PM. Does the dawn phenomenon have clinical relevance in normal pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:116.e1-116.e5. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2013.04.006>.
240. Su J Bin, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y, Xu F, et al. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with  $\beta$  cell function. *Endocrine* 2013;43:370–5. <https://doi.org/10.1007/S12020-012-9753-5>.
241. Sung JF, Kogut EA, Lee HC, Mannan JL, Navabi K, Taslimi MM, et al. Correlation of continuous glucose monitoring profiles with pregnancy outcomes in nondiabetic women. *Am J Perinatol* 2015;32:461–7. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1390344>.
242. Law GR, Ellison GTH, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER, Temple R, et al. Analysis of Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: Distinct Temporal Patterns of Glucose Associated With Large-for-Gestational-Age Infants. *Diabetes Care* 2015;38:1319–25. <https://doi.org/10.2337/dc15-0070>.
243. Carreiro MP, Lauria MW, Naves GNT, Miranda PAC, Leite RB, Rajão KMAB, et al. Seventy two-hour glucose monitoring profiles in mild gestational diabetes

- mellitus: differences from healthy pregnancies and influence of diet counseling. *Eur J Endocrinol* 2016;175:201–9. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0015>.
244. Bonis C, Lorenzini F, Bertrand M, Parant O, Gourdy P, Vaurs C, et al. Glucose Profiles in Pregnant Women After a Gastric Bypass: Findings from Continuous Glucose Monitoring. *Obes Surg* 2016;26:2150–5. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2061-z>.
245. Panyakat WS, Phatihattakorn C, Sriwijitkamol A, Sunsaneevithayakul P, Phaophan A, Phichitkanka A. Correlation Between Third Trimester Glycemic Variability in Non-Insulin-Dependent Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy and Fetal Outcomes. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:622–9. <https://doi.org/10.1177/1932296817752374>.
246. Farabi SS, Barbour LA, Heiss K, Hirsch NM, Dunn E, Hernandez TL. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Altered Glycemic Patterns in Pregnant Women With Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2569. <https://doi.org/10.1210/JC.2019-00159>.
247. Law GR, Alnaji A, Alrefaii L, Endersby D, Cartland SJ, Gilbey SG, et al. Suboptimal nocturnal glucose control is associated with large for gestational age in treated gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2019;42:810–5. <https://doi.org/10.2337/dc18-2212>.
248. Hadar E, Chen R, Toledano Y, Tenenbaum-Gavish K, Atzmon Y, Hod M. Noninvasive, continuous, real-time glucose measurements compared to reference laboratory venous plasma glucose values. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:3393–400. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1463987>.
249. Nigam A, Varun N, Sharma S, Munjal YP, Prakash A. Glycaemic profile in the second and third trimesters of normal pregnancy compared to non-pregnant adult females. *Obstet Med* 2020;13:30–6. <https://doi.org/10.1177/1753495X18807549>.
250. Andersen MB, Ovesen PG, Daugaard M, Ostefeld EB, Fuglsang J. Cycling reduces blood glucose excursions after an oral glucose tolerance test in pregnant women: a randomized crossover trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020;45:1247–52. <https://doi.org/10.1139/APNM-2020-0020>.
251. Wuyts C, Simoens C, Pinto S, Philippaert K, Vennekens R. Continuous glucose monitoring during pregnancy in healthy mice. *Sci Rep* 2021;11.

- <https://doi.org/10.1038/S41598-021-83901-X>.
252. Tartaglione L, Di Stasio E, Sirico A, Di Leo M, Caputo S, Rizzi A, et al. Continuous Glucose Monitoring in Women with Normal OGTT in Pregnancy. *J Diabetes Res* 2021;2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9987646>.
  253. Gáborová M, Doničová V, Bačová I, Pallayová M, Bona M, Peregrim I, et al. Glycaemic Variability and Risk Factors of Pregnant Women with and without Gestational Diabetes Mellitus Measured by Continuous Glucose Monitoring. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/IJERPH18073402>.
  254. Rahmi RM, de Oliveira P, Selistre L, Rezende PC, Pezzella GN, dos Santos PA, et al. Continuous glucose monitoring in obese pregnant women with no hyperglycemia on glucose tolerance test. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0253047>.
  255. Kusinski LC, Murphy HR, Rolfe EDL, Rennie KL, Griep LMO, Hughes D, et al. Dietary Intervention in Pregnant Women with Gestational Diabetes; Protocol for the DiGest Randomised Controlled Trial. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/NU12041165>.
  256. Jones D, Rolfe EDL, Rennie KL, Oude Griep LM, Kusinski LC, Hughes DJ, et al. Antenatal Determinants of Childhood Obesity in High-Risk Offspring: Protocol for the DiGest Follow-Up Study. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/NU13041156>.
  257. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:88–93. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000129239.82126.a1>.
  258. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:256–60. <https://doi.org/10.1080/JMF.14.4.256.260>.
  259. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:576–81. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2004.01.055>.
  260. Cypryk K, Pertyńska-Marczewska M, Szymczak W, Wilczyński J, Lewiński A.

- Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Endocr Pract* 2006;12:245–50. <https://doi.org/10.4158/EP.12.3.245>.
261. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:174–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.012>.
  262. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4674–82. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4332>.
  263. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Sci Rep* 2016;6. <https://doi.org/10.1038/srep19920>.
  264. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0161-5>.
  265. Novodvorsky P, Walkinshaw E, Rahman W, Gordon V, Towse K, Mitchell S, et al. Experience with FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in management of refractory dumping syndrome in pregnancy shortly after bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* 2017;2017. <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0128>.
  266. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA<sub>1c</sub> in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018;35:1118–29. <https://doi.org/10.1111/dme.13649>.
  267. Lane AS, Mlynarczyk MA, De Veciana M, Green LM, Baraki DI, Abuhamad AZ. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol* 2019;36:891–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678733>.
  268. Yu Q, Aris IM, Tan KH, Li LJ. Application and Utility of Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*

- 2019;10. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00697>.
269. García-Moreno RM, Benítez-Valderrama P, Barquiel B, González Pérez-de-Villar N, Hillman N, Lora Pablos D, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2021:e14703. <https://doi.org/10.1111/DME.14703>.
270. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003;101:633–8.
271. Murphy HR, Rayman G, Duffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B, et al. Changes in the Glycemic Profiles of Women With Type 1 and Type 2 Diabetes During Pregnancy. *Diabetes Care* 2007;30:2785–91. <https://doi.org/10.2337/dc07-0500>.
272. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1680>.
273. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:1877–83. <https://doi.org/10.2337/dc12-2360>.
274. National Institute for Health and Care Excellence website. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/>.
275. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009613. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub2>.
276. Moy FM, Ray A, Buckley BS, West HM. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD009613. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub3>.
277. Feig DS, Asztalos E, Corcoy R, De Leiva A, Donovan L, Hod M, et al. CONCEPTT: Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial: A multi-center, multi-national, randomized controlled trial - Study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:167. <https://doi.org/10.1186/s12884->



- 016-0961-5.
278. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347–59.
  279. Scott EM, Feig DS, Murphy HR, Law GR. Continuous glucose monitoring in pregnancy: Importance of analyzing temporal profiles to understand clinical outcomes. *Diabetes Care*, vol. 43, American Diabetes Association Inc.; 2020, p. 1178–84. <https://doi.org/10.2337/dc19-2527>.
  280. Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, Heringa MP, de Valk HW, Kok M, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:1894–902. <https://doi.org/10.1111/dom.13310>.
  281. Wojcicki JM, Ladyzynski P, Krzymien J, Jozwicka E, Blachowicz J, Janczewska E, et al. What we can really expect from telemedicine in intensive diabetes treatment: Results from 3-year study on type 1 pregnant diabetic women. *Diabetes Technol Ther* 2001;3:581–9. <https://doi.org/10.1089/15209150152811207>.
  282. Dalfrà MG, Nicolucci A, Lapolla A, di Benedetto A, di Cianni G, Dolci MA, et al. The effect of telemedicine on outcome and quality of life in pregnant women with diabetes. *J Telemed Telecare* 2009;15:238–42. <https://doi.org/10.1258/jtt.2009.081213>.
  283. Di Biase N, Napoli A, Sabbatini A, Borrello E, Buongiorno AM, Fallucca F. Telemedicine in the treatment of diabetic pregnancy. *Ann Ist Super Sanita* 1997;33:347–51.
  284. Hanson U, Persson B, Enochsson E, Lennerhagen P, Lindgren F, Lundström V, et al. Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:817–21. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90455-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90455-1).
  285. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is There a Difference in Pregnancy and Glycemic Outcome in Patients with Type 1 Diabetes on Insulin Pump with Constant or Intermittent Glucose Monitoring? A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1109–13.

- <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0081>.
286. Secher AL, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes - an observational study. *Diabet Med* 2014;31:352–6. <https://doi.org/10.1111/dme.12383>.
  287. Stubbs SM, Pyke DA, Brudenell JM, Watkins PJ, Stubbs WA, Alberti KGMM. Management of the pregnant diabetic: home or hospital, with or without glucose meters? *Lancet* 1980;315:1122–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91564-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91564-0).
  288. Varner MW. Efficacy of home glucose monitoring in diabetic pregnancy. *Am J Med* 1983;75:592–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90438-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90438-2).
  289. Jones L V, Ray A, Moy FM, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD009613. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4>.
  290. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O’Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* 2018;41:1391–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-2534>.
  291. Polsky S. Pregnancy Intervention With a Closed-Loop System (PICLS) Study. Identification No. NCT03774186. <https://ClinicaltrialsGov/Show/NCT03774186> 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774186?term=NCT03774186&draw=2&rank=1> (accessed September 25, 2021).
  292. Benhalima K. Closed-loop Insulin Delivery in Pregnant Women With Type 1 Diabetes - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04520971?term=CRISTAL+study&draw=2&rank=1> (accessed October 3, 2021).
  293. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:180–8. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0386>.
  294. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an

- observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 2019;62:1143–53. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4850-0>.
295. Castorino K, Polsky S, O'Malley G, Levister C, Nelson K, Farfan C, et al. Performance of the Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring System in Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0085>.
296. ATTD 2020 ABSTRACTS. The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference Madrid, Spain-February 19-22, 2020. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:A1–250. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.2525.abstracts>.
297. Nørgaard SK, Mathiesen ER, Nørgaard K, Ringholm L. Comparison of Glycemic Metrics Measured Simultaneously by Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring and Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0109>.
298. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>.
299. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S200–10. <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>.
300. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS PA. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2021. <https://doi.org/10.1007/S00125-021-05568-3>.
301. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS PA. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021:dc210043. <https://doi.org/10.2337/DCI21-0043>.
302. Abell SK, Nankervis A, Khan KS, Teede HJ. Type 1 and Type 2 Diabetes

- Preconception and in Pregnancy: Health Impacts, Influence of Obesity and Lifestyle, and Principles of Management. *Semin Reprod Med* 2016;34:110–20. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571196>.
303. Federation ID. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes 2017. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/84-pregnancy-and-diabetes.html> (accessed August 8, 2021).
304. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;132:E228–48. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960>.
305. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes* 2018;42:S255–82. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.038>.
306. Lash RW. Diabetes and Pregnancy—An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Publication Note. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4042–4042. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-01939>.
307. Endocrine Society. Clinical Practice Guidelines | Endocrine Society n.d. <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines> (accessed August 8, 2021).
308. Rudland VL, Price SAL, Hughes R, Barrett HL, Lagstrom J, Porter C, et al. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2020;60:E18–52. <https://doi.org/10.1111/ajo.13265>.
309. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44:S73–84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>.
310. American Diabetes Association. 12. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:S94–8. <https://doi.org/10.2337/dc16-S015>.
311. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046–8. <https://doi.org/10.2337/dc08-2061>.
312. Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia* 2019;62:1123–8. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4904-3>.

313. Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, et al. Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021;dc202360. <https://doi.org/10.2337/dc20-2360>.
314. Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J, Martínez-Bru C, Gich I, Feig DS, et al. Continuous Glucose Monitoring Time-in-Range and HbA 1c Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:710–4. <https://doi.org/10.1089/DIA.2021.0073>.
315. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400–5. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>.
316. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 2020;63:242–52. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05027-0>.
317. Padmanabhan S, Lee VW, McLean M, Athayde N, Lanzarone V, Khoshnow Q, et al. The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2017;40:1323–30. <https://doi.org/10.2337/DC17-0391>.
318. Cahill AG, Tuuli MG, Colvin R, Cade WT, Macones GA. Markers of Glycemic Control and Neonatal Morbidity in High-Risk Insulin-Resistant Pregnancies. *Am J Perinatol* 2016;33:151–6. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1562929>.
319. Mulla BM, Noor N, James-Todd T, Isganaitis E, Takoudes TC, Curran A, et al. Continuous Glucose Monitoring, Glycemic Variability, and Excessive Fetal Growth in Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:413–9. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0443>.
320. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Knight M, Ranasinha S, Regan J, et al. Contemporary type 1 diabetes pregnancy outcomes: Impact of obesity and glycaemic control. *Med J Aust* 2016;205:162–7. <https://doi.org/10.5694/mja16.00443>.
321. Ladfors L, Shaat N, Wiberg N, Katararou A, Berntorp K, Kristensen K. Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187917>.
322. McGrath RT, Glastras SJ, Seeho SK, Scott ES, Fulcher GR, Hocking SL. Association between glycemic variability, HbA1c, and large-for-gestational-age

- neonates in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:e98–100.  
<https://doi.org/10.2337/dc17-0626>.
323. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:644–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602494>.
324. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: How using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-0636>.
325. Scholtens DM, Bain JR, Reissetter AC, Muehlbauer MJ, Nodzinski M, Stevens RD, et al. Metabolic Networks and Metabolites Underlie Associations Between Maternal Glucose During Pregnancy and Newborn Size at Birth. *Diabetes* 2016;65:2039–50. <https://doi.org/10.2337/DB15-1748>.
326. McCabe CF, Perng W. Metabolomics of Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep* 2017;17. <https://doi.org/10.1007/S11892-017-0890-3>.
327. Rahman ML, Feng YCA, Fiehn O, Albert PS, Tsai MY, Zhu Y, et al. Plasma lipidomics profile in pregnancy and gestational diabetes risk: a prospective study in a multiracial/ethnic cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9. <https://doi.org/10.1136/BMJDR-2020-001551>.
328. Curchoe CL, Bormann CL. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:591–600. <https://doi.org/10.1007/S10815-019-01408-X>.
329. Ramakrishnan R, Rao S, He JR. Perinatal health predictors using artificial intelligence: A review. *Womens Health (Lond Engl)* 2021;17. <https://doi.org/10.1177/17455065211046132>.
330. Artzi NS, Shilo S, Hadar E, Rossman H, Barbash-Hazan S, Ben-Haroush A, et al. Prediction of gestational diabetes based on nationwide electronic health records. *Nat Med* 2020;26:71–6. <https://doi.org/10.1038/S41591-019-0724-8>.
331. Saravanan P, Magee LA, Banerjee A, Coleman MA, Von Dadelszen P, Denison F, et al. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:793–800. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30161-3).
332. Abuelezz I, Hassan A, Jaber BA, Sharique M, Abd-Alrazaq A, Househ M, et al.

- Contribution of Artificial Intelligence in Pregnancy: A Scoping Review. *Stud Health Technol Inform* 2022;289. <https://doi.org/10.3233/SHTI210927>.
333. Meek CL, Tundidor D, Murphy HR et al. 1407-P: Laboratory Glycemic Markers vs. Continuous Glucose Monitoring (CGM) for Prediction of Neonatal Outcomes in Type 1 Diabetes Pregnancy—An Ancillary Study of the CONCEPTT Trial. *Diabetes* 2019;68 (Sup 1). <https://doi.org/10.2337/db19-1407-P>.
334. Tundidor D, Meek C, Murphy H, Yamamoto J, Scott E, Feig D, et al. O-049- Monitorización Continua de la Glucosa para la Predicción de Resultados Perinatales en Gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1. Análisis Secundario del Estudio CONCEPTT. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66.
335. Tundidor D, Meek C, Yamamoto J, Feig D, Murphy H, Corcoy R. Time in Range Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes: Achievement and Association with Pregnancy Outcomes. An Ancillary Study of the CONCEPTT Trial. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:A-42. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.2525.abstracts>.
336. Tundidor D, Meek C, Yamamoto J, Feig D, Murphy H, Corcoy R. O-10. Tiempo en Rango en Gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1: Cumplimiento y Asociación con Resultados Perinatales. Análisis Secundario del Estudio CONCEPTT. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2020;67.
337. Meek C, Tundidor D, Feig D, Yamamoto J, Scott E, Ma D, et al. O101. Continuous Glucose Monitoring Metrics Predict Suboptimal Materno-Fetal Outcomes in Type 1 Diabetes Pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:A-60. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.2525.abstracts>.
338. Tundidor D, Zawiejska A, Mathiesen E, Mantag U, Wender-Ozegowska E, Damm P, et al. DALI lifestyle intervention in pregnant women with BMI >29 kg/m<sup>2</sup>. Continuous glucose monitoring substudy. *Diabetologia* 2016;59:S1–581.
339. Tundidor D, Castilla M, Chico A, Adelantado J, de Leiva A, Corcoy R. P-172. Estudio DALI de Modificación de Estilo de Vida en Gestantes con IMC >29kg/m<sup>2</sup>. Subestudio de Monitorización Continuo de Glucosa. *Endocrinol Nutr* 2016;63:217.

## 10. ANEXOS

### 10.1. COMUNICACIONES A CONGRESOS CIENTÍFICOS

#### 10.1.1. Estudio CONCEPTT

- Póster. *American Diabetes Association 79<sup>th</sup> Scientific Sessions*. California, 2019.
  - Meek CL, Tundidor D, Murphy HR, Yamamoto JM, Scott EM, Dongdong MA, Halperin J, Feig DS, Corcoy R. **Laboratory Glycemic Markers vs. Continuous Glucose Monitoring (CGM) for Prediction of Neonatal Outcomes in Type 1 Diabetes Pregnancy—An Ancillary Study of the CONCEPTT Trial**. *Diabetes* 2019.<sup>333</sup>

Poster Presentations: Clinical Diabetes/Therapeutics

### **1407-P: Laboratory Glycemic Markers vs. Continuous Glucose Monitoring (CGM) for Prediction of Neonatal Outcomes in Type 1 Diabetes Pregnancy—An Ancillary Study of the CONCEPTT Trial**

CLAIRE L. MEEK, DIANA TUNDIDOR, HELEN R. MURPHY, JENNIFER M. YAMAMOTO, ELEANOR M. SCOTT, DONGDONG MA, JOSE HALPERIN, DENICE FEIG and ROSA CORCOY

Author Affiliations

*Cambridge, United Kingdom, Barcelona, Spain, Norwich, United Kingdom, Calgary, AB, Canada, Leeds, United Kingdom, Boston, MA, Toronto, ON, Canada*

*Diabetes* 2019 Jun; 68(Supplement 1): -.  
<https://doi.org/10.2337/db19-1407-P>





- Comunicación oral. XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. Sevilla, 2019.
  - Tundidor D, Meek CL, Murphy HR, Yamamoto JM, Scott EM, Feig DS, Corcoy R. **Monitorización continua de la glucosa para la predicción de resultados perinatales en gestantes con diabetes mellitus tipo 1. Análisis secundario del estudio CONCEPTT.** Endocrinol Diabetes Nutr. 2019.<sup>334</sup>



O-049 - MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA PARA LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS PERINATALES EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. ANÁLISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO CONCEPTT

D. Tundidor<sup>a</sup>, C.L. Meek<sup>b</sup>, H.R. Murphy<sup>c</sup>, J.M. Yamamoto<sup>d</sup>, E.M. Scott<sup>e</sup>, D.S. Feig<sup>f</sup> y R. Corcoy<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>b</sup>Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge. <sup>c</sup>Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich. <sup>d</sup>Departments of Medicine and Obstetrics and Gynecology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary. <sup>e</sup>Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, Leeds Centre for Diabetes and Endocrinology, University of Leeds, Leeds. <sup>f</sup>Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto. <sup>g</sup>Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. CIBER-BBN, on behalf of the CONCEPTT collaborative group.

Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está asociada a un incremento de morbilidad neonatal que mejora con el control glucémico óptimo en segundo y tercer trimestre de gestación.

**Objetivos:** Comparar la capacidad de los indicadores glucométricos obtenidos de la monitorización continua de glucosa (MCG) para predecir resultados perinatales en gestantes con DM1.

**Material y métodos:** A 225 participantes del estudio CONCEPTT, se les realizó MCG retrospectiva o en tiempo real durante 6 días, en primer trimestre, 24 y 34 semanas de gestación. Posibles variables predictoras: glucosa promedio, % tiempo en objetivo, % tiempo < 3,5 mmol/l, % tiempo < 2,78 mmol/l, área por encima de la curva (2,7, 3,5, 6,6 y 7,7 mmol/l), área por debajo de la curva (6,6 y 7,7 mmol/l), índices de glucemia alto y bajo de Kovatchev, coeficiente de variación (CV), desviación estándar y amplitud media de excursión glucémica. En el resumen se presentan los datos correspondientes a glucosa promedio, tiempo en objetivo y CV. Variables dependientes: recién nacidos grandes para la edad gestacional (RNGEG), hipoglucemia neonatal (HN) e ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Análisis estadístico: regresión logística no ajustada.

**Resultados:** El tiempo en objetivo y la glucosa promedio fueron predictoras de resultados perinatales pero no el CV (tabla). El control glucémico en los tres trimestres se asoció a RNGEG, pero la asociación se presentó de forma más tardía para HN (24-34 semanas) e ingreso en UCIN (24 semanas). Tanto la glucosa promedio como el tiempo en objetivo predijeron las 3 variables de resultados analizadas, siendo el tiempo en objetivo el mejor predictor.

Odds ratio no ajustada (IC95% para los indicadores glucométricos de MCG como predictores de resultados perinatales

	RNGEG		HN		Ingreso en UCIN	
Medida de control glucémico	n = RNGEG/total		n = HN/total		n = UCIN/total	
	1 <sup>er</sup> trimestre	24 sem	1 <sup>er</sup> trimestre	24 sem	1 <sup>er</sup> trimestre	24 sem
		34 sem		34 sem		34 sem

MCG	Tiempo en objetivo 63-140 (mg/dl)	0,97** (0,95-0,99)	0,96*** (0,94-0,98)	0,97* (0,95-1,00)	0,98 (0,96-1,0)	0,97** (0,95-0,99)	0,97* (0,95-1,0)	0,99 (0,97-1,01)	0,98* (0,96-1,0)	0,99 (0,97-1,01)
		n = 139/225	n = 127/202	n = 111/176	n = 57/225	n = 52/202	n = 43/176	n = 83/225	n = 72/202	n = 53/176
	Glucosa promedio (mmol/l)	1,27 (1,0-1,61)	1,47** (1,14-1,89)	1,63** (1,13-2,36)	1,17 (0,91-1,52)	1,49** (1,15-1,92)	1,38* (1,0-1,9)	1,15 (0,91-1,45)	1,37** (1,08-1,73)	1,16 (0,86-1,57)
	n = 139/225	n = 127/202	n = 111/176	n = 57/225	n = 52/202	n = 43/176	n = 83/225	n = 72/202	n = 53/176	
	CV (%)	24,4 (0,87-686)	7,79 (0,09-701)	2,14 (0,02-222)	1,67 (0,05-60,3)	1,77 (0,01-222)	0,95 (0,01-169)	0,11 (<0,01-2,89)	0,32 (<0,01-28,6)	0,20 (<0,01-28,6)
		n = 139/225	n = 127/202	n = 111/176	n = 57/225	n = 52/202	n = 43/176	n = 83/225	n = 72/202	n = 53/176

\*p ≤ 0,05; \*\* ≤ 0,01; \*\*\* ≤ 0,001.

**Conclusiones:** En gestantes con DM1 los indicadores glucométricos de MCG son predictores de resultados perinatales desde el primer trimestre de gestación.

- Comunicación oral. *51<sup>st</sup> Annual Meeting of the Diabetes in Pregnancy Study Group of the EASD*. Graz, 2019.
  - Tundidor D, Meek Cl, Yamamoto JM, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R.  
**Time in Range Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes. An Ancillary Study of the CONCEPTT Trial.**



June 15, 2019

Diana Tundidor  
Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona, Spain

Dear Diana:

**Re: 51<sup>ST</sup> Diabetic Pregnancy Study Group Meeting – September 5-8, 2019 / Graz, Austria**

I am pleased to inform you that your abstract entitled:

**OP 16**  
**Time in Range Targets in pregnant women with Type 1 diabetes. An ancillary study of the CONCEPTt trial**  
*Tundidor D, Meek CL, Yamamoto JM, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R, on behalf of the CONCEPTT collaborative group.*

has been selected as an oral presentation at the forthcoming 51<sup>st</sup> Annual DPSG Meeting to be held from September 5-8, 2019 at the Hotel Novapark in Graz, Austria.

Your presentation should be no longer than 15 minutes, followed by 5 minutes for discussion. It is scheduled in the oral presentation **Session 3 on September 6<sup>th</sup> from 16:45 – 17:45 hrs.**

Please confirm your participation before July 15<sup>th</sup> by responding directly to [Sheila.fleming@lawsonresearch.com](mailto:Sheila.fleming@lawsonresearch.com).

Meeting and travel information have been posted to the DPSG website and, if you have not already done so, we encourage you to register before July 15<sup>th</sup> to take advantage of the early bird registration fee.

On behalf of the Board, we look forward to welcoming you to our 51<sup>st</sup> annual meeting.

*Dorte Moller Jensen*

Dorte Moller Jensen  
DPSG Chair

**2018-19 DPSG BOARD EXECUTIVE. Chairperson: Dorte Moller Jensen, Denmark Past-Chair: Maria del Pilar Ramos Alvarez, Spain; Michael Maresh, UK; Adam Tabak, Hungary Treasurer: Gernot Desoye, Austria**

**Method:** Placentas were collected from a prospectively recruited cohort of women with GDM (n=16), risk factors for GDM but normoglycaemia (n=9) and healthy controls (n=7) as a substudy of a larger series investigating maternal endothelial function. Chorionic plate arteries (CPA) were dissected, mounted on 40µm wires in a wire myograph containing physiological salt solution and bubbled with 5% O<sub>2</sub> gas. Vessels were normalized to 0.9L<sub>5.1kPa</sub> and viability confirmed by contraction to 62.5mM KPSS solution. A cumulative dose response curve to U46619 (1x 10<sup>-10</sup>-3x10<sup>-6</sup>M) was conducted to assess contractility and maximum tension presented as a % of KPSS response. Following washout, vessels were precontracted with 3x10<sup>-7</sup>M U46619. Cumulative dose response curves for either calcitonin gene-related peptide (CGRP 1x10<sup>-10</sup>-1x10<sup>-6</sup>M) or Sodium nitroprusside (SNP 1x10<sup>-10</sup>-3x10<sup>-4</sup>M) were performed to assess vasodilatation. CGRP has both endothelial-dependent and independent mechanisms and so vasodilatation following incubation with nitric oxide synthase inhibitor L-NAME was also assessed.

**Results:** All groups had similar mean maternal age (32.0±5.6 years GDM, 31.3±5.0 risk factor, 32.7±6.5 control) and late pregnancy BP (105/67mmHg GDM, 110/72mmHg risk factor, 99/63mmHg controls). BMI was higher in GDM versus controls (32.6±6.9 vs 24.1±3.7, p=0.001), but similar to the risk group (31.3±6.9). Maximum contraction to U46619 was similar between groups (146%, 158% and 162% of KPSS response for GDM, risk factor and controls respectively, p=0.4). CGRP vasodilatation was also no different between GDM and non-GDM pregnancies (31% vs 29%, p=0.6), and did not alter with L-NAME incubation suggesting endothelial-independent effects. Vasodilatory response to SNP was attenuated in GDM pregnancy (mean 48.6±4.3% vasodilatation (p<0.001) compared with risk factor (73.4±4.2%) and controls (73.2±4.9%).

**Conclusion:** In this small study vascular reactivity on the fetal side of the placental circulation appears altered in women with GDM. CPAs from GDM pregnancies have reduced endothelial-independent vasodilatory capacity, suggesting a pro-contractile phenotype. These differences were not observed in the demographically similar risk factor group, suggesting mechanisms unique to diabetes and hyperglycemia. The exact mechanisms for glucose effect on these vessels, and specifically smooth muscle cells requires further exploration to better understand the effects on placental and pregnancy health.

## OP 16

### Time in Range Targets in pregnant women with Type 1 diabetes. An ancillary study of the CONCEPTt trial

*Tundidor D<sup>1</sup>, Meek CL<sup>2</sup>, Yamamoto JM<sup>3</sup>, Feig DS<sup>4</sup>, Murphy HR<sup>5</sup>, Corcoy R<sup>1</sup>, on behalf of the CONCEPTt collaborative group.*

*<sup>1</sup>Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, UK; <sup>3</sup>Departments of Medicine and Obstetrics and Gynecology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Alberta, Canada; <sup>4</sup>Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Canada; <sup>5</sup>Norwich Medical School, University of East Anglia, UK*

**Background:** ATTD and ADA are developing an International Consensus on Time in Range (TIR) targets for different groups of patients with diabetes, pregnant women with Type 1 diabetes being one of them. Proposed cut-offs and targets are listed in the 1<sup>st</sup> column of the table.

**Aims:** To address the rate of TIR achievement in pregnant women participating in CONCEPTt

**Methods:** 225 women participating in the CONCEPTt trial had 6-day CGM in 1<sup>st</sup> trimester, 24-25 and 34-35 weeks

**Outcomes:** % of women achieving the proposed targets in TIR, time below range and time above range at the three time points

**Statistics:** Descriptive statistics, chisquare, unadjusted logistic regression; significance p<0.05

**Results:** Participants characteristics: 86% European, 9% smokers, 34% overweight, 49% pump users. Neonatal outcomes: 61.8% large for gestational age, 54.7% hypoglycemia, 36.9% intensive care

admission. The % women achieving the proposed targets is displayed in the table. Achieving the target for time above range at 34 weeks was associated with a reduced risk of LGA (OR 0.434, p 0.013).

TIR category	% of women fulfilling the targets			P value 3 time points
	1 <sup>st</sup> trimester N=225	24-25 weeks N=202	34-35 weeks N=176	
Definition, target Below range <3.5 mmol/l, <4%	30.7%	53.0%	53.4%	<0.001
Range 3.5-7.8 mmol/l, ≥70%	9.3%	11.4%	36.9%	<0.001
Above range >7.8 mmol/l, <25%	14.7%	14.9%	36.9%	<0.001

**Conclusions:** CONCEPTt trial participants increased TIR targets during pregnancy, only achieving figures 35-50% in the 3<sup>rd</sup> trimester. Efforts should be directed to the achievement of higher TIR target rates, earlier in pregnancy.

#### OP 17

##### **Maternal BMI during Pregnancy and Childhood Adiposity: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study.**

*Jami L. Josefson, Patrick Catalano. Co-Authors: Alan Kuang, Denise M. Scholtens, Alan Dyer, William L. Lowe, Lynn P. Lowe, Boyd E. Metzger, on behalf of the HAPO FUS Cooperative Research Group. Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA*

**Background:** An obesogenic perinatal environment contributes to adverse metabolic health in offspring. Unraveling the relative contributions of maternal BMI and hyperglycemia during pregnancy to offspring obesity is a priority in order to successfully develop primordial prevention efforts. The objective of this study was to determine associations between maternal BMI measured during pregnancy, independent of maternal glycemia, with adiposity in peripubertal offspring.

**Methods:** In the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study, maternal BMI was measured at mean 27.6 weeks gestation and during the HAPO Follow-up Study (HAPO FUS), at mean age 11.4 years, direct measures of adiposity were obtained in 4832 children. Maternal BMI as a continuous and categorical variable was the primary predictor. Childhood outcomes were BMI, BMI z-score, sum of 3 skinfolds, body fat percentage, and waist circumference. Multiple logistic and linear regression were used for dichotomous and continuous outcomes, respectively. Model adjustments included offspring sex, field center (which accounts for race and ethnicity), pubertal status, maternal variables during pregnancy, and maternal glycemia on OGTT.

**Results:** As a continuous predictor, and in a fully adjusted model controlling for maternal glycemia, maternal BMI had positive and significant associations with continuous childhood adiposity outcomes (mean difference per 1 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI) BMI (0.29, 0.26-0.32), BMI z-score (0.08, 0.07-0.09), body fat% (0.52, 0.45-0.58), sum of skinfolds (1.12, 0.98-1.26), waist circumference (0.69, 0.62-0.76), and dichotomous outcomes (OR per 1 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI) obesity (1.13, 1.11-1.15), body fat% >85th percentile (1.09, 1.07-1.11), sum of skinfolds >85th percentile (1.09, 1.07-1.10) and waist circumference >85th percentile (1.10, 1.08-1.12). All p values were <0.001. Using the normal range for maternal BMI as the referent category (OR, 95% CI), underweight (UW) maternal BMI was associated with lower odds of childhood outcomes. Maternal BMI in the overweight (OW) and obese (OB) categories was associated with higher odds of these childhood outcomes: overweight/obese BMI (UW: 0.39, 0.3-0.5), (OW: 1.77,

- Comunicación oral. 13<sup>th</sup> International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. Madrid, 2020.

- Tundidor D, Meek CL, Yamamoto JM, Feig DS, Murphy HR, Corcoy R.  
**Time in Range Targets in Pregnant Women with Type 1 Diabetes: Achievement and association with pregnancy outcomes. An ancillary study of the CONCEPTT Trial.** Diabetes Technology and Therapeutics 2020.<sup>335</sup>

A-42

ATTD 2020 ORAL ABSTRACTS

**Conclusions:** We have developed a novel BGMS with innovative optical transmission absorbance system. Our new BGMS achieved accuracy more than 95% of data within  $\pm 7.1\%$  and met the ISO 15197:2013 requirement. In the next step, we will achieve accuracy within  $\pm 5\%$  through development including algorithm improvement.

164 / Abstract ID 404

**IMPACT OF HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING ON NIGHTTIME GLUCOSE VALUES BY USING INTERMITTENT CGM IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES: A PILOT STUDY**

**ORAL PRESENTATION SESSION 08**

A.J. Laguna-Sanz<sup>1</sup>, R. Martín-San Agustín<sup>2</sup>, F.J. Ampudia-Blasco<sup>1,3,4</sup>, J. Bondia<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain, <sup>2</sup>University of Valencia, Physical Therapy, Valencia, Spain, <sup>3</sup>Clinic University Hospital of Valencia, University of Valencia, Department Of Medicine, Division Of Endocrinology And Nutrition, Valencia, Spain, <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria, Incliva, Valencia, Spain, <sup>5</sup>Universitat Politècnica de Valencia, Instituto Universitario De Automática E Informática Industrial, Valencia, Spain

**Background and Aims:** The impact of different types of exercise on glucose homeostasis in people with type 1 diabetes still remains to be quantified. High Intensity Interval Training (HIIT) is often recommended as an effective and safe physical exercise for people with diabetes. The aim of this analysis was to evaluate the impact of HIIT on the nighttime glucose profiles in people with type 1 diabetes.

**Methods:** Six males (36.7 $\pm$ 6.1 years-old; BMI 25.1 $\pm$ 1.8 kg/m<sup>2</sup>) performed three HIIT weekly sessions using elastic bands for 12 weeks, with 48h rest in-between. Continuous glucose were recorded using a FreeStyle Libre® (FSL, Abbott, CA, USA) two-weeks before study initiation (baseline), on the first two-weeks of HIIT (First period), and on the last two-weeks (Last period). Glucose control was evaluated for <54 mg/dL, 54–70 mg/dL, 70–180 mg/dL, 80–140 mg/dL, 180–250 mg/dL and >250 mg/dL ranges, plus the mean glucose value overnight and the coefficient of variability (CV). The evaluated nighttime period was considered from midnight to 07:00 AM after each exercise session.

**Results:** No significant reduction was observed in time-in-range (in both ranges 70–180 or 80–140 mg/dL) between baseline, first and last periods. Similarly, time-in-hypoglycemia (<54 mg/dL and 54–70 mg/dL) showed also no significant changes after HIIT.

**Conclusions:** Our HIIT exercise program was proven to be safe for people with type 1 diabetes. No significance differences were observed in the time-in-range and other glycemic metrics, probably to small number of patients evaluated. Funding: Spanish Gov. DPI2016-78831-C2-1-R, FEDER funds, UPV PAID-06-18

Nighttime (00h–07h)	Period	<54	54–70	70–180	80–140	180–250	>250	Mean glucose	CV
		mg/dL [%]	mg/dL [%]	mg/dL [%]	mg/dL [%]	mg/dL [%]	mg/dL [%]	[mg/dL]	[%]
	Baseline	5,6	13,0	65,4	40,8	17,1	4,5	134,8	60,1
	First	2,4	9,0	61,3	35,3	24,1	5,7	146,5	59,4
	Last	6,4	14,9	63,8	36,6	16,1	5,1	134,2	60,7

165 / Abstract ID 427

**MULTI-NATIONAL CLINICAL PERFORMANCE OF THE WAVEFORM CASCAD CGM SYSTEM**

**ORAL PRESENTATION SESSION 08**

M. Rebec<sup>1</sup>, E. Anderson<sup>2</sup>, R. Dutt-Ballerstadt<sup>2</sup>, M. Fir<sup>3</sup>, M. Preložnik<sup>4</sup>, M. Naglic<sup>5</sup>, M. Mitrovic<sup>6</sup>

<sup>1</sup>WaveForm Technologies, R&d, Wilsonville, United States of America, <sup>2</sup>WaveForm Agamatrix, Research And Development, Wilsonville, United States of America, <sup>3</sup>Vizera d.o.o., Diabetes, Ljubljana, Slovenia, <sup>4</sup>General Hospital Celje, Endocrinology, Celje, Slovenia, <sup>5</sup>Clinical Hospital Merkur, Vuk Vrhovac, Clinic For Diabetes, Endocrinology And Metabolic Diseases, Zagreb, Croatia, <sup>6</sup>Clinical Center of Vojvodina, Endocrinology, Novi Sad, Serbia

**Background and Aims:** WaveForm has received CE Mark approval for the Cascade CGM, a trocar-less CGM system for people with diabetes. Part of the process leading to commercialization was a confirmation of the safety and efficacy of the system. The confirmation assessment included a multi-national 14-day in-clinic and home-use study.

**Methods:** The multi-national study was performed in clinical centers in Slovenia, Croatia and Serbia (n=57 diabetic subjects). Each subject inserted two 14-day CGM monitors. Subjects participated in home-use and in-clinic days. The five in-clinic days (day 1, 4, 7, 10 and 14), included 12 hours of blood glucose testing using a reference glucose analyzer. An accuracy assessment was completed comparing CGM glucose values to YSI values during in-clinic days and to fingerstick BGM glucose values during home use days.

**Results:** A total of 17669 in-clinic CGM/YSI data points were analyzed. %MARD was 11.4% and MAD was 14.7 mg/dL. Consensus-error grid analysis showed 99.3% of data points in zone A and B, and 0.7% in zone C. The system accuracy during home use was 12.7% and 15 mg/dL for %MARD and MAD, respectively. 98.6% of BGM/CGM readings were in zone A and B and 1.5% in zone C.

**Conclusions:** The performance of the Cascade/ GlucoMen Day CGM device over 14 days meets the requirements of a non-adjunctive CGM system for managing blood glucose levels in people with diabetes. We expect to launch the Cascade CGM system in Europe under the brand name of GlucoMen Day (distributed by A. Menarini Diagnostics) in the fourth quarter of 2019.

166 / Abstract ID 520

**TIME IN RANGE TARGETS IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES: ACHIEVEMENT AND ASSOCIATION WITH PREGNANCY OUTCOMES. AN ANCILLARY STUDY OF THE CONCEPTT TRIAL**

**ORAL PRESENTATION SESSION 08**

D. Tundidor<sup>1</sup>, C. Meek<sup>2</sup>, J. Yamamoto<sup>3</sup>, D. Feig<sup>4</sup>, H. Murphy<sup>5</sup>, R. Corcoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut De Recerca, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>University of Cambridge, Institute Of Metabolic Science, Cambridge, United Kingdom, <sup>3</sup>University of Calgary, Departments Of Medicine And Obstetrics And Gynecology, Cumming School Of Medicine, Calgary, Canada, <sup>4</sup>University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, <sup>5</sup>University of East Anglia, Norwich Medical School, Norwich, United Kingdom

**Background and Aims:** The International Consensus on Time in Range (TIR) recommendations for the interpretation of CGM data in people with diabetes have been recently published, and pregnant women with Type 1 diabetes are one of the groups considered. Proposed cut-offs and targets are listed below. **Aims:** 1) to address the rate of CGM-based clinical target achievement in pregnant women participating in CONCEPT, 2) to evaluate associations between CGM target achievement and pregnancy outcomes.

**Methods:** 241 women had 6-day CGM in 1<sup>st</sup> trimester, 203 at 24-25 and 177 at 34-35 weeks. **Outcomes:** 1) % of women achieving the proposed targets in TIR, time below range (TBR) and time above range (TAR) at the three time points, 2) associations of target achievement with pregnancy outcomes. **Statistics:** Descriptive, chisquare, unadjusted logistic regression; significance  $p < 0.05$ .

**Results:** 1) The % women achieving the targets is displayed in the table, 2) Achieving the target for TAR at 24 and 34 weeks was associated with a reduced risk of LGA (OR 0.389,  $p = 0.019$  and OR 0.393,  $p = 0.004$  at 24 and 34 weeks respectively) and at 34 weeks with a reduced risk of preterm birth (OR 0.433,  $p = 0.023$ ). Achieving the target for TBR was associated with increased risks attributable to the subgroup of women only meeting this target (86.8% baseline, 93.5% at 24-25 weeks, 62.1% at 34-25 weeks)

**Conclusions:** CONCEPT trial participants in both arms increased CGM target achievement during pregnancy, differences between groups being apparent in the 3<sup>rd</sup> trimester. Achieving the CGM target for TAR was associated with improved neonatal outcomes.

T1DM Pregnancy CGM Targets		% of women meeting the targets						Overall p-value
Category	Time target	1 <sup>st</sup> Trimester		24-25 weeks		34-35 weeks		
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
TIR	>75%	14.1%	12.8%	14.8%	11.1%	21.1%	3.004	
TBR	<5%	18.1%	15.8%	14.8%	18.2%	48.5%	<0.001	
TAR	<5%	34.2%	34.2%	32.7%	39.6%	42.7%	0.224	
Time in range	>75%	7.5%	6.8%	10.2%	8.6%	28.4%	<0.001	
Time below range	<5%	18.1%	15.8%	14.8%	18.2%	48.5%	<0.001	
Time above range	<5%	34.2%	34.2%	32.7%	39.6%	42.7%	0.224	

167 / Abstract ID 290

**AFREZZA PRE-MEAL BOLUS REDUCES EARLY GLYCEMIC EXCURSION DURING HYBRID CLOSED LOOP TREATMENT**

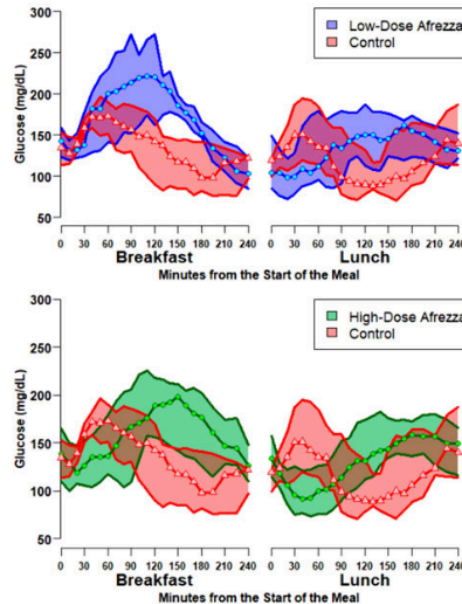
**ORAL PRESENTATION SESSION 09**

A. Galderisi<sup>1</sup>, N. Cohen<sup>2</sup>, P. Calhoun<sup>2</sup>, M. Breton<sup>3</sup>, K. Kraemer<sup>1</sup>, M. Zgorski<sup>1</sup>, L. Carria<sup>1</sup>, E. Cengiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yale School of Medicine, Pediatrics, New Haven, United States of America, <sup>2</sup>JAEB Center for Health Research, Diabetes Studies, Tampa, United States of America, <sup>3</sup>University of Virginia, Center For Diabetes Technology, Charlottesville, United States of America

**Background and Aims:** **Background.** Optimizing postprandial glycemic control during closed-loop (CL) treatment remains a challenge given the delays in insulin absorption and action. We aimed to investigate the effect of ultra-fast acting Afrezza inhaled insulin on improving post-prandial blood glucose control during hybrid closed loop (HCL) treatment in young adults with type 1 diabetes.

Figure. Glycemic Trends following Breakfast and Lunch



**Methods:** **Methods:** We conducted an inpatient, three-way, randomized crossover meal study to assess the efficacy and safety of Afrezza at a low ( $A_L$ ) and a high dose ( $A_H$ ) as compared to a rapid-acting insulin (RAI) pre-meal bolus during Diabetes-Assistant-HCL treatment. The 11 participants received two sequential meals on three study days with RAI,  $A_H$  (rounded up available Afrezza dose) or  $A_L$  (rounded down Afrezza dose). The primary efficacy outcome was the peak postprandial plasma glucose (PPG) level calculated by pooling data for four hours after the start of each meal.

**Results:** **Results:** The mean PPG for the RAI control arm and  $A_H$  were similar ( $185 \pm 50$  mg/dL vs.  $195 \pm 46$  mg/dL, respectively;  $p = 0.45$ ), while it was higher for meals using  $A_L$  ( $208 \pm 54$  mg/dL,  $p = 0.04$ ). The  $A_H$  achieved significantly lower early PPG level than the RAI arm (30 min;  $p < 0.001$ ), and improvement in PPG waned at 120 and 180 min ( $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** **Conclusions:** Afrezza ( $A_H$ ) pre-meal bolus reduced the early glycemic excursion and improved PPG during HCL compared to RAI pre-meal bolus. The improvement in PPG has not been sustained after the end of Afrezza glucodynamic action at 120m.

168 / Abstract ID 385

**EFFICACY AND SAFETY COMPARISON BETWEEN U-100 REGULAR HUMAN INSULIN AND RAPID ACTING INSULIN WHEN DELIVERED BY V-GO WEARABLE INSULIN DELIVERY DEVICE IN TYPE 2 DIABETES**

**ORAL PRESENTATION SESSION 09**

P. Mora<sup>1</sup>, D. Sutton, Jr.<sup>2</sup>, A. Gore<sup>3</sup>, B. Baliga<sup>4</sup>, R. Goldfaden<sup>5</sup>, C. Nikkel<sup>6</sup>, J. Sink Ii<sup>6</sup>, B. Adams-Huet<sup>7</sup>

- Comunicación oral. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. Madrid, 2020.

- Tundidor D, Meek C, Yamamoto J, Feig D, Murphy H, Corcoy R. **Tiempo en rango en gestantes con diabetes mellitus tipo 1: cumplimiento y asociación con resultados perinatales. Análisis secundario del estudio CONCEPTT.** Endocrinol Diabetes Nutr. 2020.<sup>336</sup>

presentó más cesáreas (55 vs 45,1%) sin diferencias en el resto de características basales respecto al grupo-C. Se diagnosticaron un total de 200 niños con TDAH y 22 con TEA. Tal y como se representa en la tabla, el grupo-DG presentó mayor riesgo de TDAH aún ajustado por factores de confusión. El no requerir insulina o un diagnóstico tardío no mitigó este riesgo. Respecto al TEA, la DG no fue un factor de riesgo, aunque sí lo fue tener un Apgar  $\leq 3$  al nacimiento.

**Conclusiones:** El riesgo de TDAH se incrementa por 2 en aquellas mujeres con DG comparado con la población sin diabetes. Estos datos no han sido confirmados respecto al TEA, pero el número limitado de eventos no permite realizar conclusiones firmes.

**O-09. DIFERENCIAS EN MICROBIOTA ENTRE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL TRATADAS CON INSULINA FRENTE A AQUELLAS TRATADAS CON METFORMINA**

M. Molina Vega<sup>a</sup>, M.J. Picón César<sup>a</sup>, I. Moreno Indias<sup>b</sup>, C. Gutiérrez Repiso<sup>c</sup>, S. González Romero<sup>c</sup> y F.J. Tinahones<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, IBIMA, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>c</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

**Objetivos:** Evaluar los cambios inducidos en la microbiota intestinal en aquellas gestantes con diabetes mellitus gestacional (DMG) tratadas con insulina vs aquellas tratadas con metformina.

**Material y métodos:** Se incluyeron 58 mujeres con DMG no controlada con dieta, participantes en el estudio MeDiGes (Eficacia del tratamiento con metformina en diabetes gestacional no controlada con dieta frente al uso de insulino terapia) que fueron aleatorizadas a recibir insulina (n = 28) o metformina (n = 30). Se recogió muestra para análisis de microbiota intestinal basal (antes del inicio del tratamiento) y en la visita parto. Se comparan características clínico-analíticas basales y cambios en la microbiota intestinal entre ambos grupos de tratamiento.

**Resultados:** Las características clínico-analíticas basales de ambos grupos se muestran en la tabla. Se observa que metformina disminuye la diversidad de la microbiota y produce una reducción significativa en el filo Firmicutes y un aumento en el filo Proteobacteria. Con respecto a las familias, a tiempo final en el grupo de metformina, en comparación con el grupo insulina, hay mayores niveles de Enterobacteriaceae (filo Proteobacteria) y menores niveles de Peptostreptococaceae (filo Firmicutes) (ambos p < 0,001). A nivel de especie, se observan significativamente menores niveles de Coprococcus catus a tiempo final en el grupo metformina (p < 0,001). Respecto a los cambios observados con cada tratamiento, con metformina, a nivel de familias, aumenta significativamente Enterobacteriaceae (p < 0,001), mientras que disminuyen significativamente Ruminococ-

caceae (p = 0,049), Lachnospiraceae (p = 0,022), Clostridiaceae (p = 0,029) y Peptostreptococaceae (p < 0,001). No se observan cambios significativos con insulina entre el momento final y basal.

**Conclusiones:** Metformina produce cambios significativos en la microbiota intestinal de mujeres con diabetes gestacional. A tiempo final, en el grupo metformina vs el grupo insulina hay mayores niveles de Enterobacteriaceae y menores niveles de Peptostreptococaceae y Coprococcus catus. En el grupo metformina se produce un aumento significativo de Enterobacteriaceae y un descenso significativo de Ruminococaceae, Lachnospiraceae, Clostridiaceae y Peptostreptococaceae. No se observan cambios significativos con insulina entre momento basal y final.

**O-10. TIEMPO EN RANGO EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: CUMPLIMIENTO Y ASOCIACIÓN CON RESULTADOS PERINATALES. ANÁLISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO CONCEPTT**

D. Tundidor<sup>a</sup>, C. Meek<sup>b</sup>, J. Yamamoto<sup>c</sup>, D. Feig<sup>d</sup>, H. Murphy<sup>e</sup> y R. Corcoy<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>b</sup>University of Cambridge, Institute of Metabolic Science, Cambridge. <sup>c</sup>University of Calgary, Departments of Medicine and Obstetrics and Gynecology, Cumming School of Medicine, Calgary. <sup>d</sup>University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Toronto. <sup>e</sup>University of East Anglia, Norwich Medical School, Norwich.

**Introducción:** En 2019 se publicaron las recomendaciones del Consenso Internacional sobre el tiempo en rango para la interpretación de los datos de monitorización continua de glucosa (MCG) en personas con diabetes.

**Objetivos:** 1) Evaluar la tasa de cumplimiento de los objetivos de tiempo en rango en gestantes participantes del estudio CONCEPTT. 2) Evaluar las asociaciones entre el cumplimiento de los objetivos de tiempo en rango y los resultados perinatales.

**Material y métodos:** MCG retrospectiva o en tiempo real durante 6 días en 241 participantes en primer trimestre, en 203 a las 24 semanas y en 177 a las 34 semanas de gestación. Variables de exposición: 1) % tiempo en objetivo 63-140 mg/dl, % tiempo < 63 mg/dl, % tiempo > 140 mg/dl 2) Variables de resultado: preeclampsia, cesárea, parto pretérmino, recién nacidos grandes para la edad gestacional (RNGEG), hipoglucemia neonatal (HN) e ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Análisis estadístico: regresión logística no ajustada.

**Resultados:** 1) El % de gestantes que alcanzaron los objetivos se muestra en la tabla. 2) Alcanzar el objetivo de % tiempo > 140 mg/dl se asoció con un menor riesgo de RNGEG (OR 0,389 (0,177-0,856) y OR 0,393 (0,208-0,742) a las 24 y 34 semanas respectivamente) y con un riesgo reducido de parto pretérmino (OR 0,433 (0,211-0,889) a las

Tabla O-09

	Insulina	Metformina	p
Edad (años)	34,1 ± 5,2	35,8 ± 4,2	0,180
Antecedentes familiares de DM (%)	57,1	51,7	0,618
Antecedentes personales de DG (%)	40	40,9	0,952
Primípara (%)	21,4	26,7	0,641
Edad gestacional (semanas)	25,5 ± 7,0	26,4 ± 6,5	0,603
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	30,6 ± 4,8	28,8 ± 5,7	0,202
Glucosa en ayunas (mg/dl)	84,3 ± 11,0	86 ± 13,8	0,612
HbA1c (%)	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,4	0,718



Tabla O-10

Objetivos de MCG en gestantes con DM1		% de mujeres que alcanzan los objetivos						
		1 <sup>er</sup> trimestre		24-25 semanas		34-35 semanas		
Glucosa	Tiempo	n = 241	Control MCG-tr p entre grupos	n = 203	Control MCG-tr p entre grupos	n = 177	Control MCG-tr p entre grupos	p entre trimestres
> 140 mg/dl	< 25%	14,1%	12,6%	14,8%	11,5%	36,7	27,5%	0,004
			15,6%		18,2%		46,5%	< 0,001
			NS		NS		0,009	
63-140 mg/dl	> 70%	7,5%	8,4%	10,3%	9,6%	34,5	26,4%	< 0,001
			6,6%		11,1%		43,0%	< 0,001
			NS		NS		0,020	
< 63 mg/dl	< 4%	31,5%	34,5%	52,7%	51,0%	53,7	45,1%	0,04
			28,7%		54,5%		62,8%	< 0,001
			NS		NS		0,018	

34 semanas). Alcanzar el objetivo de tiempo < 63 mg/dl se asoció con un aumento de riesgo, atribuible a que muchas de estas mujeres sólo alcanzaron este objetivo de glucosa baja (86,8% en primer trimestre, 93,5% a las 24-25 semanas, 62,1% a las 34-35 semanas).

**Conclusiones:** Las participantes del estudio CONCEPT aumentaron el cumplimiento de los objetivos de MCG durante la gestación, con diferencias entre los grupos de intervención en el tercer trimestre. El logro del objetivo de MCG para % tiempo > 140 mg/dl se asoció con mejores resultados perinatales.

#### O-11. EXPOSICIÓN A COMPUESTOS FENÓLICOS (BISFENOL-A Y METILPARABÉN) EN EL EMBARAZO Y SU RELACIÓN CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL, HOMEOSTASIS DE INSULINA Y FUNCIÓN DE CÉLULAS-BETA PANCREÁTICAS

Ó. Moreno-Pérez<sup>a</sup>, M.F. Fernández<sup>b</sup>, J.P. Arrebola<sup>c</sup>, R. Alfayate-Guerra<sup>d</sup>, M.T. López<sup>e</sup>, J. Serrano<sup>f</sup> y A. Picó Alfonso<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición, Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Universidad Miguel Hernández, Alicante. <sup>b</sup>Universidad de Granada, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada. <sup>c</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Granada. <sup>d</sup>Laboratorio de Hormonas, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante. <sup>e</sup>Laboratorio de Hormonas, Hospital Universitario de San Juan, FISABIO., San Juan de Alicante. <sup>f</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Universidad Miguel Hernández, Alicante.

**Objetivos:** El efecto de la exposición a disruptores endocrinos (compuestos químicos exógenos que interfieren con homeostasis hormonal), como por ejemplo bisfenol A (BPA) y metilparabén (MPB), sobre la diabetes mellitus gestacional (DMG) sólo se ha investigado en un pequeño número de estudios, con resultados no concluyentes. Nuestro objetivo fue Investigar la asociación entre las concentraciones de BPA y MPB en orina, y la presencia de DMG, la sensibilidad a la insulina y/o la función de las células beta en una cohorte de gestantes del área mediterránea.

**Materiales y métodos:** Estudio casos-contrroles multicéntrico, añadido a una cohorte gestacional. Se realizó un muestreo secuencial

de mujeres con O'Sullivan patológico (semana 24-27 gestación), e indicación de realización de prueba de confirmación de DMG (SOG 100 g, 3h). Se analizó presencia de DMG (Carpenter y Coustan), sensibilidad a la insulina mediante Índice Matsuda-SOG (WBSII), y funcionalidad de célula beta mediante modelo trapezoidal con cálculo del área incremental de insulina y glucosa bajo la curva (AUC-ins y AUGglu, respectivamente), y mediante el índice de disposición (DI) [(AUCins/AUGglu)\*WBSII]. Concomitantemente se cuantificaron las concentraciones en orina de BPA y MPB mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS). La relación entre los niveles urinarios de BPA y MPB con las variables dependientes se estudió mediante tests de correlación de Spearman y modelos multivariantes de regresión logística y lineal.

**Resultados:** De las 110 mujeres incluidas de 34,5 [29-38] años, 26 [24,7-28] semanas de gestación, IMC 27,9 [24-32] Kg/m<sup>2</sup>, el 40,4% de ellas cumplían los criterios de DMG. La población de estudio presentaba unas concentraciones urinarias de BPA 2,95 [1,17-4] µg/L, y MPB 12,1 [4,4-35,4] µg/L. Los niveles de BPA del 3<sup>er</sup> vs 1<sup>er</sup> Tertile no se asociaron con un mayor riesgo de DMG [OR 0,84 (0,3-2,3)], ni con diferencias en WBSII o DI. Estas variables tampoco estaban correlacionadas mediante Spearman. Los niveles de MPB 3<sup>er</sup> vs 1<sup>er</sup> Tertile no se asociaron con un mayor riesgo de DMG [0,76 (0,3-1,9)], pero sí con mayor WBSII (p < 0,01). Se encontró también una correlación negativa entre MPB y HbA1c, HOMA, AUCins/AUGglu y positiva con WBSII (p < 0,05). Esta relación desaparece cuando se realiza un análisis de regresión lineal multivariante, en el que se encuentra que IMC (B = -0,1, p = 0,002) sería el único factor independiente asociado a WBSII.

**Conclusiones:** En mujeres gestantes con O'Sullivan patológico, mayores concentraciones de BPA o MPB en orina no se asociaron con un mayor riesgo de DMG, una menor sensibilidad a la insulina, ni una menor función celular beta. Son necesarios más análisis que consideren otros variables confusoras como por ejemplo los hábitos dietéticos.

#### O-12. EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE HSA-MIR-29A-3P CIRCULANTE EN LA DIABETES GESTACIONAL Y SU MODIFICACIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA

J. Valerio<sup>a</sup>, A. Barabash<sup>b</sup>, C. Assaf-Balut<sup>b</sup>, N. García de la Torre<sup>b</sup>, L. del Valle<sup>b</sup>, M.Á. Rubio<sup>b</sup> y A.L Calle<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>b</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

- Comunicación oral. 14<sup>th</sup> International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes 2021.

- Meek C, Tundidor D, Feig D, Yamamoto J, Scott E, Ma D, Halperin J, Murphy H, Corcoy R. **Continuous Glucose Monitoring Metric Predict Suboptimal Materno-Fetal Outcomes in Type 1 Diabetes Pregnancy.** Diabetes Technology and Therapeutics 2021.<sup>337</sup>

A-60

results of the GBM model were confirmed using linear regression analysis.

**Results:** The study consisted of 9124 people with Type 1 diabetes, with a mean age of 45.1(±15.3) years, 50.3% female, mean BMI of 26.5(±6.2) kg/m<sup>2</sup> and mean baseline HbA1c 70.2(±18.3) mmol/mol. High diabetes-related distress was prevalent in 5476(60%) of people living with T1D at baseline. The two components of the DDS were significantly correlated ( $r_2=0.73$  P<0.0001). In the GBM model, baseline HbA1c (RI=51.4), GOLD score (RI=23.3), gender (RI=7.05) and fear of hypoglycaemia as an indication for starting on the FSL (RI=4.9) were associated with diabetes-related distress. The linear regression model confirmed that higher baseline HbA1c, higher GOLD score, female gender and fear of hypoglycaemia were significantly associated with DDS.

**Conclusions:** In this large UK cohort of people living with Type 1 diabetes, diabetes distress was prevalent and associated with high HbA1c, impaired awareness of hypoglycaemia and female gender.

O100 / #448

**Topic: AS13-Blood Glucose Monitoring and Glycemic Control in the Hospitals**

**IMPACT OF THE COVID-19 LOCKDOWN ON DIABETES PATIENTS IN JEDDAH, SAUDI ARABIA**

*A. Alzahrani, R. Alshareef, A. Alzahrani, L. Ghandoura*

*King Abdulaziz medical city, Family Medicine, Jeddah, Saudi Arabia*

**Background and Aims:** Aims To explore the impact of the coronavirus disease lockdown on diabetes patients living in Jeddah, Saudi Arabia, in terms of their compliance with medication intake and lifestyle habits, and quality of life.

**Methods:** In this cross-sectional, qualitative prospective study, a questionnaire was administered over the telephone to diabetes patients who had attended National Guard primary care centers in Jeddah, Saudi Arabia. The survey included questions on demographic data, type of diabetes, medications used, comorbidities, medication compliance, and daily habits before and after the lockdown, and those assessing patients' psychological parameters during the past month by using the Kessler Psychological Distress Scale (K10). Data analysis was performed using SPSS program version 26.

**Results:** Totally, 394 patients participated. All of them had type 2 diabetes, and 37.6% had only one comorbidity. Anti-diabetic monotherapy was used in 76.4% of the patients, while combination therapy was used in 23.6%. The compliance score before the lockdown was significantly higher (18.49±3.05) than that after it (17.40±3.25) (p-value <0.001). The average psychological assessment score was 9.78±4.14 (range 8–35). Male participants and smokers had a significantly better psychological status than female participants (p-value =0.002) and non-smokers (p value <0.001), respectively.

**Conclusions:** The patients' levels of compliance with medications and healthy lifestyle habits were significantly reduced after the lockdown. These findings highlight the need for healthcare professionals to encourage diabetes patients to adhere to healthy lifestyle habits and use telemedicine during lockdowns to ensure optimal blood glucose control and reduce the incidence of complications.

ATTD 2021 ORAL ABSTRACT PRESENTATIONS

O101 / #482

**Topic: AS13-Blood Glucose Monitoring and Glycemic Control in the Hospitals**

**CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING METRICS PREDICT SUBOPTIMAL MATERNO-FETAL OUTCOMES IN TYPE 1 DIABETES PREGNANCY**

*C. Meek<sup>1</sup>, D. Tundidor<sup>2</sup>, D. Feig<sup>3</sup>, J. Yamamoto<sup>4</sup>, E. Scott<sup>5</sup>, D. Ma<sup>6</sup>, J. Halperin<sup>6</sup>, H. Murphy<sup>7</sup>, R. Corcoy<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>University of Cambridge, Institute Of Metabolic Science, Cambridge, United Kingdom, <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut De Recerca, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>University of Toronto, Dept Of Medicine, Toronto, Canada, <sup>4</sup>University of Calgary, Dept Of Medicine, Calgary, Canada, <sup>5</sup>Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, Department Of Population And Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom, <sup>6</sup>Harvard University, Medical School, Boston, United States of America, <sup>7</sup>University of East Anglia, Norwich Medical School, Norwich, United Kingdom

**Background and Aims:** The optimal method of monitoring glycemia in pregnant women with type 1 diabetes remains controversial. This study aimed to assess if continuous glucose monitoring (CGM) metrics and alternative biochemical markers of glycemia could improve ability to identify pregnancies at risk of suboptimal obstetric and neonatal outcomes compared to biochemical markers including HbA1c.

**Methods:** 157 women from the CGM in pregnant women with type 1 diabetes trial (CONCEPT) were included in this pre-specified secondary analysis. HbA1c, CGM data, and alternative biochemical markers (glycated CD59, 1,5 anhydroglucitol, fructosamine and glycated albumin) were compared at approximately 12, 24 and 34 weeks gestation using logistic regression and ROC curves to predict pregnancy complications (pre-eclampsia, preterm delivery, large-for-gestational-age, neonatal hypoglycemia, admission to neonatal intensive care unit).

**Results:** HbA1c, CGM metrics, and alternative laboratory markers were all significantly associated with obstetric and neonatal outcomes at 24 weeks gestation. HbA1c, Time-in-range (TIR; 63-140 mg/dl; 3.5-7.8 mmol/l) and time-above-range (TAR; >140 mg/dl; >7.8 mmol/l) were the most consistently predictive CGM metrics and showed good predictive ability for many outcomes. Some alternative laboratory markers showed promise, but overall, they had lower predictive ability than HbA1c.

**Conclusions:** CGM metrics TIR and TAR performed well and had comparable predictive ability to HbA1c for many outcomes. Alternative biochemical markers of glycemia and other CGM metrics did not substantially improve the prediction of pregnancy outcomes. CGM metrics TIR and TAR are able to predict sub-optimal pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes.

O102 / #14

**Topic: AS14-Human factor in the use of diabetes technology**

**INTRODUCTION OF THE DIABETES EXERCISE PERCEPTION (DEEP-1) QUESTIONNAIRE FOR ASSESSING PERCEIVED ATTITUDES AND CHALLENGES IN ATHLETES WITH TYPE 1 DIABETES**

*S. Scott<sup>1,2</sup>, F. Fontana<sup>1</sup>, C. Hayes<sup>1</sup>, P. Lagrou<sup>1</sup>, T. Zueger<sup>2</sup>, P. Southerland<sup>1</sup>, C. Stettler<sup>2</sup>*

### 10.1.2. Estudio DALI

- Póster. 52<sup>nd</sup> European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting. Múnich, 2016.

- Tundidor D, Zawiejska A, Mathiesen E, Wender-Ozegowska E, Damm P, de Leiva A, Corcoy R. **DALI lifestyle intervention in pregnant women with BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>. Continuous glucose monitoring substudy.** Diabetologia 2016.<sup>338</sup>

Diabetologia (2016) 59 (Suppl 1):S1–S581

S449

week of diagnosis GDM: 21.8 $\pm$ 5.2 vs 23.8 $\pm$ 6.2,  $p=0.03$ ; percentage of insulin users: 79.2 vs 77.3%,  $p=NS$ ; week of starting insulin: 22.8 $\pm$ 5 vs 24.8 $\pm$ 5,  $p=0.03$ ; insulin dose: 34.7 $\pm$ 10 vs 29.5 $\pm$ 16 iu/day,  $p=0.03$ ; miscarriage history: 32.5 vs 30.8%,  $p=NS$ ; smoking history: 30.5 vs 31.2%,  $p=NS$ .

**Results:** The summary of obstetric and neonatal history between the two groups is as follows: [Maternal weight gain: 10.4 $\pm$ 4.4 vs 11.9 $\pm$ 3.7 kg,  $p=0.053$ ; week of delivery: 36.9 $\pm$ 2 vs 37.4 $\pm$ 0.7,  $p=0.04$ ; neonatal birth weight: 2857 $\pm$ 517 vs 2891 $\pm$ 341 g,  $p=NS$ ; women experienced hypoglycemia episodes: 24.5 vs 26.5%,  $p=NS$ ; pre-eclampsia rate: 4.9 vs 3.9%,  $p=NS$ ; Respiratory Distress Syndrome: 14.7 vs 12%,  $p=NS$ ; Neonatal hypoglycemia: 17.6 vs 14.7%,  $p=NS$ ; Jaundice: 20.6 vs 18.6%,  $p=NS$ ; Neonatal Intensive Care Unit admittance: 15.6 vs 14.7%,  $p=NS$ ; Caesarean Section (CS): 86.3 vs 56.9%,  $p<0.001$ ]. There were 2 cases of perinatal mortality in the IVF group. Associations between clinical characteristics and the adverse outcomes were tested among the IVF group. CS as a complication was not included in the analysis. However, the data showed a significant higher incidence of CS in the IVF group, which could be partially attributed to physicians and/or patient's preference. Regarding the glycemic control, 1-hour Postprandial BG was associated with maternal-fetal complications ( $r=-0.504$ ,  $p<0.001$ ). In addition, it was noted that there was no correlation between the FBG and HbA1c with maternal-fetal complications. Insulin dosage was associated with higher rate of maternal hypoglycemia ( $r=0.513$ ,  $p=0.001$ ), but it did not affect fetal outcome. History of preceding miscarriage was associated with smoking ( $r=0.299$ ,  $p=0.007$ ). BMI was not correlated with the week of GDM diagnosis. The statistical difference of the age and the BMI for the IVF group vs the spontaneous conception group may indicate that both age and increased BMI may have a negative affect on fertility.

**Conclusion:** There was no significant difference in the adverse pregnancy outcome of the IVF vs the spontaneous conception pregnancies complicated by GDM. It is apparent that strict postprandial metabolic control, which can be reached with intense early insulin therapy, can limit the incidence of the adverse pregnancy outcome. Our results indicated a need for earlier GDM screening in the IVF vs spontaneous conception pregnancies.

**Disclosure:** P. Thomakos: None.

#### 930

##### DALI lifestyle intervention in pregnant women with BMI $\geq 29$ kg/m<sup>2</sup>. Continuous glucose monitoring substudy

D. Tundidor<sup>1</sup>, A. Zawiejska<sup>2</sup>, E. Mathiesen<sup>3</sup>, U. Mantag<sup>2</sup>, E. Wender-Ozegowska<sup>2</sup>, P. Damm<sup>3</sup>, A. de Leiva<sup>1</sup>, R. Corcoy<sup>1</sup>, DALI Core Study Group;

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>University of Medical Sciences, Poznan, Poland, <sup>3</sup>Righospitalet, Copenhagen, Denmark.

**Background and aims:** The DALI study compared the impact of three interventions (healthy eating (HE), physical activity (PA), and HE + PA) vs a control group on the risk of GDM in a randomised controlled trial conducted in 9 European countries. In a subset of three of the participating centers, we performed a substudy investigating possible differences between the groups in 24h glucose values using continuous glucose monitoring (CGM). We aimed to compare average and variability of 24h glucose values measured by CGM in the four study groups.

**Materials and methods:** Pregnant women at risk of GDM (pre-pregnancy BMI  $\geq 29$  Kg/m<sup>2</sup>),  $\leq 19+6$  weeks of gestation, with normal glucose tolerance at baseline (IADPSG criteria) were included. The intervention was conducted by personal coaches, who had received standardized motivational interviewing training, and consisted of five face-to-face interviews and up to four telephone sessions. At 35-37 weeks CGM (iPro2, Medtronic) was performed for three days (minimum CGM information > 60% of the period required for inclusion). Sixty-four out of 198 women were included in the CGM substudy. Statistical analysis: variables are

expressed as %, mean  $\pm$  standard deviation or P50 (P25, P75) according to distribution; Chi-square test, ANOVA and Kruskal-Wallis ANOVA used for comparison.

**Results:** See table 1

**Conclusion:** In pregnant women with pre-pregnancy BMI  $\geq 29$  Kg/m<sup>2</sup>, lifestyle interventions did neither modify the average or variability of 24h glucose values measured by CGM at 35-37 weeks of gestation.

Variable	Control group N=16	Healthy eating (HE) N=16	Physical activity (PA) N=12	HE + PA N=20	p
Prepregnancy BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	32.7 (30.8, 33.7)	32.5 (31.2, 34.4)	31.7 (30.2, 33.0)	32.0 (29.7, 34.1)	0.702
Baseline fasting plasma glucose (mmol/l)	5.1 (4.9, 5.2)	4.8 (4.6, 5.2)	4.8 (4.7, 5.0)	4.8 (4.7, 5.0)	0.145
Diagnosis of GDM or overt DM (%)	33.3	37.5	27.3	16.7	0.560
Average glucose (mmol/L)	5.4 $\pm$ 0.4	5.3 $\pm$ 0.6	5.3 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.4	0.833
Day-time average glucose (mmol/L)	5.4 (5.2, 5.8)	5.2 (5.0, 5.8)	5.5 (5.2, 5.8)	5.4 (5.2, 5.9)	0.606
Night-time average glucose (mmol/L)	5.1 (4.7, 5.3)	5.1 (4.9, 5.6)	5.1 (4.4, 5.6)	5.3 (4.7, 5.8)	0.928
Glucose variability (arbitrary units)	2.4 (1.6, 3.2)	2.0 (1.3, 3.3)	2.4 (1.7, 4.0)	2.3 (1.2, 2.9)	0.883
Glucose stability (mg/dl/min)	0.027 (0.022, 0.037)	0.024 (0.020, 0.028)	0.024 (0.021, 0.030)	0.027 (0.023, 0.030)	0.474
Glucose level <3.3 mmol/L (%)	0.1 (0, 2.3)	0 (0, 0.6)	3.2 (0, 6.5)	0 (0, 1.9)	0.230
Glucose level >6.7 mmol/L (%)	6.4 (2.8, 18.1)	2.0 (1.0, 6.6)	10.6 (3.8, 16.2)	9.3 (3.4, 19.6)	0.283

**Clinical Trial Registration Number:** ISRCTN70595832

**Supported by:** HEALTH-F2—2009-242187

**Disclosure:** D. Tundidor: None.

#### 931

##### Postpartum dysglycaemia among women meeting criteria for overt diabetes in pregnancy

E. Nector<sup>1,2</sup>, C. Crowe<sup>1</sup>, L.A. Carmody<sup>1</sup>, B. Kirwan<sup>1</sup>, A. O'Dea<sup>3</sup>, P. Gillespie<sup>4</sup>, L.G. Glynn<sup>5</sup>, B.E. McGuire<sup>6</sup>, C. O'Neill<sup>4</sup>, P.M. O'Shea<sup>6</sup>, F.P. Dunne<sup>1</sup>;

<sup>1</sup>Galway Diabetes Research Centre, National University of Ireland Galway, Ireland, <sup>2</sup>Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark, <sup>3</sup>Department of General Practice, <sup>4</sup>School of Business and Economics, <sup>5</sup>School of Psychology, National University of Ireland Galway, <sup>6</sup>Department of Clinical Biochemistry, University Hospital Galway, Galway, Ireland.

**Background and aims:** The International Association for Diabetes in Pregnancy Study Groups, in addition to proposing new gestational diabetes diagnostic criteria in 2010, introduced a new category of overt diabetes in pregnancy (fasting glucose of  $\geq 7$  mmol/L, HbA1c of  $\geq 6.5\%$ , or random plasma glucose of  $\geq 11.1$  mmol/L confirmed by HbA1c/fasting plasma glucose). However, there is a lack of evidence regarding the postpartum implications of this classification.

**Materials and methods:** From January 2007 to December 2010, pregnant women across five centres were screened for GDM (one-step method; 75g oral glucose tolerance test [OGTT] with fasting, 1-hr and 2-hr values). Women were retrospectively classified as having overt diabetes in pregnancy, hyperglycaemia not meeting overt diabetes criteria, or normal glucose tolerance (NGT) according to IADPSG criteria. All women meeting IADPSG criteria for GDM were invited back for an OGTT at 12 weeks postpartum, and invited for later follow-up to 5 years postpartum. Women were included in this study if they attended at least once during this time period. American Diabetes Association criteria for the diagnosis of prediabetes (fasting glucose 5.6-6.9 mmol/L, 2-hr glucose 7.8-11.0 mmol/L, HbA1c 39-47 mmol/mol) and diabetes (fasting glucose  $\geq 7$  mmol/L, 2-hr glucose  $\geq 11.1$  mmol/L, HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol) were used to classify glycaemic status at follow-up. The chi-squared and Fisher's tests were used to examine differences across groups.

# DALI lifestyle intervention in pregnant women with BMI ≥ 29 Kg/m<sup>2</sup>. Continuous glucose monitoring substudy

D. Tundidor<sup>1</sup>, A. Zawiejska<sup>2</sup>, E. Mathiesen<sup>3</sup>, U. Mantag<sup>2</sup>, E. Wender-Ozegowska<sup>2</sup>, P. Damms<sup>3</sup>, A. De Leiva<sup>1</sup>, R. Corcoy<sup>1</sup>, DALI Core Study Group  
<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>University of Medical Sciences, Poznan, Poland. <sup>3</sup>Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark  
 52nd EASD Annual Meeting, Munich, 12-16 September 2016



## Background

Gestational diabetes mellitus (GDM) is an increasing Europe-wide problem. Lifestyle studies conducted specifically in overweight or obese pregnant women essentially involving weight gain restriction, reduce the prevalence of GDM and restrict gestational weight gain (GWG), although the quality of the published studies thus far is essentially poor.  
 The DALI study (Vitamin D And Lifestyle intervention for GDM prevention) compared the impact of three interventions (healthy eating (HE), physical activity (PA), and HE + PA) vs a control group on the risk of GDM in a randomised controlled trial conducted in 9 European countries.

The DALI Lifestyle Pilot study concluded that an antenatal HE intervention is associated with less GWG and lower fasting glucose compared with PA alone.  
 In a subset of three of the participating centers, we performed a substudy investigating possible differences between the groups in 24h glucose values using continuous glucose monitoring (CGM).

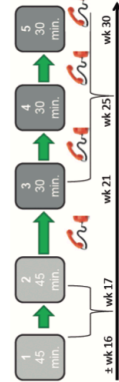


## Aim

We aimed to compare average and variability of 24h glucose values measured by CGM in the four study groups.

## Materials and methods

- Pregnant women characteristics**
  - Pre-pregnancy body mass index (BMI) ≥ 29 Kg/m<sup>2</sup>
  - < 19+6 weeks of gestation
  - Normal oral glucose tolerance test at baseline (based on IADPSG criteria: fasting glucose < 5.1 mmol/l; 1h glucose < 10.0 mmol/l; 2h glucose < 8.5 mmol/l)
- Randomized to the following groups:
  - Healthy eating (HE)
  - Physical activity (PA)
  - Both HE and PA (HE+PA)
  - Control
- Intervention:**
  - Was conducted by personal coaches, who had received standardized motivational interviewing training
  - Five face-to-face interviews and up to four telephone sessions



## Results

Table 1. Baseline characteristics of women included in the DALI CGM substudy

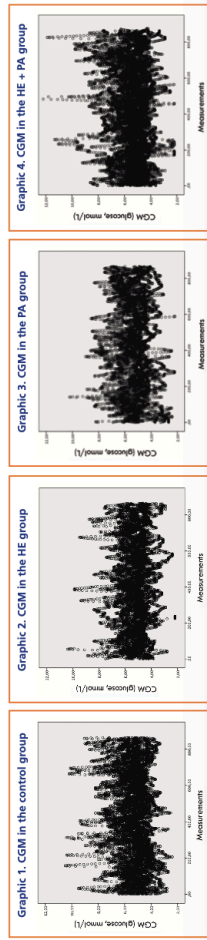
Variable	Control group	Healthy eating (HE)	Physical activity (PA)	HE + PA	Total	P
N	16	15	12	18	61	
First-degree family history of diabetes (%)	37.5	12.5	25	21.1	23.8	0.412
Age (years)	33.4 ± 7.09	32.9 ± 5.88	33.1 ± 3.69	32.1 ± 4.99	32.8 ± 5.52	0.942
Smoking status (%)	5	6.7	0	5.6	5.6	0.883
Higher education (%)	50	62.5	58.3	52.6	55.6	0.893
Employment (%)	87.5	100	83.3	73.7	85.7	0.171
Living with partner (%)	87.5	93.8	100	100	95.2	0.291
Chronic hypertension (%)	0	12.5	16.7	15.8	11.1	0.419
History of impaired glucose tolerance (%)	0	6.2	0	0	1.6	0.404
Previous pregnancies (%)	62.5	75	83.3	52.6	66.7	0.283
History of abortions (%)	0	0	0	0	0	nc
History of congenital malformations (%)	0	6.2	0	0	1.6	0.394
History of macrosomia (%)	0	6.2	8.3	21.1	9.5	0.188
Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.7	32.5	31.7	32	32.9	
Fasting PG (mmol/L)	(80.8-33.7)	(81.3-34.4)	(80.2-32.9)	(79.7-34)	(80.2-35.7)	0.233
1-h PG (mmol/L)	6.6 ± 1.19	6.94 ± 1.05	6.98 ± 1.04	6.9 ± 1.15	6.8 ± 1.14	0.81
2-h PG (mmol/L)	6.46 ± 0.81	6.21 ± 1.12	6.54 ± 1.75	7.00 ± 1.15	7.08 ± 1.54	0.89
			6.54 ± 1.76	6.22 ± 0.90	6.34 ± 1.13	

Table 2. CGM parameters per intervention group

Variable	Control group	Healthy eating (HE)	Physical activity (PA)	HE + PA	P
Wear (%)	100	100	100	100	0.440
Average glucose (mmol/L)	(98.5,100)	(97.7,100)	(99.9,100)	(95.6,100)	0.833
Day-time average glucose (mmol/L)	5.4 ± 0.4	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.4	5.5 ± 0.4	0.606
Night-time average glucose (mmol/L)	(5.3, 5.8)	(5.3, 5.8)	(5.3, 5.8)	(5.3, 5.9)	0.928
Glucose variability (arbitrary units)	(4.7, 5.3)	(4.9, 5.6)	(4.4, 5.6)	(4.7, 5.8)	0.883
Glucose stability (mg/dl/min)	(1.6, 3.2)	(1.3, 3.3)	(1.7, 4.0)	(1.2, 2.9)	0.474
Glucose < 3.3 mmol/L (%)	(0.02, 0.037)	(0.02, 0.028)	(0.02, 0.030)	(0.02, 0.030)	0.230
Glucose < 3.5 mmol/L (%)	(0.2, 3)	(0, 6.5)	(0, 1.9)	(0, 1.9)	0.257
Glucose > 17.8 mmol/L (%)	(1.7, 3.6)	(0, 4)	(0, 5.4)	(0, 2.8)	0.438
Glucose > 6.7 mmol/L (%)	(1.0, 10.6)	(0.3, 10.1)	(0.3, 10.1)	(0.6, 8.3)	0.283
Glucose > 7.8 mmol/L (%)	(2.8, 18.1)	(1.0, 6.6)	(3.8, 16.2)	(3.4, 19.5)	0.557
Glucose > 8.9 mmol/L (%)	(3.6, 16.6)	(0, 9)	(0.6, 16.6)	(0.5, 16.6)	0.495
	(0.1, 3)	0	0	0	
	(0.1, 3)	0	0	0	

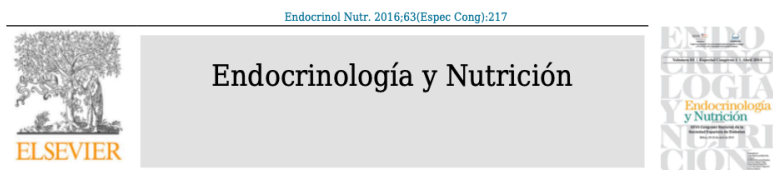
## Conclusion

In pregnant women with pre-pregnancy BMI ≥ 29 Kg/m<sup>2</sup>, lifestyle interventions did neither modify the average or variability of 24h glucose values measured by CGM at 35-37 weeks of gestation.



- Póster. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. Bilbao, 2016.

- Tundidor D, Castilla MJ, Chico A, Adelantado JM, de Leiva A, Corcoy R. **Estudio DALI de modificaciones de estilo de vida en gestantes con IMC  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>. Subestudio de monitorización continua de la glucosa.** Endocrinol Nutr 2016.<sup>339</sup>



P-172. - ESTUDIO DALI DE MODIFICACIÓN DE ESTILO DE VIDA EN GESTANTES CON IMC  $\geq 29$ . SUBESTUDIO DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

D. Tundidor, M.J. Castilla, A. Chico, J.M. Adelantado, A. de Leiva y R. Corcoy, en Representación del DALI Consortium

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

### Resumen

**Introducción:** Las intervenciones para prevenir la diabetes mellitus gestacional (DMG) con modificaciones del estilo de vida han producido resultados variados. El estudio DALI ha analizado en un ensayo clínico multicéntrico realizado en 9 países europeos el impacto de tres intervenciones (Dieta saludable, Actividad física y Dieta saludable + Actividad física combinadas) sobre el riesgo de DMG. En dos de los centros participantes, se ha realizado un subestudio de monitorización continua de glucosa (MCG).

**Objetivos:** Comparar los parámetros de MCG en las gestantes aleatorizadas a los cuatro grupos de estudio.

**Material y métodos:** Gestantes con un índice de masa corporal (IMC) pregestación  $\geq 29$  Kg/m<sup>2</sup>, que antes de las 20 semanas de gestación presentaban un test de tolerancia oral a la glucosa normal (criterios IADPSG). La intervención fue realizada por entrenadores personales que habían recibido una formación estandarizada en entrevista motivacional y consistió en 5 entrevistas personales y 4 sesiones telefónicas. A las 35-37 semanas de gestación se realizó MCG durante 3 días (iPro2, Medtronic), considerándose adecuadas para análisis las MCG con información  $\geq 60\%$  del período. Análisis estadístico: variables cualitativas expresadas como %, cuantitativas normales como media  $\pm$  DE, cuantitativas no normales como P50; test de ji-cuadrado, ANOVA, Kruskal-Wallis ANOVA.

**Resultados:** Se muestran en la tabla.

Variable	Control	Dieta saludable	Actividad física	Dieta s + Actividad f	fp
N	16	15	12	18	
% uso	100	99,2	100	99,5	ns
Glucosa media (mmol/l)	5,4 $\pm$ 0,4	5,2 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,4	5,4 $\pm$ 0,4	ns
Glucosa media diurna (mmol/l)	5,5	5,3	5,5	5,5	ns
Glucosa media nocturna (mmol/l)	5,0	5,0	5,1	5,2	ns
Variabilidad de glucosa (BGRI)	2,4	2,1	2,4	2,3	ns
Estabilidad de glucosa (SD of ROC)	0,0265	0,0239	0,0240	0,0274	ns
% < 3,3 mmol/l	0,1	0	3,2	0	ns
% < 3,5 mmol/l	1,7	0	4,9	0,3	ns
% < 3,9 mmol/l	3,6	0,6	7,6	2,8	ns
% > 6,7 mmol/l	6,4	1,7	10,6	8,3	ns
% > 7,8 mmol/l	1,2	0	1,5	2,7	ns
% > 8,9 mmol/l	0	0	0	0	ns

**Conclusiones:** En gestantes con IMC pregestación  $\geq 29$  Kg/m<sup>2</sup>, las intervenciones de modificación de estilo de vida testadas no han modificado los resultados de la MCG a las 35-37 semanas de gestación.

Financiación: European Community 7<sup>th</sup> Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement no 242187.



# ESTUDIO DALI DE MODIFICACIÓN DE ESTILO DE VIDA EN GESTANTES CON IMC $\geq 29$ Kg/m<sup>2</sup>. SUBESTUDIO DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Diana Tundidor, María José Castilla, Ana Chico, Juan M. Adelantado, Alberto de Leiva, Rosa Corcoy en representación del Dali Consortium

## antecedentes

- Las intervenciones para prevenir la diabetes mellitus gestacional (DMG) con modificaciones del estilo de vida han producido resultados variados. Oteng-Ntim E. et al. BMC Med 2012; 10:47
- El estudio DALI (Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Prevention) ha analizado en un ensayo clínico multicéntrico realizado en 9 países europeos, el impacto de tres intervenciones (Dieta saludable (DS), Actividad física (AF) y DS + AF combinadas) vs grupo control sobre el riesgo de DMG.
- En el estudio DALI Piloto, la intervención con DS resultó en menor incremento de peso gestacional (3,5 vs 5,2 Kg  $p$  0,03) a las 24-28 semanas y niveles de glucosa en ayunas más bajos (4,3 vs 4,6 mmol/L  $p$  0,01) a las 35-37 semanas comparado con el grupo de AF. Simmons D. et al. Diabetes Care 2015;38:1650-1656
- En tres de los centros participantes, se ha realizado un subestudio de monitorización continua de glucosa (MCG).

## objetivo

- Comparar los parámetros de MCG en las gestantes aleatorizadas a los cuatro grupos de estudio.

## participantes/métodos

Gestantes:

- índice de masa corporal (IMC) pregestación  $\geq 29$  Kg/m<sup>2</sup>
- test de tolerancia oral a la glucosa normal (criterios IADPSG)
- $< 20$  semanas

Intervención:

- realizada por entrenadores personales con formación estandarizada en entrevista motivacional
- 5 entrevistas personales + 4 sesiones telefónicas



MCG:

- a las 35-37 semanas
- iPro2, Medtronic
- 3 días
- suficiente si información  $\geq 60\%$  del período

Análisis estadístico:

- variables expresadas como %, media  $\pm$  DE, P50 (P25,P75) según tipo y distribución
- test de ji-cuadrado, ANOVA, Kruskal-Wallis ANOVA

## conclusiones

- En gestantes con IMC pregestación  $\geq 29$  Kg/m<sup>2</sup>, las intervenciones de modificación de estilo de vida testadas no han modificado los resultados de la MCG a las 35-37 semanas de gestación.

## financiación

- European Community 7th Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement no 242187



## resultados

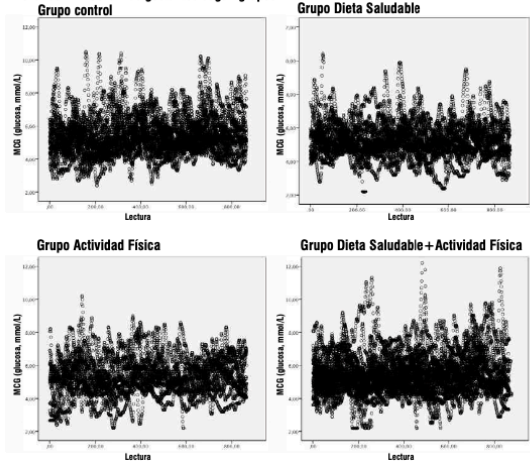
Tabla 1. Características basales de las gestantes según grupos

variable	control	dieta saludable	actividad física	dieta saludable + actividad física	total	p
N	16	15	12	18	61	
AF de 1er grado de DM (%)	37,5	12,5	25	21,1	23,8	0,412
Edad materna (años)	33,4	32,9	33,1	32,1	32,8	0,342
	+ 7,0	+ 5,8	+ 3,6	+ 4,9	+ 5,5	
Origen europeo (%)	75	75	66,7	73,7	73	0,957
Educación superior (%)	50	62,5	58,3	52,6	55,6	0,893
Situación laboral activa (%)	87,5	100	83,3	73,7	85,7	0,171
Estatus civil:						
-Con pareja (%)	87,5	93,8	100	100	95,2	0,291
HTA crónica (%)	0	12,5	16,7	15,8	11,1	0,419
Intolerancia a la glucosa previa (%)	0	6,2	0	0	1,6	0,404
Embarazos previos (%)	62,5	75	83,3	52,6	66,7	0,283
DMG previa (%)	0	0	0	0	0	ns
Abortos previos (%)	0	0	0	0	0	ns
Malformaciones congénitas previas (%)	0	6,2	0	0	1,6	0,394
Macrosomía previa (%)	0	6,2	8,3	21,1	9,5	0,184
IMC pregestación (Kg/m <sup>2</sup> )	32,7	32,5	31,7	32	32,9	0,168
	(30,8-33,7)	(31,3-34,4)	(30,2-32,9)	(29,7-34)	(30,7-35,7)	
Glucosa 0h (mmol/L)	5,0 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,3	0,223
Glucosa 1h (mmol/L)	7,4 $\pm$ 1,5	6,9 $\pm$ 1,8	6,9 $\pm$ 1,7	7,0 $\pm$ 1,1	7,0 $\pm$ 1,5	0,81
Glucosa 2h (mmol/L)	6,4 $\pm$ 0,8	6,2 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 1,7	6,2 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 1,1	0,89

Tabla 2. Parámetros de MCG en las gestantes según grupos

variable	control	dieta saludable	actividad física	dieta saludable + actividad física	p
Uso (%)	100	100	100	99,8	0,440
	(98,5,100)	(99,7,100)	(99,9,100)	(95,6,100)	
Glucosa media (mmol/L)	5,4 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,4	0,833
Glucosa media diurna (mmol/L)	5,4	5,2	5,5	5,4	0,606
	(5,2,5,8)	(5,0,5,8)	(5,2,5,8)	(5,2,5,9)	
Glucosa media nocturna (mmol/L)	5,1	5,1	5,1	5,1	0,928
	(4,7,5,3)	(4,9,5,6)	(4,4,5,6)	(4,7,5,8)	
Variedad de glucosa (BGH)	2,4	2,0	2,4	2,3	0,883
	(1,6,3,2)	(1,3,3,3)	(1,7,4,0)	(1,2,2,9)	
Estabilidad de glucosa (SD al ROC)	0,027	0,024	0,024	0,027	0,474
	(0,022,0,037)	(0,020,0,028)	(0,021,0,030)	(0,023,0,030)	
% $< 3$ mmol/L	0,1	0	3,2	0	0,230
	(0,2,3)	(0,0,6)	(0,6,5)	(0,1,9)	
% $< 3,5$ mmol/L	1,7	0	4,9	0,3	0,257
	(0,4,1)	(0,2,4)	(0,1,9,4)	(0,2,8)	
% $< 3,9$ mmol/L	3,6	0,3	7,6	2,1	0,438
	(1,0,10,6)	(0,10,1)	(0,8,12,3)	(0,6,8)	
% $> 7$ mmol/L	6,4	2,0	10,6	8,3	0,283
	(2,8,18,1)	(1,0,6)	(3,8,18,2)	(3,4,19,6)	
% $> 7,8$ mmol/L	1,2	0	1,5	1,9	0,557
	(0,3,6)	(0,0,9)	(0,4,6)	(0,5,7)	
% $> 8,9$ mmol/L	0	0	0	0	0,495
	(0,1,3)	(0,0)	(0,0)	(0,1,0)	

Gráfico 1. MCG en las gestantes según grupos



## 10.2. BECAS, PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

### 10.2.1. Estudio CONCEPTT

- Carta de reconocimiento otorgada al equipo del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* por el mayor reclutamiento en la cohorte de mujeres embarazadas desde marzo 2014 hasta marzo 2015.



- Premio concedido por la **Sociedad Española de Diabetes** a la Mejor Comunicación de Investigación Clínica presentada en el XXX Congreso Nacional celebrado en Sevilla en 2019.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES



- Elección del Artículo 2 para ser publicado en formato resumen y video explicativo en la sección Investigando en Diabetes de la página web de la **Sociedad Española de Diabetes** en 2021 (<https://www.sediabetes.org/investigacion/diciembre-2021/>).



### 10.2.2. Estudio DALI

- Beca concedida por la *Associació Catalana de Diabetis* para asistir al 52<sup>nd</sup> *EASD Annual Meeting* celebrado en Múnich en 2016.



L'Associació Catalana de Diabetis va concedir una bossa de viatge per l'assistència al congrés de l'EASD celebrat a Munich al 2016 a Diana Tundidor Rengel

Barcelona a 12 d'octubre de 2021

Cintia Gonzalez Blanco  
Secretaria científica ACD