

Metformina y gliburida en el tratamiento de la diabetes gestacional

Andersson Arias-Hernández*

Diego Rincón-Castillo**

*Médico interno, XII nivel de medicina. Escuela de medicina. Facultad de salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

**Médico farmacólogo. Profesor Auxiliar. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Sr. Andersson Arias Hernández. Carrera 35 No. 36-32. Bucaramanga. Santander. Colombia.
Correo electrónico: a_arias_h@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La diabetes gestacional es una alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable reconocida por primera vez en el embarazo en curso. La insulina ha sido el tratamiento farmacológico estándar para la diabetes gestacional, sin embargo la metformina y la gliburida son alternativas terapéuticas para el control de la glicemia. **Objetivo:** Determinar las ventajas de la metformina y la gliburida sobre la insulina en el tratamiento de la diabetes gestacional. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline (PubMed) y Scielo. Los términos DeCS utilizados fueron: “Diabetes Gestacional”, “Gliburida”, y “Metformina” en diferentes combinaciones; sus homólogos MeSH fueron: “Diabetes, Gestacional”, “Glyburide” y “Metformin”. La búsqueda obtenida incluyó 130 artículos, de los cuáles fueron seleccionados 53. **Resultados:** La gliburida es un medicamento categoría C en el embarazo. Sus concentraciones en cordón umbilical son insignificantes y es considerado seguro. Su tasa de éxito para lograr el control de la glicemia varía del 79% al 86%. La metformina es un medicamento categoría B en el embarazo. No ha mostrado efectos teratógenos en el primer trimestre del embarazo y logra un control de la glicemia en 24 horas. **Conclusiones:** La metformina y la gliburida logran valores de control de glicemia en diabetes gestacional similares a la insulina y no aumentan la teratogénesis en el primer trimestre del embarazo. Las complicaciones perinatales por su uso deben ser más estudiadas. **MÉD UIS. 2015;28(3):337-43.**

Palabras clave: Diabetes gestacional. Metformina. Gliburida.

Metformin and glyburide in the treatment of gestational diabetes

ABSTRACT

Introduction: Gestational diabetes is an impaired glucose tolerance of variable severity first recognized in the current pregnancy. Insulin has been the standard drug treatment for gestational diabetes, however metformin and glyburide are therapeutic alternatives to control glycemia. **Objective:** Determine the advantages of metformin and glyburide over insulin in the treatment of gestational diabetes. **Materials and methods:** A systematic research was performed in the databases Medline (PubMed) and Scielo. The DeCS terms used were: “Diabetes Gestacional”, “Gliburida”, and “Metformina” in different combinations; MeSH counterparts were: “Diabetes, Gestacional”, “Glyburide” and “Metformin”. The search obtained covered 130 articles, of which 53 were selected. **Results:** Glyburide is a category C drug in pregnancy. Their concentrations in umbilical cord are insignificant and is considered safe. Its success rate to achieve glycemic control ranges from 79% to 86%. Metformin is a category B drug in pregnancy. It has shown no teratogenic effects in the first trimester of pregnancy. It achieves glycemic control in 24 hours. **Conclusions:** Metformin and glyburide achieved glycemic control values in gestational diabetes similar to insulin. They do not increase the teratogenesis in the first trimester of pregnancy. Perinatal complications from its use should be more studied. **MÉD UIS. 2015;28(3):337-43.**

Keywords: Diabetes Gestacional. Metformin. Glyburide.

¿Cómo citar este artículo?: Arias-Hernández A, Rincón-Castillo D. Metformina y gliburida en el tratamiento de la diabetes gestacional. MÉD UIS. 2015;28(3):337-43.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Gestacional (DG) se define como intolerancia a los carbohidratos reflejada en una hiperglicemia de severidad variable, detectada por primera vez durante el embarazo^{1,2}. La hiperglicemia materna se produce debido a un aumento de la resistencia a la insulina y una alteración de la secreción de la misma mediada por hormonas tales como lactógeno placentario humano, cortisol, estrógenos, progestágenos y factor de necrosis tumoral³. El rango de aparición de DG va del 1% al 14% de los embarazos dependiendo de la población estudiada y las pruebas diagnósticas empleadas, considerándose a nivel mundial aproximadamente que el 7% de todos los embarazos se complica por DG lo que resulta en más de 200 000 casos anuales^{4,5}. Su presentación clínica inicial corresponde a síntomas de hiperglicemia como poliuria, polidipsia, polifagia, cefalea, alteraciones de la visión y astenia⁵.

En Colombia no existen estadísticas que reflejen el panorama nacional ya que los estudios existentes son pocos. Según los registros del servicio de alto riesgo obstétrico del Hospital Universitario del Valle en la ciudad de Cali entre 1989 y 1996, se estimó una incidencia de DG de 0,34%. El criterio diagnóstico de DG correspondía a la presencia de dos o más valores anormales, diferentes al de estado de ayuno, en la curva de glicemia de tres horas con una carga de 100 gramos de glucosa⁶. Entre 1999 y 2000 se realizó un tamizaje con las pacientes que asistieron a control prenatal a la sede central del Instituto de Seguro Social de la ciudad de Medellín. En este, a todas las embarazadas sin diagnóstico previo de diabetes mellitus se les realizó un test de *O' Sullivan* entre las semanas 24 a 28 de gestación. A las pacientes con valores mayores o iguales a 135 mg/dL a la hora se les realizó en ayunas la prueba oral de tolerancia a la glucosa con carga de 100 gramos, encontrándose una prevalencia de DG del 1,43%⁷.

Para el diagnóstico de la DG, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Internacional de la Diabetes en el Grupo de Estudio del Embarazo

(IADPSG) han alcanzado un consenso en el que durante el primer control prenatal se debe realizar una glicemia y si esta es mayor o igual a 92 mg/dL hace diagnóstico de DG. Si no se encuentran alteraciones en esta glicemia, posteriormente se debe hacer un tamizaje entre las semanas 24 a 28 con curva de tolerancia oral a la glucosa usando carga de 75 gramos, en el cual un solo valor alterado hace el diagnóstico de DG⁸⁻¹⁰. Sin embargo, el método diagnóstico de dos pasos con test de carga de 50 gramos de glucosa oral es ampliamente usado aún en Norte América, debido a que no existen ensayos clínicos que comparen la efectividad de esta prueba contra el método de tamizaje planteado por la ADA y la IADPSG¹¹.

Entre las complicaciones maternas de la DG se encuentran trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino, parto por cesárea y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 después del embarazo en un 50%¹²⁻¹⁴. Además, se aumenta el riesgo de muerte neonatal, mortinato y defectos congénitos, a causa de la excesiva transferencia de glucosa de la madre al feto. La macrosomía se presenta como principal complicación causada por la hiperinsulinemia fetal, la cual se convierte en un factor de riesgo para parto instrumentado, parto por cesárea, distocia de hombro e hipoglicemia neonatal¹⁵⁻¹⁷.

El objetivo principal del tratamiento en DG es controlar los niveles de glicemia y así disminuir el riesgo de complicaciones. Los valores de control de glicemia establecidos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, y la ADA son una glicemia preprandial menor o igual 95 mg/dL, un nivel de glucosa plasmática posprandial a la hora menor o igual de 140 mg/dL y a las dos horas posprandial menor o igual a 120 mg/dL (Ver Tabla 1)^{5,18}. El tratamiento inicial consiste en cambios en la dieta, la actividad física y monitoreo de la glucosa durante una a dos semanas⁵. Sin embargo, el 50% de las pacientes no alcanzan los umbrales establecidos por lo cual requieren completar su tratamiento con medidas farmacológicas¹⁹.

Tabla 1. Valores de control de glicemia

Muestra	Glicemia (mg/dL)
Preprandial	≤ 95
Posprandial (1 hora)	≤ 140
Posprandial (2 horas)	≤ 120

Fuente: Modificado de Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, y ADA.

La insulina ha sido por excelencia el tratamiento farmacológico para la DG y es un fármaco avalado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la ADA y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, de su siglas en inglés)³. La insulina humana regular o cristalina y la insulina humana NPH no cruzan la placenta y son las de elección. No obstante, el uso de insulina ha demostrado un alto riesgo de hipoglicemia materna con aproximadamente un 70% y aumento de peso durante el embarazo²⁰⁻²². Además, es un tratamiento costoso y dispendioso en su aplicación. Según Lautatzis *et al.* solo el 27% de las mujeres sometidas a insulina subcutánea como tratamiento para su DG estarían dispuestas a escogerla nuevamente en contraste con el 76% de las pacientes que prefieren un tratamiento en base a antidiabéticos orales²³. Los antidiabéticos orales se presentan como un tratamiento alternativo con un costo menor, un riesgo más bajo de hipoglicemia materna y una mayor tolerancia por parte de las pacientes. Entre los fármacos disponibles se encuentra la gliburida que es un secretagogo y la metformina con funciones insulinosensibilizantes¹. Tras un largo debate, estos dos medicamentos han sido aceptados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos para su uso en DG, mientras que la ADA y la FDA mantienen su restricción²⁴. El objetivo de este artículo es determinar las ventajas de la metformina y la gliburida sobre la insulina en el tratamiento de la diabetes gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente es una revisión sistemática basada en las bases de datos Medline (PubMed) y Scielo efectuada desde 1 de enero hasta el 30 de noviembre de 2014. Los términos DeCS utilizados fueron: “Diabetes Gestacional”, “Gliburida”, y “Metformina” en diferentes combinaciones; sus homólogos MeSH fueron “Gestational Diabetes”, “Glyburide” y “Metformin”. La búsqueda inicial realizada aportó un total de 130 artículos, de los cuáles fueron escogidos 53. Los criterios de inclusión principales fueron

aquellos artículos publicados desde 1995 hasta el 2014 que describieran el uso de antidiabéticos orales como alternativa terapéutica a la insulina durante el embarazo, utilizando como único filtro los idiomas inglés y español. Se excluyeron aquellos artículos que no hacían énfasis en la eficacia, la seguridad y las posibles complicaciones asociadas al uso de estos fármacos.

RESULTADOS

GLIBURIDA

La gliburida es una sulfonilurea de segunda generación, cuyo nombre químico es 1-[p-[2-(5-chloro-o-anisamido) ethyl] phenyl] sulfonyl]-3-cyclohexylurea²⁰. Este fármaco actúa aumentando la secreción de insulina por el páncreas. El receptor de la sulfonilurea es un componente del canal de potasio dependiente de ATP en la célula beta pancreática. La unión del fármaco conlleva a una inhibición de estos canales, lo cual altera el potencial de la célula, permitiendo el ingreso de calcio y la estimulación de la secreción de insulina²⁵. Por ende las sulfonilureas son útiles solo en pacientes con alguna función de las células beta. Sus efectos extrapancreáticos incluyen aumento de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, pero su importancia clínica es mínima²⁶.

La absorción por vía oral de la gliburida es buena, independiente de la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas aumentan una hora después de la toma del fármaco y alcanzan el pico máximo en un rango de dos a tres horas con una vida media de ocho horas. El metabolismo es hepático vía citocromo P450 (CYP2C9, CYP3A4/5 y CYP2C19), con metabolitos activos con capacidad hipoglicemiante que disminuyen la glucosa circulante aproximadamente en un 20% y es más eficaz en pacientes con un peso normal o ligeramente aumentado^{27,28}. Su eliminación es mayor en pacientes embarazadas²⁹. La dosis inicial en el embarazo es de 2,5 mg a 5 mg una o dos veces al día con una dosis máxima de 20 mg/día^{30,31}.

La gliburida es un medicamento categoría C en el embarazo. La hipoglicemia puede ocurrir en un 1% a 5%. En general la incidencia de reacciones adversas es del 3,2% a 4,1%. Las más comunes son gastrointestinales, entre estas náusea, vómito y dispepsia, y dermatológicas como prurito, urticaria, eritema y erupción maculopapular. Por otro lado, las alteraciones del perfil hepático son muy raras³⁰.

Existe evidencia del paso de gliburida al feto; sin embargo, las concentraciones en cordón umbilical son insignificantes y se considera seguro en el embarazo³¹⁻³³. La posible explicación para el poco transporte placentario del fármaco puede deberse a su amplia unión a proteínas plasmáticas^{34,35}.

Las tasas de éxito para lograr el control de la glicemia con gliburida varían del 79% al 86%. Se encontraron como factores predictores de fracaso de la terapia farmacológica la edad materna avanzada, edad gestacional temprana al momento del diagnóstico, multiparidad y niveles de glucosa en ayunas superiores a la media³⁶⁻³⁹.

Se han llevado a cabo múltiples estudios que comparan la eficacia de la gliburida contra la insulina. El ensayo clínico aleatorizado de Langer *et al.* analizó 404 mujeres diagnosticadas con DG asignadas para recibir insulina o gliburida, de estas, el 4% (ocho mujeres) de las pacientes en manejo con gliburida no hicieron control de los valores de glicemia y debieron ser reasignadas a tratamiento con insulina. Entre las complicaciones maternas la hipoglicemia fue más frecuente en el grupo de pacientes manejadas con insulina, mientras que la incidencia de preeclampsia y cesárea fue similar para ambos grupos. La presentación de complicaciones perinatales no mostró diferencias significativas entre la insulina y la gliburida. Langer *et al.* concluyeron que la gliburida es un tratamiento alternativo válido para la DG⁴⁰. Conway *et al.* encontraron que mujeres con glicemias plasmáticas en ayunas mayores o iguales a 110 mg/dL tenían una mayor probabilidad de hasta un 24% de no responder al tratamiento con gliburida⁴¹.

En el estudio llevado a cabo por Tempe *et al.* donde 64 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a recibir insulina o gliburida para el manejo de la DG no controlada con dieta y actividad física, se evidenció que el control de glicemia en sangre para ambos grupos fue similar. La presencia de complicaciones maternas ($p=0,87$) y fetales ($p=0,32$) fue similar en los dos tratamientos, presentándose un mayor número de casos de hiperglicemia neonatal en el grupo de gliburida pero sin significancia estadística⁴²; consecuentemente, Bertini *et al.* reportaron un mayor número de casos de hiperglicemia neonatal en pacientes manejadas con gliburida (33%) con respecto a las pacientes con insulina (4%)³⁶.

A pesar de los múltiples estudios que evalúan la eficacia del gliburida para controlar los niveles

de glicemia, son pocos los enfocados en detallar las complicaciones perinatales. Cheng *et al.* en un estudio de cohorte retrospectiva encontraron la asociación del uso de gliburida con un aumento del peso al nacer, un mayor número de ingresos a unidad de cuidado intensivo neonatal y mayor riesgo de muerte intrauterina. Sin embargo, el estudio concluye aceptando la limitación del mismo y recomienda realizar ensayos clínicos aleatorizados que puedan probar con mayor precisión la incidencia de estas complicaciones¹⁷. Otros hallazgos para tener en cuenta corresponden a la cohorte retrospectiva de Jacobson *et al.*, en donde se encontró que la tasa de preeclampsia en el grupo de gliburida es el doble (12%) con respecto a las de las pacientes manejadas con insulina (6%)³⁷.

Se han llevado a cabo estudios para determinar la seguridad de la gliburida en la lactancia materna. Estos han evidenciado que las concentraciones del medicamento en leche materna pueden ser indetectables y los máximos valores alcanzables son menos del 1,5% de la dosis de 5 mg y menos del 0,7% de la dosis de 10 mg. Además no se ha visto la presencia de hipoglicemia en el neonato^{22,43}.

METFORMINA

La metformina es una biguanida. Su nombre químico es 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina. Mejora la sensibilidad a la insulina reduciendo los niveles de glicemia en ayunas y las concentraciones de insulina. Disminuye la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y mejora la captación de glucosa a nivel del hígado y tejidos periféricos⁴³. Además, reduce la absorción intestinal de glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina. La metformina no se metaboliza y es excretada en la orina sin cambios. Su máxima concentración en el organismo se alcanza a las cuatro horas y su vida media es de 6,2 horas. La dosis inicial es de 500 mg a 850 mg al día, que se puede incrementar gradualmente hasta alcanzar los 2500 mg al día^{20,43}.

Es un medicamento categoría B en el embarazo. El perfil de seguridad ha sido ampliamente probado en el primer trimestre del embarazo sin mostrar efectos teratogénos en el feto en mujeres con síndrome de ovario poliquístico^{23,43,44}. Sus concentraciones en cordón pueden alcanzar el 50% de la concentración materna pero sin ningún impacto para el feto^{1,23}. No obstante, en el estudio de Eyal *et al.* se demuestran variaciones en la farmacocinética de la metformina

asociadas al embarazo, las cuales se atribuyen a los cambios del flujo sanguíneo renal secundarios a la alteración de la tasa de filtración glomerular y de secreción tubular, afectando así la depuración de metformina⁴⁵.

El sabor a metal se describe como la queja más común después de su ingesta. Además, se han documentado efectos a nivel del tracto gastrointestinal como diarrea, flatulencia, náuseas y vómito los cuales pueden ser minimizados mediante el aumento de la metformina gradualmente durante varios días⁴⁸. Los primeros estudios de la eficacia de la metformina fueron realizados por Coetzee *et al.* durante 1970. En 22 mujeres manejadas con metformina y 42 con insulina se evidenció que la metformina lograba un control de la glicemia en 24 horas en contraste con las dos a tres semanas que le tomaba a la insulina y no se presentaron casos de hipoglicemia materna⁴⁷.

Múltiples estudios realizados en la última década han demostrado que la eficacia de la metformina para alcanzar el control de la glicemia, es similar a la de la insulina con una diferencia estadísticamente no significativa. Sin embargo, se han apreciado tasas de fallo en pacientes manejadas con metformina hasta de un 46,3%. Rowan *et al.* en un ensayo clínico aleatorizado demostró que la presencia de complicaciones maternas y neonatales era similar tanto en pacientes manejadas con insulina como con metformina. Además, demostró que las maternas manejadas con metformina tenían una menor ganancia de peso y se observaron menos casos de hipoglicemia neonatal²². La confianza para el uso de la metformina se ha visto reforzada con los estudios de la última década. Dos meta-análisis de estudios observacionales han mostrado que el uso de este fármaco en el último trimestre del embarazo no ha mostrado aumento de la incidencia de malformaciones congénitas y muertes neonatales⁴⁹.

Los estudios han demostrado que la metformina es un medicamento seguro para el neonato durante la lactancia. El promedio de exposición del neonato al medicamento es un 0,11% a 0,65% de la dosis materna. No se ha evidenciado un descenso en los valores de glicemia en neonatos horas después de haber realizado la lactancia³². El seguimiento a dos años de hijos de madres con DG expuestos en su vida intrauterina a metformina, no ha mostró diferencia en las mediciones de la grasa central con respecto a los grupos de control. Se vió que

estos niños presentaban mayor circunferencia de miembros superiores y un aumento en el pliegue subcutáneo a nivel de bíceps y región subcapsular, lo cual sugiere una mejor distribución de la grasa en sitios subcutáneos y un menor almacenaje de grasa visceral y ectópica⁵⁰.

GLIBURIDA VERSUS METFORMINA

Se disponen de pocos estudios hasta el momento para comparar la gliburida contra la metformina. Se ha visto que la tasa de fallo para el control de la glicemia de la metformina es mayor que la de gliburida en una relación 2:1. Además, se ha presentado una tasa mayor de cesáreas no electivas, y neonatos de bajo peso en pacientes manejadas con metformina. No obstante, la incidencia de otras complicaciones maternas y fetales ha demostrado presentar una similar incidencia entre ambos fármacos^{48,51}. Ekpebegh *et al.* mostraron que las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 pregestacional que fueron manejadas con insulina, gliburida o metformina presentaban niveles de hemoglobina glicosilada similares, concluyendo que la temprana exposición a metformina y gliburida en mujeres gestantes no aumenta la tasa de malformaciones fetales, ni la tasas de mortalidad perinatal⁵². El metanálisis de Gutzin *et al.* reporta que la exposición en el primer trimestre para antidiabéticos orales no aumenta significativamente las tasas de malformaciones fetales o muerte neonatal respecto a las de insulina⁵³.

CONCLUSIONES

La metformina y la gliburida han mostrado capacidad para alcanzar control de los niveles glicemia en pacientes con DG en rangos similares a los que se obtienen en el tratamiento con insulina subcutánea. Estos dos antidiabéticos orales ofrecen disminución de la incidencia de hipoglicemia materna y bajas concentraciones en cordón umbilical para el feto. Su vía de administración oral es más cómoda respecto a la aplicación subcutánea de insulina. No se ha demostrado que la exposición de la madre a estos en el primer trimestre del embarazo aumente la presencia de malformaciones fetales. Sin embargo, la presencia de complicaciones perinatales aun no es clara debido a que los ensayos clínicos realizados han centrado su objetivo en el estudio del control de la glicemia materna, descuidando la aparición de estas. De no haber estudios que permitan aclarar la incidencia de complicaciones perinatales con mayor detalle, se mantendrá la restricción de la ADA y la

FDA sobre estos dos medicamentos en el esquema de manejo de DG.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Diego Rincón Castillo, Médico y Cirujano, Farmacólogo, por su dedicación a la cátedra de farmacología de la Universidad Industrial de Santander y apoyo a este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berggren E, Boggess K. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56: 827-836.
- Kim, S.Y., England, L., Wilson, H.G., Bish, C., Satten, G.A., and Dietz, P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health.* 2010; 100: 1047-1052.
- Paglia MJ, Coustan DR. The use of oral antidiabetic medications in gestational diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rep.* 2009;9: 287-290.
- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLOS ONE* 2013; 8(5): e64585.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl. 1): S62-S69.
- Gómez G, Mesa J. Diabetes y Embarazo. Evaluación del programa en la consulta de endocrinología del Hospital Universitario del Valle 1989-1996. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1997;48(4): 239-42.
- Cortés H, Ocampo I, Villegas A. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en una población de Medellín de 1999 - 2000: valor predictivo positivo de la prueba tamiz y comparación de los criterios de la NDDG y la ADA. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2002;53(1):81-5.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl. 1):S62-S69.
- American Diabetes Association. The American Diabetes Association (ADA) has been actively involved in the development and dissemination of diabetes care standards, guidelines, and related documents for many years. Introduction. *Diabetes Care.* 2009;32Suppl 1 :S1-2.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Donovan L. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2013;159(2):115-22.
- Maymone AC, Baillargeon JP, Menard J, Ardilouze JL. Oral hypoglycemic agents for gestational diabetes mellitus? *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(2): 227-238.
- Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK, Lee IM, Thompson ML, et al. A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66: 203-215.
- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(2): 103-113.
- Rowan JA, Gao W, Hague WM, McIntyre HD. Glycemia and its relationship to outcomes in the diabetes trial. *Diabetes Care.* 2010;33(1): 9-16.
- de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995;333(19): 1237-1241.
- Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):672.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001;98: 525-538.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352: 2477-2486.
- Refuerzo JS. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38: 227-234.
- Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004; 16: 245-250.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358: 2003-2015.
- Lautatzis M, Goulis D, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62 (11): 1522-1534.
- Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and Safety of Oral Antidiabetic Drugs in Comparison to Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoSOne.* 2014;10;9(10):e109985.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, González G, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science.* 1995;268(5209): 423-426.
- Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1997; 157:836.
- Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care.* 1997;17:1026-1030.
- DeFronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care.* 1984;7:72-80.
- Hebert M, Ma X, Narahariseti S, Krudys K, Umans J, Hankins G, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85: 607-614.
- Prendergast B. Glyburide and glipizide, second-generation oral sulfonylurea hypoglycemic agents. *ClinPharm.* 1984;3(5): 473-485.
- Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. *Paediatr Drugs.* 2002;4: 755-760.
- Sivan E, Feldman B, Dolitzki M, Nevo N, Dekel N, Karasik A. Glyburide crosses the placenta in vivo in pregnant rats. *Diabetologia.* 1995;38: 753-756.
- Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165: 807-12.
- Koren G. Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol.* 2001;15(3): 227-229.
- Garcia-Boursenissen F, Feig D, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycemic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4): 303-313.
- Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, LemosBebber FR, ZuccoViesi JM, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J PerinatMed.* 2005;33(6):519-23.
- Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1): 118-24.
- Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, Reynolds RM, Barbour LA. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* Jun 2006;107(6): 1303-1309.
- Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4): 1090-1094.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343: 1134-38.
- Conway D, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the

- treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(7): 491.
42. Tempe A, Mayanglambam R. Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynecol.* 2013;39(6):1147-52.
 43. Goh J, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med.* 2011;28(9):1082-87.
 44. Ballas J, Moore T, Ramos G. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2012;12: 33-42.
 45. Eyal S, Easterling TR, Carr D. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010;13:257-62.
 46. Bailey C. Metformin: a multitasking medication. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5(3): 156.
 47. Coetzee E, Jackson W. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five and a half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J.* 1980;58(20): 785-802.
 48. Moore L, Clokey D, Rappaport V, Curet L. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2010;115: 55-9.
 49. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: Good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care.* 2011;34:2329-30.
 50. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in Gestational diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34:2279-84
 51. Silva J, Pacheco C, Bizato J. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2010;111: 37-40.
 52. Ekpebegeh CO, Coetzee EJ, Van der Merwe L, Levitt NS. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med.* 2007;24:253-8
 53. Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:179-83