

Étude INDAO : comparaison de l'effet du glyburide et de l'insuline sous-cutanée sur les complications périnatales lors du traitement du diabète gestationnel

Flaviu Mosora^{1,2}, Pharm.D., Karine Côté^{1,2}, Pharm.D., Myriam Guèvremont^{1,2}, Pharm.D.,
Caroline Morin³, B.Pharm., M.Sc., Charles-Olivier Chiasson³, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 13 mai 2019; Accepté après révision par les pairs le 21 août 2019

Titre : *Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial.* JAMA 2018;319:1773-80¹.

Auteurs : Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H et coll. pour le Groupe de recherche en obstétrique et gynécologie (GROG).

Commanditaires : Cette étude a été financée par une subvention de recherche du ministère français de la Santé (programme hospitalier de recherche clinique 2011) et a été parrainée par le Département de la recherche clinique et du développement de l'assistance publique – Hôpitaux de Paris. Le glyburide a été fourni par l'agence générale des équipements et produits de santé. L'insuline n'était pas offerte gratuitement aux patientes dans le cadre de l'étude.

Cadre de l'étude : Les lignes directrices canadiennes définissent le diabète gestationnel comme une intolérance au glucose diagnostiquée après la première visite prénatale². Le diabète gestationnel est en constante augmentation, puisque sa prévalence est passée de 24,7 à 75,5 pour 1 000 naissances au Québec entre 1989 et 2012². De plus, le diabète gestationnel est associé à plusieurs complications obstétricales (prééclampsie, naissance prématurée, hémorragie post-partum, etc.) et néonatales (macrosomie, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, etc.)^{3,4,6}. Actuellement, l'insulinothérapie est recommandée en première ligne de traitement du diabète gestationnel². Le glyburide est aussi utilisé, entre autres aux États-Unis, pour des raisons pratiques, économiques ou d'observance⁷. Certaines études l'ont comparé à l'insulinothérapie, mais son impact sur les complications néonatales mérite d'être davantage exploré afin de préciser sa place dans la pharmacothérapie actuelle^{2,7-10}. En effet, peu d'études ont fait de l'évaluation des complications néonatales leur objectif primaire^{8,11}. D'ailleurs, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) affirme que les données probantes appuyant la non-infériorité des hypoglycémifiants oraux sont faibles, d'où la pertinence de cette étude évaluant la non-infériorité de l'effet du glyburide par rapport à celui de l'insuline sur les complications néonatales⁷.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude ouverte de non-infériorité à répartition aléatoire, contrôlée et multicentrique, se déroulant dans 13 centres universitaires de soins tertiaires français. La répartition était faite par blocs permutés de deux à huit participantes, stratifiée par site, selon un ratio 1:1. Les groupes ont été traités en parallèle : le groupe intervention recevant du glyburide et le groupe témoin recevant de l'insuline. Le recrutement a eu lieu entre mai 2012 et septembre 2016. Le suivi s'est terminé en novembre 2016. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Poissy-Saint-Germain. L'analyse de l'objectif primaire a été prévue en *per protocole*.

Patientes : Les femmes ayant une grossesse unique et un diabète gestationnel diagnostiqué entre la 24^e et la 34^e semaine de gestation étaient admissibles. Les critères d'exclusion comprenaient un diabète préexistant, une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L, un test de dépistage du diabète fait avant la 24^e semaine de grossesse, une grossesse multiple, un diagnostic d'hypertension chronique, une prééclampsie et une maladie rénale ou hépatique. Après avoir obtenu un diagnostic de diabète gestationnel, les participantes suivaient un plan nutritionnel pendant 10 jours, pour ensuite être réparties aléatoirement dans l'un des deux groupes si deux valeurs de glycémie, sur une période d'une semaine, étaient supérieures aux cibles visées (glycémie à jeun de moins de 5,3 mmol/L et deux heures postprandiales de moins de 6,7 mmol/L).

Interventions : La dose de départ de glyburide pour le groupe intervention était de 2,5 mg une fois par jour. Quatre jours plus tard, on augmentait la dose de 2,5 mg, puis de 5 mg au besoin tous les quatre jours jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Les doses quotidiennes supérieures à 5 mg étaient séparées en deux prises. Si les glycémies à jeun et deux heures postprandiales dépassaient les cibles spécifiées malgré la prise de la dose maximale tolérée, on remplaçait le glyburide par l'insuline. Dans le groupe témoin, la dose initiale de l'analogue de l'insuline à action rapide était de quatre unités sous-

Pour toute correspondance : Flaviu Mosora, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514-345-4603; Courriel : flaviu.adrian.mosora@umontreal.ca

cutanées avant les repas, d'une à trois fois par jour. La dose augmentait de deux unités tous les deux jours selon les valeurs des glycémies postprandiales. Au besoin, on ajoutait une insuline à action intermédiaire ou prolongée à la dose de quatre à huit unités sous-cutanées au coucher, en l'augmentant de deux unités tous les deux jours selon les valeurs des glycémies à jeun mesurées le matin. Les participantes ont reçu des instructions sur l'autoajustement de leurs doses d'insuline. Durant l'étude, toutes les participantes étaient vues par un endocrinologue 8 et 21 jours après la répartition aléatoire, puis toutes les deux à quatre semaines, selon le contrôle glycémique. En plus des visites planifiées, les patientes ont également été évaluées selon le plan de suivi prénatal prévu par leur centre traitant. Le suivi des nouveau-nés était conforme aux recommandations actuelles, y compris leur alimentation précoce et le suivi fréquent des glycémies capillaires.

Points évalués : L'objectif primaire était un regroupement de complications néonatales associées au diabète gestationnel, soit la macrosomie, l'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie. La macrosomie était définie comme un poids à la naissance supérieur à 4000 g ou supérieur au 90^e percentile de la courbe de croissance française prenant en compte l'âge gestationnel. L'hypoglycémie était définie par une glycémie inférieure à 2 mmol/L après deux heures de vie et l'hyperbilirubinémie, par un besoin de photothérapie si aucune autre étiologie n'était détectée. Pour répondre aux objectifs secondaires, les investigateurs ont évalué divers effets néonataux ainsi que divers éléments de suivi chez la mère (tableau I). La marge de non-infériorité de 7 % découle de la différence entre le taux de complications néonatales jugé acceptable par les auteurs (25 %) et le taux de complications documenté avec l'insulinothérapie (18 %).

Résultats : Des 914 participantes réparties aléatoirement, 450 ont reçu du glyburide, et 444 de l'insuline. Dans le groupe intervention, 81 participantes ont dû cesser de prendre le glyburide et se tourner vers l'insulinothérapie, ce qui a ramené le nombre de patientes à 369. La majorité de celles-ci n'avaient pas atteint la dose maximale de glyburide. De plus, l'absence de données relatives à l'objectif primaire pour deux participantes dans chacun des groupes a porté le nombre de patientes incluses dans l'analyse *per protocole* à 367 dans le groupe glyburide et à 442 dans le groupe insuline.

L'âge moyen des participantes était de 32 ans. Elles étaient majoritairement d'origine européenne ou nord-africaine et avaient des caractéristiques de base similaires. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge moyen, l'indice de masse corporelle, l'origine géographique, l'antécédent de diabète gestationnel, la proportion de glycémies anormales et la multiparité, bien que cette dernière ait été légèrement plus fréquente (58,9 % comparativement à 66,3 %) dans le groupe témoin. L'âge gestationnel lors du début du traitement était légèrement plus élevé dans le groupe glyburide (32 6/7 comparativement à 32 3/7 semaines). Les analyses ajustées relativement à la multiparité et à l'âge gestationnel au début du traitement n'ont pas significativement modifié les résultats.

À la suite de l'analyse *per protocole*, les chercheurs ont observé le paramètre composite primaire chez 27,6 % des nouveau-nés du groupe glyburide et chez 23,4 % de ceux du groupe insuline. La différence entre ces incidences n'était pas statistiquement significative (différence : 4,2 %; intervalle de confiance à 97,5 % [IC 97,5 %] - ∞ à 10,5, $p = 0,19$). La valeur de la limite supérieure de l'intervalle de confiance étant de 10,5, cette étude ne permet pas de conclure à la non-infériorité du glyburide par rapport à l'insulinothérapie, puisque la marge de non-infériorité de 7 % a été dépassée. Selon les analyses effectuées en *post-hoc*, les hypoglycémies néonatales, plus fréquentes dans le groupe intervention, représentent la seule composante de l'objectif primaire engendrant une différence statistiquement significative (12,2 % comparativement à 7,2 %; différence : 5 %; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,5 à 9,5, $p = 0,02$). La gravité des hypoglycémies chez les nouveau-nés ne différait pas entre les groupes.

L'examen des objectifs secondaires néonataux (tableau I) n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les groupes à l'étude. Quant aux objectifs secondaires maternels, les hypoglycémies (glycémie inférieure à 3,3 mmol/L) étaient plus fréquentes dans le groupe glyburide (28,8 % comparativement à 3,5 %; différence : 25,3 %; IC 95 %: 16,6 à 34,0, $p < 0,001$). Par contre, le contrôle glycémique était meilleur dans le groupe glyburide. Ces objectifs ayant été analysés de façon exploratoire, il n'est pas possible d'y voir une association causale.

Tableau I. Objectifs secondaires mesurés

Néonataux	Maternels
Admission aux soins intensifs néonataux avant 48 h de vie	Hypoglycémies ou hypoglycémies symptomatiques
Admission sur l'unité de soins néonatale	Contrôle glycémique pendant la grossesse
Syndrome de détresse respiratoire sévère	Accouchement avant le terme
Blessures à la naissance	Type d'accouchement
Mort périnatale	Trauma périnéal
Index pondéral	Pourcentage de participantes passant du glyburide à l'insuline
pH au cordon < 7	Satisfaction des participantes
Lactates au cordon	

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patientes ont-elles été réparties de façon aléatoire dans les groupes de traitement ? OUI. La répartition aléatoire a été effectuée dans un ratio 1:1 et stratifiée par centre.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude ? NON. Les auteurs ont réalisé une analyse <i>per protocole</i> , ce qui est adéquat pour une étude de non-infériorité ¹² .
Le suivi des patientes a-t-il été mené à terme ? OUI. Il y a une absence de données concernant l'objectif primaire pour deux participantes dans chacun des groupes. Les auteurs ne rapportent pas si le suivi de ces participantes a été mené à terme.
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe dans lequel elles avaient été réparties de façon aléatoire (intention de traiter) ? NON. L'analyse primaire était en <i>per protocole</i> .
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patientes, des médecins et du personnel concerné ? NON. L'étude était ouverte.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Sauf pour la multiparité et l'âge gestationnel; une analyse multivariée a été effectuée pour ces caractéristiques. Le résultat ajusté de l'objectif primaire demeurait similaire.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? INDÉTERMINÉ. La fréquence des suivis était variable entre les deux groupes, tant des mères que des nouveau-nés, selon leur contrôle glycémique. Les auteurs ne mentionnent pas si cela a mené à des suivis différents entre les deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Cette étude n'a pas permis de conclure à la non-infériorité de l'effet du glyburide par rapport à celui de l'insuline sur les complications néonatales après le traitement du diabète gestationnel. Le paramètre composite a été observé chez 27,6 % des patientes recevant du glyburide et 23,4 % de celles traitées à l'insuline (différence : 4,2 %; IC 97,5 % : -∞ à 10,5, p = 0,19).
Quelle est la précision de l'effet évalué ? NON APPLICABLE. Un intervalle de confiance unilatéral a été utilisé.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE ?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patientes ? OUI. Les résultats peuvent être généralisés à la population québécoise ainsi qu'à notre contexte de pratique. Les médicaments à l'étude, soit le glyburide et l'insuline, sont des traitements pertinents.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ? OUI. L'objectif primaire prenait en compte les principales complications néonatales associées au diabète gestationnel.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? OUI. Le glyburide n'a pas démontré de non-infériorité par rapport à l'insuline sur le plan des complications néonatales. Cette étude appuie la place de l'insuline comme première ligne de traitement pour le diabète gestationnel.

Discussion

L'étude INDAO ne permet pas de conclure à la non-infériorité de l'effet du glyburide par rapport à celui de l'insuline sur les complications néonatales quand les femmes sont atteintes de diabète gestationnel. Les composantes de l'objectif primaire sont adéquates si on se réfère aux complications du diabète gestationnel décrites dans la littérature scientifique^{2,4}. D'ailleurs, il est intéressant que les auteurs aient choisi de regrouper des objectifs cliniques dans l'objectif primaire, plutôt que de choisir un marqueur intermédiaire, comme les glycémies maternelles.

Les critères diagnostiques étaient une glycémie à jeun supérieure à 5,1 mmol/L, supérieure à 10 mmol/L une heure après l'administration de 75 g de glucose ou supérieure à 8,5 mmol/L deux heures après l'administration de 75 g de glucose. Les tests de provocation au glucose réalisés dans l'étude entre 24 et 28 semaines de grossesse et l'approche initiale basée sur le régime alimentaire reflètent bien la pratique québécoise^{2,4,13}. De plus, les caractéristiques des participantes de chacun des groupes inclus dans l'analyse *per protocole* étaient similaires. L'utilisation d'un IC 97,5 % unilatéral et d'une analyse *per protocole* est adéquate pour une étude de non-infériorité¹². Finalement, les conclusions des auteurs se basent sur les résultats de leur analyse primaire et non sur les analyses *post-hoc*.

Cette étude comporte néanmoins certaines limites. L'observance thérapeutique ainsi que l'utilisation concomitante d'autres

médicaments n'ont pas été rapportées. Ces paramètres peuvent influencer le contrôle glycémique et les composantes du paramètre composite, ce qui peut induire à un biais de confusion s'ils ne sont pas répartis également entre les groupes. De plus, la mesure des objectifs néonataux ainsi que des hypoglycémies maternelles pourrait être influencée par le type d'insuline utilisé, qui n'est pas spécifié dans l'étude². Un biais de sélection est également possible, puisqu'il n'y a pas d'information sur la population approchée avant la répartition aléatoire, ni sur le nombre ou les raisons des exclusions. La validité externe est aussi limitée par le fait que les doses de glyburide étaient faibles et que l'âge gestationnel médian auquel le traitement pharmacologique a été débuté était de 32 semaines de grossesse, alors que celui où le dépistage a été fait était de 26 semaines. Cela ne concorde pas avec les dix jours de modification du régime alimentaire mentionnée dans la méthodologie. Quant aux analyses statistiques, la taille d'échantillon visée de 372 participantes n'a pas été atteinte dans le groupe intervention, ce qui diminue la puissance statistique de l'étude. Par ailleurs, le fait que le seuil de non-infériorité soit basé sur un avis d'experts, et non sur une incidence documentée de complications néonatales avec le glyburide, est une autre limite. Enfin, en cours d'étude, 81 participantes du groupe recevant du glyburide sont passées à l'insulinothérapie. Comme elles ont été exclues de l'analyse primaire, le contrôle glycémique et l'innocuité pourraient être biaisés dans le groupe glyburide.

Les lignes directrices canadiennes et l'ACOG s'entendent sur le traitement et le diagnostic du diabète gestationnel.

Comme dans l'étude INDAO, elles conseillent une thérapie pharmacologique après deux semaines de réforme du régime alimentaire^{2,7}. Cependant, les critères d'échec après cette modification de diète, définis par deux valeurs de glycémies supérieures aux cibles thérapeutiques dans l'étude, semblent stricts. L'insulinothérapie avec un schéma thérapeutique d'injections basal-bolus demeure la première ligne de traitement². La metformine est considérée comme une solution acceptable dans les cas où il est impossible d'instaurer une insulinothérapie. Le glyburide n'est recommandé ni en première, ni en deuxième ligne de traitement en raison des taux supérieurs de complications néonatales comparativement aux autres agents^{2,7}.

Plusieurs méta-analyses récentes ont comparé le glyburide à l'insuline pour le contrôle du diabète gestationnel^{11,14-17}. Les données portant sur l'atteinte des cibles glycémiques sont comparables à celles de l'étude INDAO. Liang et coll. concluent que le glyburide permet une meilleure régulation de la glycémie comparativement à l'insuline, tandis que deux méta-analyses classent le glyburide comme étant comparable à l'insuline^{11,14,15}. L'augmentation des hypoglycémies néonatales dans le groupe glyburide, qui est la composante de l'objectif primaire expliquant en majeure partie la différence entre les deux traitements dans l'étude INDAO, est également statistiquement significative dans la plupart des méta-analyses et des études similaires consultées^{2,7,11,14-17}.

Par contre, la littérature scientifique semble partagée au sujet de la macrosomie et de l'hyperbilirubinémie. En effet, la méta-analyse de Song et coll. ne rapportait pas de différence statistiquement significative du risque de macrosomie en présence du glyburide, tandis qu'un nombre plus important d'études rapportent une augmentation significative du risque de macrosomie^{2,11,14,15}. Les preuves semblent également conflictuelles quant au lien entre l'utilisation du glyburide et l'hyperbilirubinémie à la naissance. En effet, Liang et coll. associaient le glyburide à une augmentation significative du risque d'hyperbilirubinémie, tandis que Song et coll. ont noté chez les enfants des femmes recevant du glyburide un taux de bilirubine identique à celui des bébés dont la mère était traitée par l'insulinothérapie^{14,15}. L'étude INDAO rapporte donc des résultats qui correspondent à la plupart des données parues dans la littérature existante en ce qui a trait aux complications néonatales associées à l'utilisation du glyburide pour le diabète gestationnel, telles qu'une augmentation significative du risque d'hypoglycémies néonatales. Toutefois, l'étude rapporte un meilleur contrôle glycémique avec le glyburide. Une meilleure régulation de la glycémie devrait réduire l'incidence des hypoglycémies

néonatales. Ces résultats laissent entendre qu'un effet direct du glyburide sur le nouveau-né pourrait exister, ce qui s'explique peut-être par le passage transplacentaire du médicament ou par une mauvaise évaluation du contrôle glycémique dans l'étude¹⁸.

À la suite de l'analyse de l'article et de la révision de la littérature scientifique, nous pensons que les nouvelles données apportées par cette étude ne devraient pas mener à une modification de la prise en charge du diabète gestationnel, telle qu'elle est décrite dans les lignes directrices canadiennes. L'insulinothérapie demeure la pierre angulaire du traitement et devrait être instaurée lorsque le changement d'alimentation ne suffit pas à atteindre les cibles glycémiques². Ainsi, dans l'ensemble, les données actuelles s'accordent pour recommander le recours au glyburide comme traitement de troisième intention du diabète gestationnel, pour les patientes refusant l'insulinothérapie et ne répondant pas à la dose maximale tolérée de metformine.

Conclusion

L'étude INDAO ne permet pas de démontrer la non-infériorité de l'effet du glyburide par rapport à l'insuline sur les complications néonatales pour le traitement du diabète gestationnel. Par conséquent, cette étude n'apporte pas de changement à la pharmacothérapie utilisée actuellement pour traiter le diabète gestationnel : l'insulinothérapie demeure le traitement de première intention.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs tiennent à remercier les responsables du cours. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Vallat M, Cazaubiel M, Legardeur H et coll. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1773-80.
2. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl.1):255-82.
3. Institut national de santé publique du Québec. Évolution du diabète gestationnel au Québec de 1989 à 2012. [en ligne] https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2275_evol_diabete_gestationnel.pdf (site visité le 27 janvier 2019).
4. Spiesser-Robelet L, Michon N. Diabète. Dans: Ferreira E, Martin B, Morin C, rédacteurs. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. 2^e éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine;2013. p.347-82.
5. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008;42:483-90.
6. Huot C, Carceller AM, Mitchell G. Hypoglycémie chez le nouveau-né. Dans: Turgeon J, Hervouet-Zeiber C, Ovetchkine P, Bernard-Bonnin AC, Gauthier M, rédacteurs. *Dictionnaire de pédiatrie Weber*. 3e éd. Montréal: Chenelière Éducation;2015. p.553-6.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists, committee on practice bulletins-obstetrics. The American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-64.
8. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
9. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018;4(suppl.1):137-43.
10. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Beber FRL, Zucco Viesi JM et coll. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005;33:519-23.
11. Balsells M, Garcia-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.
12. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority trials: is a new treatment almost as effective as another? *JAMA* 2015;313:2371-72.
13. Berger H, Crane J, Farine D. Dépistage du diabète sucré gestationnel. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:904-13.
14. Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y et coll. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0182488.
15. Liang H-I, Ma S-J, Xiao Y-N, Tan H-Z. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: an updates PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine* 2017;96:e7939.
16. Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Letova YGZ et coll. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2017;40:332-7.
17. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Shaldon TA, Tuffnell D, Golder S et coll. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015557.
18. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 10e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p.634-36.