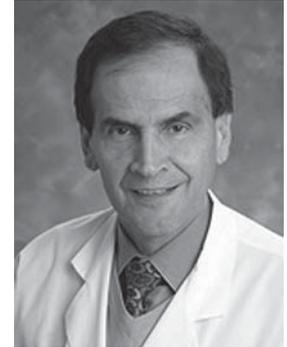


Entrevista

Entrevista con el Dr. Guillermo Umpiérrez

*Profesor de Medicina
Director Asociado del Centro de investigaciones Clínicas
Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, USA*



1. En el último tiempo la información acerca de las ventajas de un tratamiento intensificado de la Diabetes Tipo 2 ha sido sometida a datos contradictorios, que introducen confusión y poca claridad sobre cuál debe ser la mejor conducta frente a nuestros pacientes.

La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal, ceguera, amputaciones no traumáticas de las extremidades; además, es una causa importante de enfermedad cardiovascular y mortalidad de ese origen. La prevalencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular en las personas con diabetes es tres a cuatro veces mayor que en la población general. Un gran número de estudios prospectivos aleatorios han comunicado que el tratamiento intensivo de la glucemia disminuye en 25% a 75% el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (neuropatía, nefropatía, y retinopatía). Sin embargo, la relación entre control glucémico y prevención de enfermedad cardiovascular es controversial y no bien establecida. Varios estudios epidemiológicos y meta-análisis han reportado una relación directa entre niveles de hemoglobina A1C (A1C) y enfermedad cardiovascular. El estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en personas con diabetes tipo 1, no encontró diferencias entre el grupo de tratamiento intensivo (A1C ~7%) y el grupo convencional (A1C ~9%) durante un promedio de seguimiento de 6,5 años. Sólo después de un seguimiento a los 9 años de finalizado el DCCT, se encontró que el tratamiento intensivo disminuyó 42% la enfermedad cardiovascular y 57% el infarto del miocardio y la muerte cardiovascular. El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en personas con diabetes tipo 2 de reciente comienzo, seguidos por 10 años señaló una reducción de 25% de complicaciones microvasculares y de 16% (no significativa) de complicaciones cardiovasculares en el grupo intensivo (A1C 7,0%) comparado con el grupo de tratamiento convencional (A1C 7,9%).

Tres estudios recientes: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), and the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) estudian la relación entre control glucémico y enfermedad cardiovascular. El estudio ACCORD estudió

aleatoriamente 10.251 participantes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para recibir tratamiento intensivo (A1C < 6,0%) y a un grupo no-intensivo (A1C 7,0-7,9%). Los pacientes recibieron una combinación de insulina y múltiples medicamentos orales para el control glucémico; así también los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial y lípidos) fueron agresivamente tratados. El grupo intensivo alcanzó una A1C promedio de 6,4%; en el grupo control fue de 7,5%. Después de 3,5 años de tratamiento, el grupo intensivo tuvo mayor mortalidad que el grupo control (257 vs 203 muertes), lo que llevó a la terminación temprana del estudio.

El ADVANCE fue un estudio internacional de 11.140 participantes con diabetes tipo 2, tratados con sulfonilureas y otros medicamentos orales o insulinas, y distribuidos aleatoriamente en un grupo intensivo o un grupo control. La A1C alcanzada fue 6,3% en el grupo intensivo y 7,0% en el control. Este estudio no demostró una reducción significativa de los eventos macrovasculares (0,94, 95% CI: 0,84-1,06; $p = 0,32$) incluyendo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular.

El estudio VADT incluyó 1.791 pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. La diabetes en estos pacientes estaba mal controlada con insulina o medicamentos orales. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento intensivo (A1C < 6,0%) o tratamiento convencional (A1C 1,5% mayor que el grupo intensivo). La A1C al final del estudio fue 6,9% y 8,5% en los dos grupos, respectivamente. Durante un seguimiento promedio de 6,5 años, hubo más muertes cardiovasculares en el grupo intensivo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este trabajo, una duración de la diabetes menor de 12 años se asoció con disminución de complicaciones cardiovasculares y el desarrollo de hipoglucemia menor de 40 mg/dL se correlacionó con mayor mortalidad cardiovascular.

Es muy importante señalar, que a pesar de estos resultados recientes, los médicos y profesionales de la salud no deben descuidar el control metabólico de los pacientes. Las recomendaciones actuales basadas en evidencia, indican que el tratamiento intensivo de la glucemia disminuye las complicaciones microvasculares en la personas con diabetes

tipo 1 y tipo 2; sin embargo, tiene un impacto menor en la prevención de enfermedad cardiovascular. Para disminuir la enfermedad y muerte cardiovascular, las personas con diabetes deberán recibir tratamiento de todos los factores de riesgo (presión arterial, lípidos, obesidad y hiperglucemia).

Referencias

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853.
2. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. 1993. 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* 329: 977-986.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Buse JB, Cushman WC, et al. 2008 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. 2009 Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. 2008. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591.

2. ¿Cuál es su opinión acerca del límite de nuestros esfuerzos para lograr un control lo más cercano a la normalidad en el paciente hospitalizado? Para sistematizar su respuesta y la aplicación práctica de sus ideas, le pido se sitúe en el paciente agudo, hospitalizado y en el control ambulatorio a largo plazo.

Numerosos estudios observacionales han demostrado una relación casi lineal entre los niveles de glucosa y un peor pronóstico en pacientes hospitalizados con hiperglicemia, tanto en diabéticos como no diabéticos. El estudio multicéntrico Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) y el Proyecto de Diabetes de Portland (Portland Diabetic Project) comunicaron que la terapia con insulina intravenosa comparada con insulina subcutánea, disminuyó significativamente la tasa de mortalidad. Del mismo modo, el clásico estudio de Van den Berghe en 2001 en UCI, la terapia intensiva de insulina con un objetivo de glucosa entre 80 y 110 mg/dL, redujo la mortalidad hospitalaria un 34%, sepsis un 46%, insuficiencia renal aguda que

requiere hemodiálisis un 41% y la necesidad de transfusiones sanguíneas en 50%.

En contraste con estos resultados iniciales positivos, estudios clínicos controlados recientes han planteado dudas sobre la seguridad y la eficacia del control estricto de la glucosa (80 a 110 mg/dL) con el objetivo de mejorar el pronóstico clínico (disminución de complicaciones y mortalidad hospitalaria) sin un aumento del riesgo de hipoglucemia severa. El estudio DIGAMI 2 incluyó a 1.253 pacientes con infarto agudo de miocardio, con historia de diabetes o valores de glucosa al ingreso mayores a 198 mg/dL, reportó que no hubo ninguna diferencia en el índice de mortalidad entre los pacientes distribuidos aleatoriamente a terapia intensiva con infusión de insulina-glucosa en comparación con el manejo local convencional. El ensayo de Van den Berghe en la UCI médica no pudo reproducir los resultados del estudio en la UCI quirúrgica. En este estudio, 1.200 pacientes adultos que requerían de UCI médica por ≥ 3 días fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento intensivo con insulina, con un objetivo de glucosa de 80 a 110 mg/dL comparados con un grupo control. No hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria (40% en el grupo de tratamiento convencional contra 37,3% en el grupo intensivo). Sin embargo, entre los pacientes que permanecieron en la UCI por tres o más días, el tratamiento intensivo con insulina (TII) redujo la mortalidad hospitalaria (de 52,5 a 43,0%, $p = 0,009$). Los eventos hipoglucémicos graves aumentaron en 6 veces (18,7 contra 3,1%), y la hipoglucemia fue identificada como factor de riesgo independiente para la mortalidad.

El estudio Glucontrol, prospectivo realizado en una población mixta (médicos y quirúrgicos) de enfermos críticos, comparó un tratamiento intensivo (80 y 110 mg/dL) vs Control (140 y 180 mg/dL) en 1.082 pacientes en la UCI. Durante el tratamiento, la glucosa promedio fue de 118 mg/dL vs 144 mg/dL. No hubo diferencias en la mortalidad en la UCI (16,97 vs 15,20%), la mortalidad hospitalaria (24,6 vs 20,7%), la mortalidad a los 28 días (19,8 vs 16,1), o en la duración de estadía en UCI (6 días vs 6 días). El índice de hipoglucemia fue mayor en el régimen de TII, 8,6% vs 2,4%.

El estudio VISEP, en 600 sujetos con sepsis, ingresados aleatoriamente a manejo convencional (180-220 mg/dL) o terapia intensiva de insulina (80-110 mg/dL) no encontró una disminución en la mortalidad a los 28 días (26% vs 24,7%) o 90 días (35,4% vs 39,7%), pero reportó más hipoglucemia en el grupo intensivo (17% vs 4,1%).

El estudio NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation), el más grande hasta el momento, comparó en 6.104 pacientes de UCI seleccionados al azar a un control intensivo de glucosa (81-108 mg/dL) vs un tratamiento convencional (144-180 mg/dL). Los autores comunicaron un aumento de muerte a los 90 días en el control intensivo (27,5%, contra 24,9% en el grupo de control convencional; OR: 1,14). El índice de hipoglucemia grave (glucosa < 40 mg/dL) fue significativamente más alto en el grupo de manejo intensivo comparado con el grupo de manejo convencional (6,8% vs 0,5%).

Entrevista

En pacientes médicos y quirúrgicos fuera del ambiente de terapia intensiva hay poca evidencia a favor del control intensivo de glucosa sobre mortalidad y otros parámetros clínicos en pacientes hospitalizados. Sin embargo, varios estudios observacionales señalan una asociación fuerte entre la hiperglucemia y peor pronóstico clínico, incluyendo duración de la hospitalización, tasa de infecciones, incapacidad prolongada después del alta y mortalidad.

El resultado de estos estudios multi-céntricos motivó una reciente revisión de las recomendaciones para el manejo del paciente hospitalizado. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana de Endocrinología (AACE) incluyen el mantener los niveles de glucosa en la UCI bajo 180 mg/dL. Concentraciones entre 140-180 mg/dL son recomendables para la mayoría de los pacientes en la UCI. Sólo en ciertos pacientes como en aquellos sometidos a cirugía y en centros de referencia con experiencia en el manejo de infusión de insulina, se recomiendan valores entre 110 mg/dL y 140 mg/dL. En el paciente no crítico, se recomienda un nivel de glucosa entre 100 mg/dL y 140 mg/dL antes de las comidas. El uso de insulina rápida según escala (tabla pre establecida) no es recomendable y es preferible el manejo del paciente fuera de la UCI con insulina basal y prandial.

Referencias

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. 2002. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978-982.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. 2001 Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367.
3. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. 2004 Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27: 553-597.
4. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. 2003 Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 1007-1021.
5. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. 2008 Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-139.
6. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. 2009. Intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-1297.
7. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al. 2009 A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35 (10): 1738-1748
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. 2009. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus

statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32: 1119-1131.

9. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. 2007. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 30: 2181-2186.
10. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. 2009. Comparison of Inpatient Insulin Regimens: DEtemir plus Aspart vs. NPH plus regular in Medical Patients with Type 2 Diabetes (DEAN Trial). *J Clin Endocrinol Metabol* 94: 564-569.

3. Uno de los problemas de salud pública actual, es el diagnóstico tardío de la Diabetes Tipo 2. ¿Cuál es su opinión acerca del papel que puede jugar la medición de la hemoglobina glicosilada en el diagnóstico de la Diabetes?

La asociación Americana de Diabetes (ADA) recomendó el uso de hemoglobina A1C para el diagnóstico de diabetes. Durante los últimas décadas, el diagnóstico de diabetes se ha basado en la medición de la concentración de glucosa plasmática en ayunas (umbral de 126 mg/dL) o después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa (200 mg/dL). Basados en la recomendación de un comité internacional de expertos integrado por miembros de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, y la Federación Internacional de Diabetes se aceptó el uso de la A1c. El Comité declaró que se hace diagnóstico de diabetes tipo 2 a cualquier persona con un valor de HbA1C confirmado de 6,5%, con o sin medición de glucosa. Los niveles de glucosa en ayunas o en la curva de tolerancia siguen siendo criterios diagnósticos de diabetes.

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, 2010

1	A1C ≥ 6,5%*	<input type="radio"/>
2	Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl	<input type="radio"/>
3	Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia a la glucosa (75-gramos)	<input type="radio"/>
4	En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o con crisis de hiperglucemia, o con un valor en el día ≥ 200 mg/dl	<input type="radio"/>

*El test deberá ser realizado en un laboratorio certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Es importante tener presente que las recomendaciones actuales no excluyen el uso de glucosa sanguínea para el diagnóstico de la diabetes. Si bien es cierto que el uso de

A1C tiene las ventajas de: a) no requerir ayuno, ya sea se solicite como primer examen o después de prueba de tolerancia a la glucosa y b) tiene una alta especificidad (99%). La sensibilidad del test A1C no es tan buena como la glucosa sanguínea. La sensibilidad de A1C para el diagnóstico de diabetes es de ~50-60%, lo cual limita su uso en el tamizaje de la diabetes. Otras limitaciones de la A1C son el costo (mayor que la medición de glucosa), y el hecho que el test no es muy efectivo en presencia de hemoglobinopatías y otros tipos de anemia.

Referencia

1. American Diabetes Association. 2010. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 33, Supplement 1: S11-61.

4. El tratamiento de la Diabetes Gestacional es un tema de controversia. ¿Qué piensa Ud sobre la utilidad y futuro de la Metformina en su tratamiento?

Diabetes mellitus gestacional (DMG) es el estado de intolerancia a los carbohidratos más común durante el embarazo. DMG afecta alrededor del 1-5% de todas las mujeres embarazadas y está asociada con la presencia de múltiples complicaciones materno-fetales entre las cuales están la macrosomía, muerte fetal intrauterina, aumento de complicaciones obstétricas y de parto por cesárea, y con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial después del parto. Entre los factores de riesgo más importantes están la presencia de obesidad, historia previa de DMG y de embarazos macrosómicos, historia familiar de diabetes, y ser mujeres de raza negra, latinas y asiáticas. La mayoría de las mujeres con DMG son asintomáticas y el diagnóstico se establece al encontrar niveles elevados de glucosa en ayunas o durante una curva de tolerancia a la glucosa. La mayoría de las complicaciones materno-fetales puede ser prevenida mediante un programa de tratamiento intensivo basado en dieta, ejercicios y medicamentos antidiabéticos.

El tratamiento de la mujer embarazada con diabetes ha mejorado muchísimo con una reducción de más de 20 veces en la mortalidad perinatal en las últimas décadas. El control de la glucosa materna ha sido el factor más importante para la disminución de las complicaciones fetales y maternas en pacientes embarazadas. Es imperativo que todas las pacientes con DMG reciban educación en diabetes con enfoque en complicaciones de diabetes, dieta y ejercicios, monitoreo de glucosa ambulatoria, prevención, detección de complicaciones, y manejo farmacológico.

La dieta es la base primordial en el manejo de una mujer con DMG. Si es posible, la instrucción dietética debe de ser dada por un especialista en nutrición. Un programa nutricional efectivo debe de ser individualizado, tomando en consideración el peso corporal, hábitos alimenticios y nivel de actividad física. El programa nutricional debe proveer suficientes calorías y nutrientes para suplir las necesidades del embarazo, pero sin causar hiperglicemia postprandial. No

existe un acuerdo generalizado en los requerimientos dietéticos durante el embarazo. Una dieta que provee los nutrientes necesarios y que usualmente no resulta en aumento de peso en exceso o hiperglicemia es la administración de 25 a 30 kcal/kg de peso actual en mujeres con peso normal; 20-25 kcal/kg para mujeres con sobrepeso. Es necesario controlar el peso corporal durante el embarazo, especialmente en personas con sobrepeso.

Los ejercicios aeróbicos han demostrado que disminuyen la concentración de glucosa en ayunas y postprandial en mujeres embarazadas. Lamentablemente no existen estudios prospectivos que establezcan el tipo de ejercicio ideal y la cantidad de actividad física recomendable durante el embarazo. Estudios clínicos han demostrado que el ejercicio físico, realizado con regularidad durante el embarazo es beneficioso para mantener la euglicemia sin afectar el desarrollo fetal. Además, el ejercicio ayuda a prevenir el aumento de peso, y en mujeres hipertensas disminuye las presiones arterial sistólica y diastólica ~ 5-10 mm Hg.

Tratamiento farmacológico. Si los niveles de glucosa en sangre en ayunas son > 95 mg/dL, después de una hora de comer > 140 mg/dL, o después de dos horas > 120 mg/dL, el uso de agentes farmacológicos es indicado. Insulina es el agente farmacológico más recomendable durante el embarazo. No existe un consenso en cuál es la terapia ideal de insulina en mujeres con DMG. Diferentes combinaciones de insulina [e.g., insulina NPH + Regular, NPH + insulina Lispro, o NPH + insulina Aspart] divididas en 2 a 3 dosis por día son las combinaciones más utilizadas. Los nuevos análogos de insulina de acción corta (Lispro, Aspart) son preferibles a la insulina regular debido a su rápido comienzo de acción (< 20 minutos) y su corta vida media (< 3 horas). La dosis diaria promedio de insulina en DMG es de 0,8 a 0,9 unidades/kg de peso corporal o alrededor de 70 a 90 unidades/d. Este autor prefiere la administración de 3 inyecciones al día de insulina con una combinación de insulina NPH y análogos de insulina de acción corta (Lispro o Aspart o glulisina). Antes del desayuno el paciente recibe una combinación de NPH y de insulina Lispro o Aspart; antes de la cena, se inyecta insulina Lispro o Aspart, y alrededor de las 9-10 de la noche, se inyecta la insulina NPH. En caso de hiperglucemia antes del almuerzo, la paciente podría inyectarse una dosis adicional de insulina rápida (Lispro o Aspart).

El uso de sulfonilurea para el manejo de diabetes durante el embarazo no ha sido recomendado debido al riesgo de hipoglucemia y anomalías fetales. Pero un estudio aleatorizado en 404 mujeres con DMG, comunicó que el uso de sulfonilurea (glibenclamida) durante el embarazo fue eficaz sin estar asociado con aumento del riesgo de anomalías congénitas. En este trabajo, el nivel promedio de glucosa antes de empezar el tratamiento fue de 116 mg/dL en el grupo que recibió insulina y de 114 mg/dL en el grupo que recibió glibenclamida. Durante el tratamiento, la concentración de glucosa fue de 105 mg/dL en ambos grupos. Sólo 8 mujeres tratadas con glibenclamida necesitaron la administración de insulina durante el embarazo. En este estudio, no hubo diferencias

Entrevista

en la incidencia de macrosomía, complicaciones obstétricas, pulmonares, hipoglicemia fetal, o malformaciones congénitas entre las dos formas de tratamiento.

Estudios recientes han reportado que en mujeres con alto riesgo, el uso de metformina disminuye el desarrollo de DMG, y su uso en 724 mujeres con DMG es efectivo. En mujeres con enfermedad poliquística ovárica y resistencia a la insulina, el uso de metformina disminuyó la prevalencia de DMG, número de abortos, y la resistencia a la insulina. En el Metformin in Gestational Diabetes (MiG) trial, mujeres con DMG fueron distribuidas aleatoriamente a recibir metformina o insulina durante el embarazo. En este estudio, el nivel de control metabólico (niveles de A1C y glucosa sanguínea) correlacionaron con las complicaciones materno-fetal, pero no con el tipo de tratamiento.

En otros estudios, el uso de metformina no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas o de complicaciones maternas durante el embarazo. Aunque la evidencia médica en el uso de medicamentos orales es satisfactoria, muchos especialistas consideran todavía como prematuro el uso de agentes orales en el manejo de DMG. Es importante recalcar que la FDA (Food and Drug Administration) no ha aceptado

el uso de medicamentos orales en el manejo de la diabetes gestacional.

Referencias

1. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. 2009. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 361 (14): 1339-1348.
2. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. 2009. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 23; 373 (9677): 1789-1797.
3. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, González O. 2000. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 343: 1134-1138.
4. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. 2009. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 113: 193-205.
5. Moor TR. 2007. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 30: S209-213.
6. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. 2007. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19: 586-590.