

ARTÍCULOS ESPECIALES

PREÁMBULO

Como se anunció en el primer número del Volumen 10 del 2012, el Comité Editor de la Revista continúa con la publicación de una serie de artículos especiales, fundamentalmente protocolos de diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías, aplicados en las Unidades de Endocrinología de los principales centros de salud del estado venezolano. El objetivo es lograr que todos los especialistas puedan conocerlos, contrastarlos, discutirlos, plantear posibles controversias para obtener un resultado final que sea una propuesta nacional y cuyo fin primordial es el de mejorar la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios. En este número se incluye el segundo artículo de esta serie.

MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL: PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.

Marcos M. Lima, Marjorie Villalobos, Miguel Aguirre, Lilia Uzcátegui, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA)

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(2): 88-93

RESUMEN

La diabetes gestacional (DG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Los factores de riesgo para DG incluyen diabetes en un familiar de primer grado, historia de intolerancia a la glucosa, obesidad marcada e hijo previo con macrosomía. La DG se presenta clásicamente en el tercer trimestre del embarazo, como consecuencia de la producción de hormonas placentarias que contribuyen a generar un estado de resistencia a la insulina que habitualmente cesa después de la salida de la placenta. La glucosa atraviesa la barrera placentaria y estimula la producción de insulina fetal. Debido a que la insulina tiene propiedades promotoras del crecimiento, el resultado es macrosomía fetal y un aumento en la tasa de cesáreas; sin embargo, aunque el impacto de la DG sobre la salud de la madre y el feto es ampliamente reconocido, no existe un consenso universalmente aceptado acerca de los métodos diagnósticos y las estrategias terapéuticas usadas en esta condición. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y en la práctica clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo para el manejo de la DG, el cual incluye: criterios diagnósticos, manejo clínico, tratamiento, vigilancia fetal y el manejo materno post-parto.

Palabras clave: diabetes gestacional, diabetes, macrosomía, insulina.

ABSTRACT

Gestational diabetes (GD) is defined as any degree of glucose intolerance that begins or is first recognized during pregnancy. Risk factors for GD include diabetes in a first-degree relative, history of glucose intolerance, marked obesity and a previous infant with macrosomia. GD classically presents in the third trimester of pregnancy, as a result of the production of placental hormones which help to generate a state of insulin resistance that normally ceases after delivery of the placenta. Glucose crosses the placenta and stimulates fetal insulin production. Because insulin has growth-promoting properties, the result is fetal macrosomia and an increased rate of cesarean sections. However, although the impact of GD on maternal and fetal health is widely recognized, there is not a universal consensus on the diagnostic methods and treatment strategies. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical practice in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of GD, which includes: diagnostic criteria, clinical management, treatment, fetal surveillance and postpartum maternal management.

Key Words: gestational diabetes, diabetes, macrosomia, insulin.

Artículo recibido en: Febrero 2012. Aceptado para publicación en: Abril 2012.

Dirigir correspondencia a: Marcos Lima: marcoslimamedical@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece o se diagnostica por primera vez durante el embarazo, período en el cual ocurren una serie de cambios fisiológicos que tienen como finalidad cubrir las necesidades metabólicas del feto. Dentro de estos cambios, destacan las modificaciones en el metabolismo hidrocarbonado, caracterizadas por un descenso en la sensibilidad a la insulina, que permite proveer al feto de la glucosa y los ácidos grasos libres que precisa durante su desarrollo^{1,2}.

Los mecanismos implicados en la resistencia a la insulina que aparece durante la gestación no son bien conocidos; se han implicado diversas hormonas (lactógeno placentario, progesterona, hormona de crecimiento placentaria, estradiol) y citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , leptina, resistina e IL-6) que son secretadas por la placenta y que pueden contribuir a la insulinoresistencia propia de esta etapa, la cual obliga a un incremento en la función de las células β pancreáticas; la DG aparece cuando la secreción de insulina resulta insuficiente para vencer la insulinoresistencia y mantener la normoglicemia².

Cuando la hiperglicemia está presente en el período de la organogénesis, puede ocasionar una mayor tasa de abortos y malformaciones congénitas, siendo las malformaciones cardíacas, del sistema nervioso central, del aparato urinario y, específicamente, el síndrome de regresión caudal las más frecuentes en los hijos de madres con diabetes pregestacional. Por su parte, en etapas posteriores del embarazo, la hiperglicemia constituye un estímulo crónico para la secreción de insulina fetal, lo que ocasiona hipertrofia de los tejidos y por tanto macrosomía, con aumento en la incidencia de cesárea y traumatismo obstétrico, así como de alteraciones metabólicas en el recién nacido (hipoglucemia, hipocalcemia, policitemia, entre otras)².

Un cuerpo creciente de evidencia sugiere que el diagnóstico y tratamiento oportuno de este desorden produce beneficios en la salud del binomio materno-fetal, incluyendo una reducción significativa en la incidencia de complicaciones obstétricas y neonatales³⁻⁵. Por este motivo se presentan las pautas clínicas de la Unidad de Endocrinología del Instituto

Autónomo Hospital Universitario de los Andes para el diagnóstico y manejo de las pacientes con DG. Para tal fin, se realizó la búsqueda bibliográfica de artículos referentes a DG, considerándose ensayos clínicos, revisiones de expertos y metanálisis. Se establecieron niveles de evidencia en base al sistema de clasificación propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para guías de práctica clínica tal y como se muestra en la **tabla 1**.

Tabla 1. Sistema de Clasificación de la Evidencia de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

Nivel de Evidencia	Descripción
A	Evidencia fuerte de estudios bien conducidos, aleatorizados, controlados y multicéntricos.
B	Evidencia apoyada por estudios de cohorte bien diseñados como estudios prospectivos, metanálisis y casos-controles.
C	Evidencia proveniente de estudios pobremente controlados o no controlados.
E	Consenso de expertos o experiencia clínica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El Grupo de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG, del inglés *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) en el 2008 reunió en un taller a más de 225 conferencistas de 40 países con el fin de analizar los resultados del estudio HAPO (del inglés *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*)⁵, el cual evaluó la asociación de la glucemia materna con los resultados perinatales y a largo plazo de la descendencia. Es a partir de estos análisis que se obtuvieron los nuevos criterios diagnósticos de DG^{6,7}.

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellas con historia previa de DG, edad mayor de 35 años, multiparidad, obesidad materna, etnicidad (hispanas), macrosomía fetal previa y antecedente de síndrome de ovarios poliquísticos⁸.

-Se sugiere que toda mujer no diabética debe someterse a una carga con 75 g de glucosa a las 24-28 semanas de gestación. La prueba debe llevarse a cabo en la mañana luego de un ayuno de 8 horas, y la alteración de al menos uno de los parámetros mostrados en la tabla 2 es suficiente para hacer el diagnóstico de DG (A)⁵⁻⁷.

Tabla II. Criterios Diagnósticos de Diabetes Gestacional

Glicemia en ayunas	A la 1 hora post-carga con 75 g de glucosa	A las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa
≥92 mg/dL	≥180 mg/dL	≥153 mg/dL

-Una vez realizado el diagnóstico de DG se recomienda el automonitoreo de glucemia en ayunas, 1 y 2 horas post-prandial, cuyas metas son en ayuna < 95 mg/dL, 1 hora post-prandial <140 mg/dL y 2 horas post-prandial <120 mg/dL (B) ⁴.

La glucemia 1 hora postprandial se ha asociado mejor con el peso del recién nacido al nacer, mientras que el control a las 2 horas permite una vigilancia más estricta de hipoglucemias en pacientes que utilizan insulina; sin embargo, el control glucémico obtenido por este método no ha logrado reducir completamente la incidencia de macrosomía fetal ⁵.

Por tal motivo, ha cobrado importancia en los últimos años el seguimiento ecográfico estricto de mujeres con DG no solo para detectar la presencia de anomalías fetales, sino incluso para modificar las metas de control glucémico de la madre según el percentil de la circunferencia abdominal fetal (CAF).

De tal modo que, si la CAF es ≥p75 se debe optimizar el tratamiento para lograr en la madre una glucemia en ayunas entre 80-100 mg/dL, y ≤110 mg/dL a las 2 horas, con lo cual se reduciría el riesgo de macrosomía hasta en un 50%; mientras que si la CAF es <p75 se sugiere manejar metas de control glucémico menos estrictas a fin de reducir el riesgo de fetos pequeños para la edad gestacional o retardo del crecimiento intrauterino, aún cuando no existan bases para establecer puntos de corte de glucemia en este caso ⁸.

MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL

La intervención inicial debe basarse en educar a la paciente con respecto a cambios en el estilo de vida, los cuales incluyen terapia nutricional y actividad física regular. Los cambios en el estilo de vida pueden proveer de un control glucémico adecuado en la mayoría de los casos; sin embargo, si las metas no son alcanzadas debe iniciarse el tratamiento farmacológico ^{9,10}.

TERAPIA NUTRICIONAL

Constituye la piedra angular en el tratamiento de la DG. Toda paciente debe recibir evaluación y tratamiento nutricional individualizado, de preferencia impartido por un profesional en el área con el objetivo de alcanzar un control glucémico adecuado, y proveer de los nutrientes esenciales para el crecimiento normal del feto y la salud de la madre ¹¹. Además, resulta imprescindible prevenir la ganancia excesiva de peso durante la gestación (no más de 1 Kg de peso mensual, máximo de 10-12 Kg en total), particularmente en mujeres obesas o con sobrepeso (B).

Desde el punto de vista práctico, se puede usar el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo para el cálculo calórico diario (**tabla 3**) ¹².

Tabla III. Cálculo calórico basado en el estado nutricional de la paciente

Estado Nutricional	Cálculo Calórico
Mujeres obesas (IMC mayor o igual a 30)	20 kcal/Kg de peso actual/día
Mujeres con sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9)	25 kcal/Kg de peso actual/día
Mujeres con peso normal (IMC entre 20 y 24,9)	30 kcal/Kg de peso actual/día
Mujeres con bajo peso (IMC menor de 20)	40 kcal/Kg de peso actual/día

El total de calorías debe distribuirse de la siguiente manera: 50% carbohidratos (de preferencia de bajo índice glucémico y con abundante fibra), 30% grasas (predominantemente no saturadas) y 20% proteínas. Además, se sugiere una dieta basada en tres comidas principales y tres meriendas (E) ¹².

ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio es de utilidad para prevenir el desarrollo de DG ¹³, y una vez establecida la misma, es una herramienta valiosa ya que aumenta la sensibilidad insulínica y facilita la pérdida de peso, lo cual contribuye a mejorar el control glucémico en estas pacientes (A) ^{9,12}. Más aún, en pacientes que reciben insulino terapia puede ser de utilidad para disminuir los requerimientos diarios de insulina ¹⁴.

Durante el embarazo se recomienda ejercicio aeróbico moderado tipo caminata de 30 minutos, al menos 3 días a la semana. La actividad física no debe causar estrés fetal ni contracciones

uterinas, y de preferencia debe ser supervisado por un profesional calificado (A)⁹.

INSULINOTERAPIA

En caso de que la paciente no alcance las metas de buen control metabólico a las 2 semanas de haber iniciado cambios en el estilo de vida debe iniciarse el tratamiento farmacológico, y la insulino terapia constituye la droga de primera elección (E)^{9,15,16}.

Los requerimientos de insulina usualmente aumentan a medida que transcurre el embarazo, por lo cual desde el punto de vista práctico es posible calcular la dosis diaria de insulina multiplicando el peso de la paciente por 0,7 si está en el primer trimestre de gestación, por 0,8 para el segundo trimestre y 0,9 para el último trimestre (E)¹⁷. En cuanto a la frecuencia de administración de insulina, el régimen basal bolos ha demostrado ser el más efectivo en lograr un adecuado control glucémico y mejores resultados fetales (B)¹⁸; sin embargo, en nuestro medio resulta más común el uso de esquemas tradicionales de administración 2 veces al día con insulina NPH e insulina regular. Se destaca que estas son orientaciones generales, ya que el esquema de insulina debe ser personalizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

Ejemplo	Esquema Combinado NPH+ insulina regular	Esquema Basal-Bolos
Paciente en el segundo trimestre del embarazo	2/3 Predesayuno:	50% Bolos preprandiales (Insulina de acción corta o ultracorta)
Peso: 60 kg	22 Uds NPH + 10 Uds insulina regular.	Predesayuno: 8 Uds
Dosis: 0,8 Ud/kg/día = 48 Uds/día	1/3 Resto del día:	Prealmuerzo: 8 Uds
	Precena: 8 Uds de NPH + 8 Uds de insulina regular.	Precena: 8 Uds
		50% Basal: 24 Uds Hora sueño de insulina NPH.

Por otra parte, los análogos de insulina como lispro y aspart han demostrado ser seguros (no atraviesan la placenta) y efectivos durante el embarazo (B); sin embargo, la evidencia es limitada para otros análogos como glulisina, glargina y detemir¹⁷.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Aunque la insulina sigue siendo el tratamiento de elección para la paciente con DG, ésta presenta las desventajas de que se administra

como inyección, causa ganancia de peso y además, no aborda el problema básico en estas pacientes que es la resistencia a la insulina¹⁹.

La metformina constituye una opción terapéutica válida en la DG ya que mejora la sensibilidad a la insulina y no se asocia con ganancia de peso o hipoglucemia^{20,21}. La evidencia recabada hasta el momento con el uso de metformina en el embarazo a dosis de 1000 a 2500 mg diarios ha sido favorable, no encontrándose diferencias en la tasa de complicaciones perinatales al ser comparada con insulina y con una mejor aceptación por las pacientes que la insulino terapia²²⁻²⁸. De igual forma, algunos estudios realizados comparando insulina versus glibenclamida no presentaron diferencias significativas en parámetros de control glucémico ni en complicaciones neonatales entre ambos tratamientos³⁵⁻³⁷; sin embargo, la glibenclamida ejerce sus efectos metabólicos por aumento en la secreción de insulina, lo que pudiera causar ganancia de peso, especialmente en mujeres obesas y con sobrepeso, por tanto no se recomienda su uso.

En vista de lo antes expuesto se recomienda el uso de metformina como terapia adjunta o alternativa a la insulina durante el embarazo (B), siendo de especial utilidad en aquellos casos en que exista inadecuada disponibilidad de la insulina por su alto costo, en pacientes con bajo nivel socio-económico y cultural donde la insulino terapia ambulatoria se dificulta y donde exista rechazo al tratamiento con insulina^{9,11,29}. El resto de los agentes hipoglucemiantes orales no se recomiendan durante el embarazo (C).

SEGUIMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

Una vez hecho el diagnóstico de DG la paciente debe ser valorada semanalmente hasta lograr un adecuado control metabólico, posterior al cual y en ausencia de otros desórdenes o factores de riesgo asociados, no existen argumentos que justifiquen un esquema de seguimiento clínico diferente al de otros embarazos. La paciente debe ser valorada cada 3 a 4 semanas durante los dos primeros trimestres, con visitas más frecuentes a partir del tercer trimestre de la gestación (E)^{7,30}.

En aquellas pacientes que ameriten terapia farmacológica, se realizará monitoreo por

glucometría capilar al menos 4 veces al día, una medición basal y 3 postprandiales. Mujeres manejadas solo con dieta y ejercicio pueden disminuir su frecuencia de monitoreo a 2 veces al día, una medición en ayunas y una postprandial por día, alternada entre las diferentes comidas (B)^{7,31}.

En cuanto a la vigilancia por ultrasonido su frecuencia estará determinada por la severidad de la hiperglucemia materna o la presencia de otros factores clínicos adversos. En aquellas pacientes con diabetes pobremente controlada o que requieren tratamiento con insulina se debe realizar un ultrasonido mensual. Se destaca que en pacientes con DG se deben realizar pruebas para valorar el bienestar fetal. En tal sentido, el perfil hemodinámico puede valorarse a partir de la semana 26 de la gestación y el test de reactividad fetal a partir de la semana 33 (E)^{30,31}.

Cuando el cumplimiento de maduración pulmonar esté indicado, debe realizarse un estricto monitoreo de la glucemia durante la administración de los corticosteroides, siendo generalmente necesario un incremento en las dosis de insulina (E)^{30,31}. No se debe interrumpir la gestación a menos que exista una indicación obstétrica para tal fin.

SEGUIMIENTO POSTPARTO

Hasta un tercio de las pacientes con antecedentes de DG desarrollarán Diabetes Mellitus tipo 2 en los primeros 3 a 5 años postparto, y casi un 70% al cabo de 10 años. Asimismo, la recurrencia de la DG es de un 30 - 87% por cada embarazo, siendo considerada hoy en día un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular³²⁻³⁴. Por tal motivo se recomienda:

-Cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) (A).

-Reclasificación metabólica de la paciente. Para ello, a las 6-8 semanas tras el parto, se llevará a cabo una prueba de tolerancia glucosada (75 g), según la metodología empleada en la población no gestante. Los resultados se valorarán de acuerdo a los criterios de la ADA (E)⁷.

-Revisión metabólica anual en los casos de prediabetes (glucemia alterada en ayuna o intolerancia a la glucosa), y cada tres años en las situaciones de tolerancia normal (E)³⁵.

-Insistir en la importancia de la planificación familiar, y en el control de la glucemia desde el inicio en embarazos posteriores. Además, vigilancia cercana de la descendencia debido al riesgo de desarrollo de diabetes y obesidad en este grupo (E)³⁵.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Roald Gómez-Pérez, Andrés Bermúdez, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Elsy Velázquez, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Maracelly Mederico, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Jueida Askoul, Yorgi Rincón, Victor Gil, José Zerpa, Magda Luna, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Gabriela Arata-Bellabarba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 465-471.
2. Herranz de la Morena L, Pallardo Sánchez LF. Diabetes y Embarazo. En: Tratado SED de diabetes mellitus. Gomis R, Rovira A, Feliú JE, Oyarzábal M, (eds.). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007; 487-498.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2009; 32:S62-S67.
4. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2):S251-S260.
5. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. HAPO Study Cooperative Research Group. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 3676 – 3682.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: Suppl1: S62-S69.
8. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37:255-267.

9. IDF clinical guidelines task force. Global guideline on pregnancy and diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
10. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2009; 80: 57-62.
11. Wah Cheung N. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 153-164.
12. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Venezuela: Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003: 31-35.
13. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 223-229.
14. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 188-193.
15. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (suppl. 1): S168-S180.
16. McElduff A, Wah Cheung N, McIntyre HD, Lagstrom JA, Oats JN, Ross GP, Simmons D, Walters BNJ, Wein P. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *MJA* 2005; 183: 373-377.
17. Gamson k, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 26-34.
18. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 1223-1227.
19. Hyer S, Balani J, Johnson A, Shehata H. Metformin treatment for gestational diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:220-225.
20. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
21. Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy — has its time come? *Diabet Med* 2006;23:223-227.
22. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-663.
23. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21:829-836.
24. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
25. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-864.
26. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):457e1-9.
27. 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(4):179-183.
28. 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;358:2003-2015.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in Pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London 2008.
30. Thiebaugeorges O, Guyard-Boileau B. Obstetrical care in gestational diabetes and management of preterm labour. *Diabetes Metab* 2010; 36:672-681.
31. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:Suppl 2:S251-S260.
32. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-1319.
33. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179(3):229-234.
34. Kim C, Cheng YJ, Beckles GL. Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 875-883.
35. American Diabetes Association. Gestational Diabetes. Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S88-S90.