



ORIGINAL

Efectos perinatales de la metformina en diabetes gestacional

A.E. López-Reyes, F. Escobedo-Aguirre, M.P. Lugo-Cruz, L.A. Jaén-Vento y M.D. Macías-Amezcuá*



Servicio de Medicina Materno-Fetal, Coordinación de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de junio de 2020; aceptado el 6 de septiembre de 2020
Disponible en Internet el 23 October 2020

PALABRAS CLAVE

Diabetes gestacional;
Metformina;
Perinatología

Resumen

Antecedentes: La diabetes gestacional es una condición en la que una mujer sin diabetes previa desarrolla intolerancia a la glucosa en cualquier momento del embarazo y puede o no resolverse al término de la gestación. La metformina, del grupo de las biguanidas, se considera manejo alternativo de la diabetes gestacional, incluido en el listado de los medicamentos esenciales por la OMS. El objetivo del presente fue identificar la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en mujeres con diabetes gestacional que son sometidas a tratamiento con metformina.

Material y método: Estudio transversal, con análisis comparativo de los resultados perinatales del tratamiento de diabetes gestacional. Donde el grupo 1 corresponde a pacientes que realizaron únicamente dieta y ejercicio y el grupo 2 a pacientes a las que además se les pautó metformina.

Resultados: Fueron incluidas un total de 104 pacientes, edad materna promedio de 35 años, con ganancia ponderal de 10 kg, media de peso al nacimiento de 3082 gramos. En el grupo 1 45,2%(n = 47) con mayor ganancia ponderal materna y aumento en la incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo (9 casos de hipertensión gestacional y una preeclampsia con criterios de severidad); en contraste con el grupo 2, 54,8%(n = 57) donde se reporta menor edad gestacional al nacimiento y un nacimiento pretérmino.

Conclusiones: Con los resultados observados se demuestra que el uso de metformina para lograr el control metabólico de las pacientes con diabetes gestacional es una opción viable.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikedassaejv@gmail.com (M.D. Macías-Amezcuá).

KEYWORDS

Gestational diabetes;
Metformin;
Perinatology

Perinatal effects of metformin in gestational diabetes**Abstract**

Background: Gestational diabetes is a condition in which a woman without previous diabetes develops glucose intolerance at any time during pregnancy, and may or may not be resolved at the end of gestation. Metformin, from the biguanide group, is considered as an alternative for the management of gestational diabetes, and is listed in essential drugs by the WHO. The objective of this study was to identify the incidence of obstetric and perinatal complications in women with gestational diabetes undergoing treatment with metformin.

Material and method: A cross-sectional study was carried out, with comparative analysis of the perinatal outcomes of Gestational Diabetes treatment with lifestyle modification with and without metformin. Group 1 corresponded to patients who only performed exercise and diet, and Group 2 to patients who were also prescribed metformin.

Results: A total of 104 patients were included. The mean maternal age was 35.05 years, with weight gain of 10 kg. The mean birth weight was 3082 grams. Group 1, 45.2% (n=47) with greater maternal weight gain and increased incidence of hypertensive diseases of pregnancy (9 cases of gestational hypertension and 1 pre-eclampsia with severity criteria); in contrast to group 2, 54.8% (n=57) where 1 preterm birth and a lower gestational age at birth was reported.

Conclusions: With the results observed, it is shown that the use of metformin to achieve metabolic control of patients with gestational diabetes is a viable option.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente se considera diabetes gestacional a la condición en la que una mujer sin diabetes previa desarrolla intolerancia a la glucosa en cualquier momento del embarazo y puede o no resolverse al término de la gestación¹⁻³.

Es una de las complicaciones más comunes del embarazo y su prevalencia es variable entre el 1 y 36% a nivel mundial dependiendo de la población estudiada, tipo de tamizaje y criterios utilizados. En México se reporta entre el 8,7 a 17,7%^{1,4-6}.

Predisponde a riesgos significativos de corto y largo plazo como maternos: preeclampsia, interrupción del embarazo antes del término, cesárea electiva y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (70% la desarrollarán en 22-28 años posterior al embarazo)⁷. A nivel fetal y neonatal tales como macrosomía, grande para edad gestacional, distocia de hombros, hipoglucemias neonatal, prematuridad, hiperbilirrubinemia, policitemia, entre otras⁴.

Gran parte de los riesgos inherentes a la diabetes gestacional pueden reducirse usando modificaciones en el estilo de vida dentro de los que destaca la dieta y el ejercicio²; entre el 70 y 80% de las pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional logran el control metabólico siendo manejadas únicamente con estas medidas, siempre de forma individualizada y proporcionada por personal cualificado acorde a los hábitos nutricionales, al grado de actividad física y al índice de masa corporal pregestacional de cada paciente^{2,5}.

Casi el 30% de las pacientes no pueden ser manejadas únicamente con cambios del estilo de vida y dieta por lo que precisan apoyo farmacológico⁴.

Las pacientes con mayor grado de hipoglucemias al momento del diagnóstico pueden precisar uso de

terapia farmacológica en forma inicial; pudiendo utilizar la insulina (primera elección en EE. UU.), metformina o glibenclamida².

Está estipulado que la insulina cumple eficazmente manteniendo el control glucémico en pacientes embarazadas con problemas del metabolismo de hidratos de carbono al ser la principal hormona, de producción endógena, encargada de la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, los riesgos podrían sobrepasar los beneficios por la tendencia de aumentar la ganancia ponderal y generar hipoglucemias maternas, además de la vía de administración y la monitorización que conlleva su aplicación⁸. Un mal control glucémico que conlleve a una hiperglucemias maternas sostenidas puede incrementar el riesgo al nacimiento de hipoglucemias neonatales, siendo el problema metabólico más común en recién nacidos y puede resultar en una lesión cerebral persistente⁹.

La posibilidad de administrar compuestos hipoglucemiantes vía oral para el control glucémico materno se ha vuelto tendencia y área de investigación de intenso interés. La metformina, del grupo de las biguanidas se considera manejo alternativo de la diabetes gestacional, incluido en el listado de los medicamentos esenciales por la OMS y aprobada por la Sociedad de Medicina Materno-Fetal⁸. Se absorbe de manera incompleta en la mucosa intestinal y muestra concentraciones estables en plasma dentro de las primeras 24 a 48 h posterior a su ingesta. La dosis inicial recomendada es de 500 mg una a dos veces al día y puede incrementarse semanalmente dependiendo del estado de control glucémico hasta un máximo de 1000 mg 3 veces al día; su uso se contraindica en pacientes con insuficiencia renal grado 4, el grado 3 b precisa ajuste de dosis^{5,10,11}.

El objetivo de este estudio fue identificar la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en mujeres con

diabetes gestacional sometidas a tratamiento con metformina en nuestro centro hospitalario.

Material y métodos

Diseño

Estudio observacional, transversal y comparativo, realizado en el Servicio de Medicina Materno-Fetal en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México, México.

Población

Se registraron las pacientes atendidas para seguimiento y resolución obstétrica en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2018. Se incluyeron mujeres de cualquier edad y paridad, con embarazo ≥ 24 semanas de gestación y diagnóstico de diabetes gestacional de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes del año 2019, los criterios de HAPO, Carpenter y Coustan y la Guía de práctica clínica mexicana de la diabetes gestacional del 2016. Se excluyeron los casos con diagnóstico de diabetes pregestacional y los casos que recibieron manejo con insulina o glibenclamida.

Se identificaron 104 pacientes con embarazos de alto riesgo diagnosticadas con diabetes gestacional. Se estableció el diagnóstico de diabetes gestacional entre las semanas 24-28; para ello se realizó el tamiz glucosa (Prueba O'Sullivan) en la semana 24-28 en caso de positividad y se confirmó con la prueba de curva de tolerancia oral a la glucosa con carga de 100 g considerando más de dos valores alterados como diagnóstico. Se estratificó la población de acuerdo al tipo de tratamiento administrado para el manejo de la diabetes gestacional utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes 2019.

Se buscó comparar el manejo de diabetes gestacional, formando dos grupos de acuerdo al manejo instaurado; pacientes tratadas con dieta (1800-2500 kcal) y ejercicio para el grupo 1 y grupo 2 para las inicialmente tratadas con dieta y ejercicio y posterior metformina pautada a las $32,2 \pm 1,5$ semanas (850 mg vía oral cada 12 h), como segunda opción posterior al fracaso del control glucémico con el tratamiento conservador ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$, glucemia basal $\geq 95 \text{ mg/dl}$ y posprandial: 1 hora $\geq 140 \text{ mg/dl}$ y 2 h $\geq 120 \text{ mg/dl}$).

Para los fines de la investigación, recopilamos la información en una base de datos, obteniendo los datos generales edad materna, peso e IMC de forma prospectiva, posteriormente, se completó la base de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión revisando los expediente clínicos para así conocer los hallazgos obstétricos y perinatales. Se mantuvo el registro en toda paciente al egreso hospitalario después del término de la gestación en la consulta externa.

Este proyecto fue revisado y autorizado por parte del Comité Local de Ética en Investigación y Bioseguridad Hospitalario, con número de registro institucional 587.2018 y desarrollado en apego a las pautas establecidas por el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki de 1975, la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana

PROY-NOM-012-SSA3-2007 que establecen los principios científicos y normas éticas para la realización de proyectos de investigación en humanos. Para su desarrollo se utilizaron recursos de la institución.

Características perinatales y de línea base

De acuerdo a las características maternas se entrevistaron las pacientes recopilando edad, peso, talla e índice de masa corporal de la paciente. Se registró todo evento ocurrido durante el embarazo siempre apoyados por el expediente clínico, tomando en cuenta la edad gestacional al diagnóstico de diabetes gestacional establecido entre las 24-28 semanas, la ganancia ponderal durante la gestación recomendada de acuerdo al IMC: bajo ($<19,8 \text{ kg/m}^2$) de 12,5-18 kg, normal ($19,8-26 \text{ kg/m}^2$) de 11,5-16,0, sobrepeso ($>26,1-29,0 \text{ kg/m}^2$) de 7,0-11,5 kg y obesidad ($>29,0 \text{ kg/m}^2$) de 6,0 kg; enfermedad hipertensiva del embarazo en las pacientes con embarazos mayores a 20 semanas de gestación y en el puerperio con 2 o más cifras tensionales $> 140/90 \text{ mmHg}$ de intervalo de 4-6 h en ausencia de proteinuria y como preeclampsia cuando coexistió proteinuria. Como parto pretérmino todo trabajo de parto desencadenado antes de la semana 37. Como macrosomía todo recién nacido con peso mayor a 4000 g al nacimiento, restricción del crecimiento intrauterino todo feto con peso fetal estimado menor del percentil 3 independientemente de la condición hemodinámica, o menor de percentil 10 con alteraciones en la velocimetría doppler. Se recopiló información sobre las condiciones del neonato al nacimiento incluyendo sexo, peso, Apgar y semanas al nacimiento además de la estancia tanto materna como neonatal en la unidad de cuidados intensivos.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron analizados utilizando el paquete de IBM SPSS Statistics v22. Se reportó estadística descriptiva (media, desviación, frecuencias y porcentajes). Para la comparación entre ambos grupos se utilizó la prueba estadística de t de Student. Se consideró una $p < 0,05$ como significativa.

Resultados

De 104 pacientes con diabetes gestacional, 47 pacientes (45,2%) fueron tratadas con dieta y cambios de estilo de vida (grupo 1) mientras que 57 pacientes (54,8%) fueron tratadas de forma conjunta con dieta, cambios de estilo de vida y metformina (grupo 2).

En las características de la línea base se documentó que la media de edad materna fue de $35,05 \text{ años} \pm 4,88$, la ganancia ponderal se mantuvo con una media de $10,29 \text{ kg} \pm 2,95$; la media de edad al nacimiento fue de $39,06 \text{ semanas} \pm 1,44$, la media de peso al nacimiento fue de $3082,27 \text{ g} \pm 376,94$ (tabla 1).

En la comparación de medias se observó que ambos grupos son diferentes entre sí. La ganancia ponderal materna resultó significativamente superior en el grupo 1 ($p < 0,001$) y los recién nacidos hijos de madres del grupo 2 presentaron menor peso al nacimiento (tabla 2).

Tabla 1 Datos generales de la población estudiada (n 104)

Variable	Media (DS)
Edad	35,05 años ± 4,88
Semanas al diagnóstico	25,46 semanas ± 6,42
Peso	72,22 kg ± 11,56
Talla	1,58 m ± 0,06
IMC	28,81 kg/m ² ± 3,82
Ganancia ponderal	10,29 kg ± 2,95
Semanas al nacimiento	39,06 ± 1,44
Peso al nacimiento	3082,27 g ± 376,94

IMC: índice de masa corporal.

El grupo 1 presentó un aumento en la incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo en contraste al grupo 2, se documentaron 10 casos; 9 de ellos con significación estadística correspondían a hipertensión gestacional ($p = 0,004$) y uno a preeclampsia ($p = 0,362$). Las medias de edad gestacional al nacimiento muestran que los neonatos del grupo 2 presentaron una ligera disminución de la edad gestacional y se presentó un nacimiento pretérmino en el grupo 2 (tabla 3).

En cuanto a los resultados neonatales encontramos significación estadística en las semanas al nacimiento donde fueron $39,23 \pm 0,91$ semanas para el grupo 1 y $38,92 \pm 1,75$ semanas para el grupo 2 ($p < 0,001$), se reportó un caso de recién nacido con prematuridad precoz espontánea (36,4 semanas) en el grupo 2, no hubo diferencia estadística en el puntaje Apgar (1 y 5 minutos) ni en los casos de restricción de crecimiento intrauterino. No se presentó ningún caso de macrosomía ni hipoglucemía neonatal.

Se valoraron 104 recién nacidos vivos durante el estudio, un neonato del grupo 2 precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales secundario a la prematuridad.

Discusión

En general, del presente estudio podemos resaltar que las embarazadas de ambos grupos de estudio coincidían en

padecer diabetes gestacional, edad materna avanzada (>35 años) e IMC medio que osciló en sobre peso.

El sobre peso, obesidad y edad materna avanzada están relacionados con riesgo incrementado de prematuridad y parto pretérmino, se puede observar además distrés respiratorio al nacimiento, ingreso en la UCIN, muerte neonatal, anomalías congénitas, desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo, entre otras^{12,13}.

En los grupos estudiados se observaron buenos resultados en términos de ganancia ponderal, edad gestacional y peso al nacimiento, demostrando el impacto perinatal óptimo de ambos manejos en nuestro estudio.

En la muestra se observa que solo el 45% se trató con dieta y el 55% con metformina. El porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos glucémicos con dieta suele ser mayor del 80% en la mayoría de los estudios reportados y solo un 20% necesitan tratamiento farmacológico^{2,6,7}. Sin embargo, esta distribución se justifica por los criterios de exclusión estipulados, por ser pacientes con embarazos de alto riesgo y con morbilidades aunadas (IMC anormal aumentado y edad materna avanzada) (tabla 1).

En base a la división de la muestra por grupos observamos que las pacientes con metformina pautada eran más jóvenes ($35,19 \pm 5,55$ años vs. $34,94 \pm 4,29$ años), con diagnóstico de diabetes gestacional más tardío y mayor índice de masa corporal en contraste al grupo de manejo conservador.

La metformina mejora la tolerancia a la glucosa y reduce la acumulación de peso corporal y masa grasa de la descendencia en edad adulta^{4,14-16}. Un estudio comparativo (metformina vs. placebo) (n=849 pacientes) reportaron que obstétricamente la metformina se asocia a una menor ganancia ponderal materna ($p = 0,0002$), los autores comentan estudios previos con resultados insatisfactorios en la investigación de cambios del estilo de vida y dieta para reducir la ganancia ponderal en mujeres embarazadas con obesidad¹⁷.

Nuestros hallazgos coinciden con la premisa sobre el manejo farmacológico con metformina y la tendencia a una menor ganancia ponderal en el transcurso del embarazo.

Los resultados perinatales con el uso de la metformina contra el placebo muestran una menor incidencia de bajo peso para edad gestacional¹⁷. Además, se exponen las ventajas potenciales para la metformina vs. insulina con

Tabla 2 Comparación de los grupos de acuerdo a variables generales estudiadas

Variable	Grupo 1 (dieta) (n = 47)	Grupo 2 (metformina) (n = 57)	P
Edad	35,19 años ± 5,55	34,94 años ± 4,29	0,013
Semanas al diagnóstico	24,42 ± 6,48	26,31 ± 6,29	< 0,001
Peso	69,21 kg ± 9,15	74,70 kg ± 12,77	< 0,001
Talla	1,59 m ± 0,04	1,56 m ± 0,07	< 0,001
IMC	27,06 kg/m ² ± 3,44	30,25 kg/m ² ± 3,52	< 0,001
Peso normal	21,3% (10)	3,5% (2)	0,005
Sobrepeso	61,7% (29)	43,9% (25)	0,070
Obesidad Grado 1	17% (8)	35,1% (20)	0,039
Obesidad Grado 2	0% (0)	15,8% (9)	0,004
Obesidad Grado 3	0% (0)	1,8% (1)	0,362
Ganancia ponderal	10,55 kg ± 3,22	9,97 kg ± 2,58	< 0,001
Peso al nacimiento	3137,70 g ± 360,46	3036,57 g ± 387,16	< 0,001

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3 Resultados maternos y neonatales por grupo de tratamiento

Variable	Grupo 1 (Dieta)	Grupo 2 (Metformina)	p
Resultados maternos			
<i>Enfermedades hipertensivas</i>			
Hipertensión gestacional	15,8% (9)	0 (0)	0,004
Preeclampsia	1,8% (1)	0 (0)	0,362
Resultados neonatales			
<i>Semanas al nacimiento</i>	$39,23 \pm 0,91$	$38,92 \pm 1,75$	< 0,001
<i>Puntaje Apgar</i>			
1 minuto	$8,23 \pm 0,47$	$8,05 \pm 0,78$	0,283
5 minutos	$9,00 \pm 0,0$	$8,85 \pm 0,47$	0,072
<i>Parto pretérmino</i>	0 (0)	1,8% (1)	0,362
<i>Restricción del crecimiento intrauterino</i>	2,1% (1)	1,8% (1)	0,890
<i>Macrosomía</i>	0 (0)	0 (0)	NV

respecto al aumento de peso materno y peso del neonato¹⁸. En nuestro estudio dentro de los valores de peso al nacimiento ($3082,27 \text{ g} \pm 376,94$) se observó que fue superior en el grupo de manejo conservador ($3137,70 \text{ g} \pm 360,46$ vs. $3036,57 \text{ g} \pm 387,16$), no reportamos ningún caso al nacimiento de grande o pequeño para edad gestacional.

En el análisis comparativo, reportamos un ligero aumento en la incidencia en enfermedad hipertensiva del embarazo en el grupo de manejo conservador (17,6% vs. 0%).

El riesgo de enfermedades hipertensivas de la diabetes gestacional se encuentra relacionada con la fluctuación en los niveles de glucosa generando un mayor impacto en la función endotelial, en comparación con la hiperglucemia sostenida³.

Existe evidencia de que la metformina reduce el riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo (RR 0,56; 95% CI, 0,37-0,85) y se asocia con una menor incidencia de preeclampsia (r 0,17, p 0,001)^{4,14,15,19}.

El IMC materno desempeña un papel crucial como predictor de eventos adversos perinatales en el primer trimestre como la preeclampsia, el riesgo de preeclampsia se duplica con el incremento de $5-7 \text{ kg/m}^2$. Se postula un posible efecto antiangiogénico por parte del fármaco convirtiéndolo en factor protector para el desarrollo de la preeclampsia en el manejo de obesidad en el embarazo y diabetes gestacional¹⁷.

El 98% de los recién nacidos hijos de las pacientes tratadas con metformina lograron el término, sin embargo, se obtuvo mayor edad gestacional en el grupo de manejo conservador ($39,23$ semanas $\pm 0,91$ vs. $38,92$ semanas $\pm 1,75$). Se reportó un caso de parto pretérmino en el grupo de pacientes bajo manejo farmacológico.

En el pasado se asociaba la metformina con el parto pretérmino, tal como lo reportó en el 2008 Rowan et al.²⁰, sin embargo, metaanálisis posteriores descartaron el paradigma^{1,4,14,17,19}.

Estudios previos han demostrado que la mayoría (93,8%) de las mujeres embarazadas logran control glucémico usando terapia con metformina, con baja tasa de fallos

y de efectos secundarios (4,6%)¹⁸. Se dispone de ventajas potenciales para la metformina vs. insulina con respecto al aumento de peso materno y peso del neonato¹⁵. En nuestro estudio, no se reportan recién nacidos macrosómicos, lo que se pudiera traducir en buen control metabólico.

La insulina tiene una estrecha relación con la hipoglucemia tanto materna como neonatal y es motivo de los múltiples ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales^{4,16,17}.

El MiG-TOFU, cuyo objetivo es el estudio de diabetes gestacional tratadas con insulina vs. metformina, mostró menores tasas de hipoglucemia severa (3,3% vs. 8,1%, p 0,008) en las mujeres tratadas con metformina, además, la glucemia materna durante el embarazo era similar en los dos subgrupos. Sin embargo, en el seguimiento se demostró que el grupo de preescolares expuestos a metformina poseía mayores medidas antropométricas, manteniendo la relación en el seguimiento hasta los 9 años¹⁶.

Las mayores limitantes para realizar el presente estudio fue que la población padecía de múltiples diagnósticos aunados a la diabetes gestacional y la limitada evidencia de estudios de revisión sistemática y metaanálisis que comparan el manejo conservador y la metformina.

Nuestros hallazgos sugieren que la metformina no impacta en el aumento de enfermedad hipertensiva del embarazo ni en el aumento de parto pretérmino; esta conclusión es ampliamente consistente con la literatura científica existente^{4,16,17}. La metformina atraviesa la placenta y el feto está expuesto a niveles de metformina comparables al nivel terapéutico en adultos todavía debe estudiarse por su posible potencial teratogénico¹⁸.

Por los resultados observados en nuestro estudio, se demuestra buena relación del uso de metformina y los hallazgos obstétricos y perinatales en pacientes embarazadas de alto riesgo con diabetes gestacional; por el bajo costo, alta accesibilidad y vía de administración beneficia el apego al tratamiento por parte de las pacientes en nuestro medio. Lo anterior podría tener un impacto importante en la inversión de recursos humanos y financieros en la

atención de estas pacientes y sus neonatos. Se sugieren estudios prospectivos sobre el seguimiento de los neonatos expuestos a la metformina durante la gestación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores declaran no tener financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Liang H, Ma S, Xiao Y, Tan H. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant networkmeta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7939, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000007939>.
2. American Diabetes Association (2018). 13. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41, S137-S143.
3. Simeonova-Krstevska S, Bogoev M, Bogoeva K, Zisovska E, Samardziski I, Velkoska-Nakova V, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus treated with diet metformin or insulin. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6:803-7, <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2018.200>.
4. 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*. 2019:9804708, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/9804708>.
5. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther C. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011967, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011967.pub2>.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social (2016). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-320-10.
7. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018; 131:e49-e64. doi:10.1097/AOG. 0000000000002501.
8. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16:e1002848, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>.
9. van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, Dijksman LM, van Veenendaal NR, et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020;382:534-44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1905593>.
10. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2015;38:65-78, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-014-0253-9>.
11. Lautatzis M, Goulis D, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism*. 2013;62:1522-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.06.006>.
12. Jainchill AL, Gawrysz BL, Arnold JJ. Metformin for improving maternal and infant outcomes in pregnant women who are obese. *Am Fam Physician*. 2019;99.
13. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13:e0191002, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>.
14. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2016;34:27-36, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13150>.
15. Syngelaki A, Nicolaides K, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Koticha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374:434-43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509819>.
16. Rowan J, Rush E, Plank L, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiGTOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018;6:e000456, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdrc-2017-000456>.
17. D'Ambrosio V, Brunelli R, Vena F, Di Mascio D, Marchetti C, Boccherini C, et al. Metformin reduces maternal weight gain in obese pregnant women: A systematic review and meta-analysis of two randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3164, <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3164>.
18. Singh N, Madhu M, Vanamail P, Malik N, Kumar S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes mellitus: A non-randomized study. *Indian J Med Res*. 2017;145:623-8, http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1358_15.
19. Feng Y, Yang H. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:1874-81, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1228061>.
20. Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>, 2008; 3; 359:106.