

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A REVIEW OF THERAPEUTIC OPTIONS

Pedro Paulo Tavares Costa¹
Icaro Rodrigues Andrade²
Guilherme Costa Martins³
Mateus Cunha de Oliveira⁴
Thais Magdala Dilly Mansur Novaes⁵

RESUMO: O diabetes mellitus gestacional (DMG) é a complicação médica mais frequente da gravidez, seu tratamento pode prevenir complicações maternas e neonatais de curto prazo. O principal objetivo do tratamento do DMG é atingir a normoglicemia materna. O tratamento inicial inclui modificação do estilo de vida, sobretudo nutricional e inclusão de atividade física. Grande parte das mulheres com DMG necessitam de terapia farmacológica para controlar a glicemia. A insulina tem sido tradicionalmente o tratamento mais recomendado se os níveis de glicose materna mantiveram-se elevados com as alterações dietéticas. Além da terapia com insulina, temos a farmacoterapia oral, que até hoje é um tema emblemático na literatura médica, por questões relacionadas à eficácia e segurança, particularmente a longo prazo, devido a transferência placentária para o feto. Em virtude disso, a insulina deve ser usada preferencialmente em vez de medicamentos orais, como metformina e glibenclamida, para redução da glicemia. Com base nos dados disponíveis, a metformina pode ser um tratamento eficaz para DMG, mas ainda carece de dados de longo prazo sobre os desfechos na prole de pacientes com DMG tratadas com metformina. Os médicos devem considerar cuidadosamente o quadro clínico das pacientes ao selecionar diferentes estratégias de tratamento para o DMG. Diante disso, realizamos uma revisão da literatura discutindo os dados atuais com relação ao tratamento de DMG.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Diabetes Gestacional. Gravidez.

ABSTRACT: Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common medical complication of pregnancy. Its treatment can prevent short-term maternal and neonatal complications. The main goal of GDM treatment is to achieve maternal normoglycemia. Initial treatment includes lifestyle modification, especially nutritional modification, and the inclusion of physical activity. Most women with GDM require pharmacological therapy to control their blood glucose levels. Insulin has traditionally been the most recommended treatment if maternal glucose levels remain high with dietary changes. In addition to insulin therapy, there is oral pharmacotherapy, which is still an emblematic topic in the medical literature, due to issues related to efficacy and safety, particularly in the long term, due to placental transfer to the fetus. Thus, insulin should be used preferably over oral medications, such as metformin and glibenclamide, to reduce blood glucose levels. Based on the available data, metformin may be an effective treatment for GDM, but long-term data on outcomes in offspring of patients with GDM treated with metformin are still lacking. Clinicians should carefully consider the clinical presentation of patients when selecting different treatment strategies for GDM. Therefore, we conducted a literature review discussing current data regarding the treatment of GDM.

Keywords: Diabetes Mellitus. Diabetes. Gestational. Pregnancy.

¹Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

²Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

³Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

⁴Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

⁵Médica pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é a complicação médica mais frequente da gravidez e está se tornando um grande problema de saúde pública global com a prevalência crescente nos últimos anos⁹. O DMG tem uma prevalência global variando de 5,8% a 12,9% e está associado a vários resultados adversos maternos e neonatais²⁸. O DMG aumenta o risco de macrosomia, distocia de ombro, lesão de parto, hipoglicemia neonatal, parto prematuro, hiperbilirrubinemia e outros¹⁰. O tratamento do DMG pode prevenir complicações maternas e neonatais de curto prazo. O tratamento inicial para o DMG inclui modificação do estilo de vida, sobretudo nutricional e inclusão de atividade física⁹. Quase 30% das mulheres com DMG não podem ser tratadas apenas com dieta e modificação do estilo de vida e necessitam de terapia farmacológica para reduzir os efeitos maternos e neonatais associados a curto e longo prazo da DMG⁵.

A insulina historicamente tem sido considerada a terapia padrão para o tratamento do DMG em casos refratários à terapia nutricional e exercícios⁵, e isso continuou a ser reforçado pela ADA². No entanto, a insulina requer múltiplas injeções diárias e, posteriormente, a necessidade de treinar os pacientes no aspecto técnico do tratamento¹⁶. Além disso, a hipoglicemia ocorre em aproximadamente 70% das mulheres que usam insulina em algum momento durante a gravidez²⁰.

No passado, agentes hipoglicemiantes orais, incluindo metformina e gliburida, foram usados como tratamento farmacológico alternativo à terapia com insulina²¹. No entanto, as diretrizes mais recentes da American Diabetes Association de 2019 não recomendam metformina e glibenclamida como tratamento de primeira linha para DMG, porque são conhecidas por atravessar a placenta e faltam dados sobre segurança para a prole¹. Portanto, realizamos uma revisão da literatura com os dados atualizados com relação ao tratamento de DMG.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de sintetizar sobre as opções terapêuticas para o diabetes mellitus na gestação. Foi feita uma pesquisa no mês de julho de 2024, utilizando os seguintes descritores sozinhos e em combinação: “diabetes mellitus”, “pregnancy” e “treatment”, selecionando

preferencialmente artigos em inglês. Os resultados foram revisados pelos autores e selecionados para inclusão com base na relevância para o tópico. Artigos adicionais foram identificados por meio de busca manual nas listas de referência dos artigos incluídos. Foram selecionados 28 artigos de revistas com relevância mundial na área. As informações coletadas foram sintetizadas e organizadas em seções temáticas para uma apresentação clara e concisa dos principais achados.

Desenvolvimento:

Intervenção no Estilo de Vida

O principal objetivo do tratamento do DMG é atingir a normoglicemia materna porque as evidências sugerem que o crescimento fetal excessivo pode ser atenuado pela manutenção de níveis de glicose quase normais¹². Considerando que os carboidratos são o principal determinante dos níveis de glicose pós-prandial materna, a prática alimentar atual visa modificar a qualidade dos carboidratos (índice glicêmico) e a distribuição²⁵. No entanto, ainda há dados limitados para apoiar uma intervenção alimentar específica para DMG¹¹. Uma meta-análise de 2018 mostrou que a melhoria da qualidade nutricional (intervenção dietética modificada, definida como uma intervenção dietética diferente da usual usada no grupo de controle) após o diagnóstico de DMG, independentemente da abordagem dietética específica, melhorou o jejum materno e a glicemia pós-prandial, e reduziu os requisitos de farmacoterapia, o peso ao nascer e a macrossomia²⁷.

As diretrizes, portanto, recomendam atualmente uma faixa de ingestão de carboidratos entre 33% e 55% da caloria total ingerida. O limite mínimo de carboidratos independente da restrição calórica no DMG ainda não foi definido. Considerando que a glicose materna sustenta principalmente o crescimento fetal e o desenvolvimento cerebral, teoricamente caso a dieta materna seja muito baixa em carboidratos, o gradiente de glicose materno-fetal pode ser prejudicado²⁵. Uma revisão sistemática de 2021 mostrou que a menor ingestão de carboidratos se correlacionou com menor peso ao nascer e maior incidência de feto pequeno para a idade gestacional (PIG), com um limite inferior de carboidratos de 47% de caloria total associado ao crescimento fetal apropriado²⁴.

Terapia com insulina

Caso ocorra controle inadequado por meio de ações de estilo de vida, o tratamento farmacológico deve ser iniciado. A insulina deve ser usada preferencialmente em vez de medicamentos orais para redução da glicose devido aos resultados significativamente melhores do estudo e à ausência de passagem placentária².

A insulina tem sido tradicionalmente o tratamento mais recomendado para DMG se os níveis de glicose materna mantiveram-se elevados com as alterações dietéticas. Dependendo dos alvos, aproximadamente 50% das mulheres com DMG recebem prescrição de terapia com insulina para manter a glicemia dentro dos alvos²⁵.

Em relação aos fatores de risco para a terapia com insulina, destacam-se o diagnóstico precoce de DMG, o grau de elevação de glicose diagnóstica do teste de tolerância à glicose de 2 horas de 75 g e a etnia²⁵. Outros fatores de risco, incluindo a idade gestacional e o nível de HbA_{1c} no momento do diagnóstico de DMG, IMC e histórico familiar de diabetes, são responsáveis por apenas 9% do risco atribuível à terapia com insulina¹⁹.

Insulinas de ação prolongada. A insulina NPH é usada principalmente como insulina básica¹⁴. Outras insulinas de ação prolongada também podem ser usadas com segurança durante a gravidez, mas uma meta-análise não mostra diferenças significativas em relação a vários parâmetros maternos ou neonatais em comparação com a insulina NPH. Ao comparar a NPH com a Glargina, não há diferenças no peso ao nascer e no risco comparável de complicações e malformações neonatais. Para a insulina Detemir, o risco de hipoglicemia neonatal também é comparável ao da insulina NPH¹⁶. Estudos sobre insulina Degludeca não mostram evidências de complicações maternas e infantis durante a gravidez ou resultados comparáveis a outras insulinas de longo prazo¹⁷.

Insulinas de ação rápida. Insulinas de ação rápida são usadas para corrigir picos pós-prandiais. As evidências atuais mostram que o uso das insulinas Lispro, Asparte e Regular são aprovados para uso durante a gravidez, mas ainda faltam dados suficientes para a recomendação da insulina Glulisina na gravidez¹⁴. Até agora, os análogos mostraram apenas superioridade parcial sobre a insulina regular¹⁶. A comparação do Asparte com a insulina humana não mostra diferenças na macrossomia ou na frequência de partos cesáreos. Lispro em comparação com a insulina humana foi associada a menor incidência de icterícia

e menos hipoglicemia materna, mas foram relatadas incidências mais altas de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e maior peso ao nascer no grupo Lispro. As insulinas de ação ultrarrápida são absorvidas mais rapidamente e, portanto, são mais eficazes que as insulinas análogas prévias e são empregadas para otimizar a hiperglicemia pós-prandial¹⁴.

Terapia Farmacológica Oral

As opções de farmacoterapia oral incluem metformina e glibenclamida²⁵. A farmacoterapia oral está associada à melhor relação custo-eficácia, conformidade e aceitabilidade em comparação à terapia com insulina²². No entanto, há questões relacionadas à eficácia e segurança, particularmente a longo prazo, e, portanto, a insulina é geralmente preferida como terapia farmacológica de primeira linha após intervenção no estilo de vida²⁵.

Metformina. Apesar de o uso de metformina na gravidez estar aumentando, seu uso permanece controverso, devido às potenciais preocupações quanto aos efeitos de longo prazo da transferência placentária de metformina para o feto⁷. O estudo Metformin in Gestational Diabetes comparou o uso de metformina ou terapia com insulina e não encontrou nenhuma diferença significativa no resultado neonatal composto de hipoglicemia neonatal, síndrome do desconforto respiratório, hiperbilirrubinemia, baixos escores de Apgar, trauma de parto e parto prematuro. Quase 50% das mulheres tratadas com metformina precisam adicionar a terapia com insulina²¹. Outros estudos relataram que entre 14,0% e 55,8% das mulheres tratadas com metformina também necessitam de terapia com insulina para atingir o controle glicêmico ideal¹⁸. Uma razão para o uso hesitante da metformina é a falta de dados suficientes de longo prazo sobre o desenvolvimento infantil¹⁴. De todo modo, a administração de metformina deve ser considerada em mulheres com excesso de peso e resistentes à insulina, como monoterapia ou em combinação com insulina⁴.

Glibenclamida. A transferência transplacentária de glibenclamida para o feto é altamente variável, entretanto ela pode atingir 50% a 70% da concentração plasmática materna²³, causando potencialmente estimulação direta da produção de insulina fetal⁸. Estudos mostram que aproximadamente 20% das mulheres tratadas com gliburida

necessitam de terapia adicional com insulina para atingir glicemia materna adequada¹⁵. Além disso, um grande estudo retrospectivo dos EUA relatou que a glibenclamida estava associada a um risco aumentado de complicações neonatais em comparação com a terapia com insulina⁶. Em comparação com a insulina, o risco de macrosomia, hipoglicemia neonatal e maior peso ao nascer aumentou com a glibenclamida³. Com base nos dados, o uso primário de insulina para o tratamento do DMG é claramente favorecido¹³. Faltam dados de segurança de longo prazo entre descendentes expostos pré-natalmente à gliburida²⁶.

CONCLUSÃO

O Diabetes Mellitus Gestacional é uma das complicações mais comuns durante a gravidez e sua prevalência tem aumentado globalmente. Apesar do benefício de identificar e tratar DMG, grande parte da abordagem atual de tratamento permanece controversa. Essas diferenças dificultam a interpretação e a aplicação de dados de estudos clínicos, impedindo uma abordagem padrão internacional para o DMG.

A insulina deve ser usada preferencialmente em vez de medicamentos orais para redução da glicose devido aos resultados significativamente melhores do estudo e à ausência de penetração placentária. Com base nos dados disponíveis, a metformina pode ser um tratamento eficaz para DMG, mas devemos estar atentos à relativa falta de dados de longo prazo sobre os desfechos na prole de pacientes com DMG tratadas com metformina.

Os médicos devem considerar cuidadosamente o quadro clínico das pacientes ao selecionar diferentes estratégias de tratamento para o DMG. São necessários mais estudos com amostras maiores para confirmar os desfechos maternos e neonatais de longo prazo em pacientes com DMG tratadas com metformina, a fim de avaliar a segurança da metformina como um tratamento universal para pacientes com DMG e para reavaliar a eficácia e a segurança da glibenclamida no tratamento dessa condição.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S165-S172. doi: 10.2337/dc19-S014. PMID: 30559240.

2. AMERICAN Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. **Diabetes Care**. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S232-S243. doi: 10.2337/dc22-S015. PMID: 34964864.
3. 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 Jan 21;350:h102. doi: 10.1136/bmj.h102. PMID: 25609400; PMCID: PMC4301599.
4. BLUMER I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. 2013 Nov;98(11):4227-49. doi: 10.1210/jc.2013-2465. Update in: **J Clin Endocrinol Metab**. 2018 Nov 1;103(11):4042. doi: 10.1210/jc.2018-01939. Erratum in: **J Clin Endocrinol Metab**. 2016 Jan;101(1):343. doi: 10.1210/jc.2015-4107. Erratum in: **J Clin Endocrinol Metab**. 2022 Aug 18;107(9):e3972. doi: 10.1210/clinem/dgac308. PMID: 24194617; PMCID: PMC8998095.
5. BROWN J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017 Nov 5;11(11):CD012037. doi: 10.1002/14651858.CD012037.pub2. PMID: 29103210; PMCID: PMC6486160.
6. CAMELO Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. **JAMA Pediatr**. 2015 May;169(5):452-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.74. PMID: 25822253.
7. CHARLES B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. **Ther Drug Monit**. 2006 Feb;28(1):67-72. doi: 10.1097/01.ftd.0000184161.52573.oe. PMID: 16418696
8. 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 Apr;25(4):379-84. doi: 10.3109/14767058.2011.580402. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21631239; PMCID: PMC3443974.
9. GUO L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. **J Diabetes Res**. 2019 Nov 4;2019:9804708. doi: 10.1155/2019/9804708. PMID: 31781670; PMCID: PMC6875019.
10. HAPO Study Cooperative Research Group; 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. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **N Engl J Med**. 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa070943. PMID: 18463375.

11. HAN S, Middleton P, Shepherd E, Van Ryswyk E, Crowther CA. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev.** 2017 Feb 25;2(2):CD009275. doi: 10.1002/14651858.CD009275.pub3. PMID: 28236296; PMCID: PMC6464700.
12. JOVANOVIC-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. **Am J Obstet Gynecol.** 1991 Jan;164(1 Pt 1):103-11. doi: 10.1016/0002-9378(91)90637-7. PMID: 1986596.
13. KAUTZKY-Willer A, Harreiter J. Needle beats pill in gestational diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol.** 2018 Aug;14(8):448-449. doi: 10.1038/s41574-018-0050-0. PMID: 29941947.
14. KAUTZKY-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M, Weitgasser R, Harreiter J. Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023) [Gestational diabetes mellitus (Update 2023)]. **Wien Klin Wochenschr.** 2023 Jan;135(Suppl 1):115-128. German. doi: 10.1007/s00508-023-02181-9. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37101032; PMCID: PMC10132924.
15. KREMER CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol.** 2004 May;190(5):1438-9. doi: 10.1016/j.ajog.2004.02.032. PMID: 15167862.
16. LV S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet.** 2015 Oct;292(4):749-56. doi: 10.1007/s00404-015-3692-3. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25855052.
17. MATHIESEN ER, Alibegovic AC, Corcoy R, Dunne F, Feig DS, Hod M, Jia T, Kalyanam B, Kar S, Kautzky-Willer A, Marchesini C, Rea RD, Damm P; EXPECT study group. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2023 Feb;11(2):86-95. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00307-2. Epub 2023 Jan 6. Erratum in: **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2023 May;11(5):e7. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00096-7. Erratum in: **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2023 Aug;11(8):e10. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00169-9. PMID: 36623517.
18. NIROMANESH S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. **Diabetes Res Clin Pract.** 2012 Dec;98(3):422-9. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.031. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23068960.
19. PERTOT T, Molyneaux L, Tan K, Ross GP, Yue DK, Wong J. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? **Diabetes Care.** 2011 Oct;34(10):2214-6. doi: 10.2337/dc11-0499. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21836104; PMCID: PMC3177752.

20. REFUERZO JS. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am.** 2011 Jun;38(2):227-34, ix. doi: 10.1016/j.ogc.2011.02.013. PMID: 21575798.
21. 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 May 8;358(19):2003-15. doi: 10.1056/NEJMoao707193. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 Jul 3;359(1):106. PMID: 18463376.
22. RYU RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. **Semin Perinatol.** 2014 Dec;38(8):508-15. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.012. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25315294; PMCID: PMC4252887.
23. SCHWARTZ RA, Rosenn B, Aleksa K, Koren G. Glyburide transport across the human placenta. **Obstet Gynecol.** 2015 Mar;125(3):583-588. doi: 10.1097/AOG.0000000000000672. PMID: 25730219.
24. SWEETING A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, Brand-Miller J, Hernandez TL. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? **Nutrients.** 2021 Jul 28;13(8):2599. doi: 10.3390/nu13082599. PMID: 34444759; PMCID: PMC8398846.
25. SWEETING A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. **Endocr Rev.** 2022 Sep 26;43(5):763-793. doi: 10.1210/endo/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153.
26. SZMUILOWICZ ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am.** 2019 Sep;48(3):479-493. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31345518; PMCID: PMC7008467.
27. YAMAMOTO JM, Kellett JE, Balsells M, García-Patterson A, Hadar E, Solà I, Gich I, van der Beek EM, Castañeda-Gutiérrez E, Heinonen S, Hod M, Laitinen K, Olsen SF, Poston L, Rueda R, Rust P, van Lieshout L, Schelkle B, Murphy HR, Corcoy R. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. **Diabetes Care.** 2018 Jul;41(7):1346-1361. doi: 10.2337/dci8-0102. PMID: 29934478.
28. ZHU Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. **Curr Diab Rep.** 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x. PMID: 26742932; PMCID: PMC6675405.