

TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE GESTAZIONALE

A cura della Dott.ssa Caterina Palleria

Il diabete mellito gestazionale (DMG), rappresenta il più comune disturbo metabolico in gravidanza, è definito come "intolleranza al glucosio che si sviluppa nel secondo e terzo trimestre della gravidanza, con conseguente iperglicemia di grado variabile"(1). Come conseguenza della crescente prevalenza dell'obesità e dell'avanzamento dell'età materna, l'incidenza di DMG è in aumento in tutto il mondo, costituendo una grave spesa per il sistema sanitario pubblico (2). Il DMG è una complicanza che colpisce circa il 6-7% delle gestanti (3) esponendole ad un maggiore rischio di morbilità e mortalità perinatale. Poiché insorge nella seconda parte della gravidanza, il periodo ottimale per lo screening è la 24°-28° settimana di gestazione (4). In alcune condizioni particolarmente a rischio, come l'obesità, il DMG pregresso e l'alterata glicemia a digiuno prima della gravidanza o all'inizio della stessa possono creare le condizioni per un'insorgenza precoce del DMG, e pertanto anche se non vi sono evidenze scientifiche forti, è raccomandato uno stile di vita sano e uno screening anticipato alla 16°-18° settimana di gestazione, da ripetere alla 24°-28° settimana in caso di negatività.

La diagnosi di DMG, è molto importante, perché se non trattato, comporta dei potenziali rischi sia per la gestante, quali ipertensione e ricorso al parto cesareo, sia per il nascituro quali macrosomia, distocia di spalla, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia (5,6). Inoltre il DMG non solo aumenta il rischio di complicazioni materne e fetali durante la gravidanza, ma aumenta anche il rischio di complicazioni a lungo termine sia nella madre che nella prole, in particolare le donne che hanno avuto il DMG presentano un rischio sette volte maggiore di andare incontro a diabete mellito di tipo 2 con un'incidenza cumulativa del 60% a dieci anni dalla diagnosi di DMG (7,8), mentre i nati hanno un rischio maggiore di sviluppare obesità, dislipidemia, alterata tolleranza al glucosio, insulino-resistenza e diabete, e ipertensione (9-12). Inoltre, le donne con storia di DMG hanno un tasso significativamente più alto di sviluppare obesità, ipertensione e sindrome metabolica, fattori di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari (13,14). Pertanto il trattamento precoce ed efficace del DMG è decisivo per ridurre le complicanze perinatali e ostetriche (15-17).

La maggior parte delle donne con DMG può essere gestita in maniera efficace con un programma di intervento sullo stile di vita (dieta e attività fisica) insieme all'automonitoraggio glicemico (livelli glicemici postprandiali a 1 e 2 ore) (18). La terapia dietetica si basa sulla restrizione di carboidrati per eliminare l'iperglicemia postprandiale (18). Tuttavia, è necessario un minimo apporto di 175 g di carboidrati al giorno per evitare carenze nutrizionali e chetosi, che possono portare a conseguenze negative per il neonato (19,20). Tuttavia in alcuni casi si rende necessario il trattamento farmacologico per ottenere un adeguato controllo glicemico. Poiché l'insulina non attraversa la barriera placentare, è considerata innocua per il feto. Tuttavia, la terapia insulinica presenta molti svantaggi, tra cui il rischio di ipoglicemia e l'aumento di peso

(21). I tipi di insulina più comunemente usati sono l'insulina regolare e l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). NPH è un'insulina intermedia, viene generalmente impiegata in caso di elevati livelli glicemici digiuno. Gli analoghi dell'insulina (Aspart e Lispro) hanno un minor rischio di determinare ipoglicemia, dato il minor tempo di raggiungimento del picco d'azione e la minore durata di azione rispetto all'insulina regolare, sono particolarmente efficaci soprattutto nel controllo della glicemia post-prandiale (22). Recentemente sono stati presi in considerazione, per un eventuale uso in gravidanza, anche gli analoghi dell'insulina *long-acting* (Glargine e Detemir) (23-25).

Negli ultimi anni, molti studi hanno focalizzato l'attenzione sull'uso dei farmaci ipoglicemizzanti orali per il DMG. In molti paesi l'uso di tali farmaci si sta diffondendo notevolmente, nonostante non siano stati approvati dalla Food and drug administration (FDA) e anche se l'insulina continua ad essere il trattamento di prima scelta per il DMG. Tuttavia alcune rilevanti associazioni quali l'American Diabetes Association (26), l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (27), l'Endocrine Society (28), la Canadian Diabetes Association (29) e il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (30) hanno inserito tali farmaci nelle attuali raccomandazioni, mentre in Italia secondo gli "Standard Italiani per la Cura del Diabete" (31) l'uso non è consentito a causa della carenza relativa ai pochi dati sul loro effetto a lungo termine.

METFORMINA

La metformina attraversa liberamente la barriera placentare (32), raggiungendo concentrazioni fetali di oltre il 50% rispetto a quelle rilevate nella circolazione materna (32, 33). Tuttavia, diversi studi forniscono dati rassicuranti per la non-teratogenicità di metformina (34-36). Il trial Metformin in Gestational Diabetes (MiG) condotto su 751 donne con DMG, ha comparato l'effetto della metformina con quello dell'insulina, dimostrando che la frequenza di outcome primario composito (ipoglicemia neonatale, sindrome da distress respiratorio, necessità di fototerapia, trauma alla nascita, Apgar a 5 min <7, prematurità) non è stata dissimile tra i due gruppi, così come quella relativa agli outcomes secondari (bimbi grandi per l'età gestazionale, elevati livelli di insulina del cordone ombelicale); ad ogni modo, **la frequenza di parto pretermine è risultata maggiore** nel gruppo trattato con metformina rispetto a quello trattato con insulina (P=0.04) (37). I dati relativi al follow-up a 2 anni del trial MiG, hanno dimostrato che i nati da madri trattate con metformina hanno presentato un **aumento dello spessore del tessuto adiposo sottocutaneo**.

Un altro studio, che ha comparato la metformina con l'insulina in donne con DMG non ha rilevato nessuna differenza significativa nella frequenza del ricorso al parto cesareo, di preeclampsia ed ipoglicemia neonatale (38). Dati interessanti emergono da uno studio che ha valutato donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) trattate con metformina prima e durante la gravidanza. Dall'analisi è emersa una maggiore frequenza di aborto spontaneo; i nati non presentavano ipoglicemia neonatale, basso peso alla nascita,

malformazioni, inoltre la valutazione a sei mesi ha dimostrato che i nati non presentavano né ritardo di crescita né alterato sviluppo psico-motorio (39). La valutazione ad un anno ha dimostrato che i nati presentavano un **peso superiore alla media** (40); inoltre gli stessi autori, dopo 8 anni di follow-up hanno riportato un **aumento dei livelli glicemici a digiuno** nei nati esposti a metformina (41).

Un ulteriore studio prospettico su 126 nati da madri con PCOS esposti a metformina non ha riportato nessun effetto avverso sulla crescita staturale-ponderale e sullo sviluppo psico-motorio a 18 mesi (42). Uno studio che ha comparato metformina con gliburide, non ha evidenziato nessuna differenza nella frequenza di preeclampsia o ipoglicemia materna, mentre una significativa riduzione dei tagli cesarei si è avuta nel gruppo trattato con gliburide, in relazione agli outcomes fetali è emerso che i nati del gruppo gliburide presentavano un peso maggiore mentre nessuna differenza è stata riscontrata riguardo all'ipoglicemia neonatale (43). In un ulteriore studio di comparazione tra metformina e gliburide non sono state riscontrate differenze per quanto concerne peso alla nascita, macrosomia, neonati grandi per l'età gestazionale, ipoglicemia neonatale e punteggio di Apgar a 1 e 5 minuti (44). ***Tuttavia i dati relativi agli effetti a lungo termine della metformina durante la gravidanza sono ancora scarsi.***

GLIBURIDE (GLIBENCLAMIDE)

Recenti studi hanno dimostrato che nati da madri trattate con gliburide hanno maggiore frequenza di sindrome da distress respiratorio, ipoglicemia, macrosomia e traumi alla nascita (45-47). In particolare uno studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di gliburide rispetto all'insulina, concludendo che non vi era alcuna differenza nel tasso degli outcomes materni e neonatali (48). Questi dati sono stati confermati da diversi trial clinici (47,49-51). Diversi grandi studi prospettici hanno confrontato gliburide verso insulina (43,44,47,48,52-57), non dimostrando differenze riguardo a macrosomia o peso della nascita (58-64); al contrario altri studi hanno rilevato **maggior numero di ricoveri in terapia intensiva neonatale a causa di ipoglicemia neonatale** nei nati esposti a gliburide (52, 62). Tale dato è stato confermato da un ulteriore grande studio (65), su 10.682 donne con DMG, in cui l'uso di gliburide ha significativamente aumentato i ricoveri in terapia intensiva neonatale, mentre nessuna differenza statisticamente significativa è emersa per quanto concerne il peso dei neonati. Uno studio più recente ha valutato più di 100.000 donne con DMG confrontando gliburide con insulina (66), anche in questo caso si è registrato un numero significativamente maggiore di ricoveri in terapia intensiva neonatale nel gruppo trattato con gliburide oltre che disturbi respiratori e neonati più grandi per l'età gestazionale; mentre nessuna differenza significativa si è registrata riguardo a ipoglicemia neonatale, traumi alla nascita, parto pretermine, ittero o tagli cesarei. ***Da una recente meta-analisi è emerso che i nati esposti a gliburide presentano un peso maggiore alla nascita, macrosomia e ipoglicemia neonatale rispetto agli esposti a insulina*** (52).

NUOVO STANDARD DI QUALITÀ DEL NICE

Nel 2016, Il NICE ha pubblicato un nuovo standard di qualità sul trattamento del DMG al fine di ottimizzare la gestione di tale patologia e delle sue complicanze. Tale standard nasce dalla consapevolezza dell'aumento di gravidanze complicate dal diabete, la cui incidenza è in accrescimento a causa dell'obesità e dell'età materna avanzata. Gli standard di qualità NICE 2016, sono stati sviluppati per poter misurare il miglioramento della qualità della cura secondo dei criteri di efficacia clinica, sicurezza del paziente, esperienza del paziente sia durante la gravidanza che nelle donne che stanno programmando una gravidanza e sono a rischio di diabete. In particolare sono state stilate 7 "raccomandazioni" da seguire:

- 1. Prescrizione di acido folico alle donne diabetiche che programmano una gravidanza almeno tre mesi prima del concepimento;***
- 2. Presa in carico da parte di un team assistenziale multidisciplinare della paziente con diabete preesistente entro 1 settimana dalla conferma della gravidanza;***
- 3. Determinazione del valore dell'emoglobina glicata, a inizio gravidanza, nelle donne con diabete preesistente;***
- 4. Valutazione della retina, nelle donne con diabete preesistente;***
- 5. Presa in carico a parte di un team assistenziale multidisciplinare della donna con DMG entro una settimana dalla diagnosi;***
- 6. Istruire e supportare le donne con DMG all'automonitoraggio dei livelli glicemici;***
- 7. Valutare i livelli di emoglobina glicata almeno una volta all'anno nelle donne che hanno avuto DMG.***

CONCLUSIONI

In conclusione, il dibattito sulla sicurezza degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza rimane ancora aperto, anche se attualmente in alcuni paesi sono ampiamente utilizzati. I dati di letteratura disponibili sull'uso della metformina sono rassicuranti per quanto riguarda gli outcomes perinatali e la teratogenicità. Inoltre dai risultati dei trials clinici si evince una maggiore superiorità in termini di sicurezza ed efficacia della metformina rispetto a gliburide. Pertanto attualmente anche se l'insulina rimane il farmaco di prima scelta, l'emergere di nuovi dati relativi alla sicurezza a lungo termine della metformina potrebbe far rivalutarne l'uso in gravidanza.

Bibliografia

1. American Diabetes Association (2016) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. doi:10.2337/dc16-S005.
2. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017 Mar 10. doi:10.1007/s40618-016-0607-5.
3. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122: 406–16.
4. Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, et al. Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy. *Diabetes Care* 2004;27: B54-60.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
6. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139:804-812 5,6.
7. Bellamy L et al (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
8. Sullivan SD et al (2012) Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep*. doi:10.1007/s11892-011-0238-3.
9. HAPO Study Cooperative Research Group (2002) The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *Int J Gynecology Obstetrics* 78:69–77.
10. Metzger BE (2007) Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 50:972–979.
11. West NA et al (2011) Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. doi:10.1007/s00125-010-2008-1.
12. Tam WH et al (2008) Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2008-0158.
13. Carpenter MW (2007) Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care*. doi:10.2337/dc07-s224.
14. Kitzmiller JL et al (2007) Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care*. doi:10.2337/dc07-s221.
15. Landon MB et al (2009) A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Eng J Med*. doi:10.1056/NEJMoa0902430.
16. Nguyen TH et al (2016) Are there benefits for gestational diabetes mellitus in treating lower levels of hyperglycemia than standard recommendations? *Can. J Diabetes*. doi:10.1016/j.cjcd.2016.05.009; 7.
17. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-2486.
18. Lapolla A et al (2009) Management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2:73–82.

19. Trumbo P et al (2002) Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 102:1621–1630.
20. Uplinger N (2009) The controversy continues: Nutritional management of the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep* 9:291–295.
21. Kimber-Trojnar Z et al (2008) Glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *Pharmacol Rep* 60:308–318.
22. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2017 Jul;130: e17-e37.
23. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213: 426.e1–7. (Level I) ^ 60.
24. Koren R, Toledano Y, Hod M. The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14: 593–9. (Level III) ^ 61. Lv.
25. S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292: 749–56.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Detection and diagnosis of gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1): S94-S98.
27. ACOG Practice Bulletin: gestational diabetes mellitus 2013. www.acog.org/Womens-Health/Gestational-Diabetes.
28. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98:4227-4249 128.
29. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - Diabetes in Pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37: S168-S183.
30. NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015.
31. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.
32. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006; 28:67–72.
33. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38:833–40.
34. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006; 86:658–63. 38.
35. Gargaun S, Ryan E, Greenblatt E, et al. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome exposed to metformin. *Can J Clin Pharmacol.* 2003;10: e149. 39.
36. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of Metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014;381231.

37. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus Insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2003–15.
38. 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.
39. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 11: 2858–2864, 2002.
40. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics.* 2012;130: e1222–6.
41. Rø TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *ScandJClinLabInvest.*2012; 72:570–5.
42. Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6:191–8.
43. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:55–9.
44. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet.* 2010; 111:37–40.
45. 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; 343:1134–8. (Level I) ^ 73.
46. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76:474–5. (Level I) ^ 74.
47. Lain KY, Garabedian MJ, Daftary A, Jeyabalan A. Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 501.e1–6 (Level I).
48. LangerO, ConwayDL, BerkusMD, XenakisEM, GonzalesO. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343:1134–8
49. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:1438–9. 56.
50. 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; 193:118–24. 57.
51. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS, Ching JY, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol.* 2007; 27:262–7. 58.
52. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h102. An important and recent meta-analysis demonstrating the efficacy and safety of metformin.
53. Tempe A, Mayanglambam RD. Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39: 1147–52.
54. AnjalakshiC, BalajiV, BalajiMS, SeshiahV. A prospective study comparing Insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76:474–5. 61.

55. Ogunyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007; 13:427–8.
56. Mukhopadhyay P, Bag TS, Kyal A, Saha DP, Khalid N. Oral hypoglycemic glibenclamide: can it be a substitute to Insulin in the management of gestational diabetes mellitus? A comparative study. *J SAFOG.* 2012; 4:28–31.
57. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2012; 40:225–8.
58. Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol.* 2004; 24:617–22. 34.
59. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: The San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 15:51–5.
60. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:1438–9. 56.
61. 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; 193:118–24.
62. Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated with pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:1090–4.
63. Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, Reynolds RM, Barbour LA. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2006;107: 1303–9. 66.
64. Yogev Y, Melamed N, Chen R, Nassie D, Pardo J, Hod M. Glyburide in gestational diabetes- prediction of failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24:842–6.
65. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25:379–84.
66. Castillo WC, Boggess K, Sturmer T, Brookhart MA, Benjamin DK, Funk MJ. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr.* 2015; 169:452–8.