



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**Metformina de liberación inmediata y metformina
de liberación prolongada versus insulina en el
tratamiento de la diabetes mellitus gestacional:
Estudio piloto**

Tesis

**Que para obtener el título de subespecialista en:
Biología de la Reproducción Humana**

PRESENTA

Karina Arlen Sequeira Alvarado

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. CARLOS ORTEGA GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
ASESOR DE TESIS





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS

“Metformina de liberación inmediata y metformina de liberación prolongada versus insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: Estudio piloto”

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA



DR. CARLOS ORTEGA GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
ASESOR DE TESIS



Tabla de contenido

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
MARCO TEÓRICO	6
OBJETIVOS	13
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACION	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
DISEÑO DEL ESTUDIO	15
LUGAR Y DURACION	15
UNIVERSO DEL ESTUDIO	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
VARIABLES EN ESTUDIO	17
ANALISIS ESTADISTICO PROPUESTO	25
ASPECTOS ÉTICOS	25
RESULTADOS	26
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La diabetes mellitus gestacional (DMG) se asocia con resultados maternos y perinatales adversos. El tratamiento habitual se realiza con tratamiento medico nutricio (TMN) e insulina, recientemente se ha utilizado metformina como una opción segura y con resultados similares al uso de insulina.

OBJETIVO: Comparar el control glucemico y los resultados perinatales en mujeres con DMG tratadas con metformina de liberación inmediata y metformina de liberación prolongada versus insulina.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles retrolectivo donde se incluyeron 75 mujeres con DMG y embarazo único sin otras patologías agregadas, atendidas entre Julio 2009 y Julio del 2012 en el Instituto Nacional de Perinatología. Los resultados analizados fueron: Control glicémico, ganancia de peso materno y neonatal, desarrollo de preeclampsia, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, vía de resolución, Apgar al minuto < 7, distocia de hombros.

RESULTADOS: No hubo diferencias significativas entre los grupos en el control glucemico ni en los resultados perinatales. Las mujeres en tratamiento con insulina ganaron más peso que las de metformina 11.1 versus 3.6 kg ($p=0.01$). Se requirió suplementación con insulina en un 6.6% de las mujeres del grupo de metformina. Las mujeres tratadas con metformina tiene menos incidencia de neonatos grandes para la edad gestacional.

CONCLUSIÓN: El control glicémico y los resultados perinatales fueron similares con metformina (de liberación inmediata y prolongada) e insulina. La metformina, es una opción de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG que no logran el control glicémico con TMN, ambas reducen los requerimientos de insulina y la ganancia de peso en las mujeres con DMG.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus gestacional, resultados perinatales, metformina de liberación inmediata, metformina de liberación prolongada.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. The usual treatment is carried out with medical nutrition therapy (MNT) and insulin. Metformin has recently been used as a safe and with similar results to the use of insulin.

OBJECTIVE: To compare glycemic control and perinatal outcome in women with GDM treated with immediate release metformin and long-acting metformin versus insulin.

MATERIAL AND METHODS: A case-control retrospective study of singleton pregnancies in 75 women with GDM delivered between July 2009 to July 2012 without other conditions added. Outcomes analyzed were: glycemic control, weight gain, maternal and neonatal development of preeclampsia, premature rupture of membranes, preterm delivery, via resolution, minute Apgar <7, shoulder dystocia.

RESULTS: There were no significant differences between groups in perinatal outcomes. Women treated with insulin gained more weight than those of metformin 11.1 vs. 3.6 kg ($p = 0.01$). Insulin supplementation was required in 6.6% of women in the metformin group. Women treated with metformin had a significantly lower incidence of large for gestational age neonates.

CONCLUSION: immediate release metformin and long acting metformin is a pharmacological treatment option in women with GDM who had not achieved glycemic control with MNT, both reduce insulin requirements and weight gain in women with GDM.

KEY WORDS: Diabetes mellitus gestational, perinatal outcomes, immediate-release metformin, long-acting metformin.

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como la intolerancia a los carbohidratos resultando en hiperglicemia de severidad variable que inicia o se reconoce por primera vez en el embarazo.¹ Tiene una prevalencia reportada del 7% al 12% a nivel mundial, datos mexicanos reportan una prevalencia entre 8.4%² y 10.3% en mujeres sin enfermedades concomitantes; tiene por lo tanto gran importancia como problema de salud, sobre todo por el aumento constante en la incidencia con más de 200,000 nuevos casos anualmente.³

La DMG aumenta el riesgo de complicaciones perinatales y de aumento en el riesgo de sufrir diabetes tipo 2 tanto en las madres como en su descendencia. El riesgo de presentar un desenlace adversos se incrementa de manera continua conforme se incrementan las concentraciones de glucosa plasmática; entre ellos se encuentran: preeclampsia, macrosomía fetal, trauma obstétrico, cesárea, mortalidad perinatal y complicaciones metabólicas y respiratorias neonatales. La probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los años subsecuentes al diagnóstico se ha estimado tan alta como un 40% a 20 años. Actualmente se sabe que una intervención oportuna, puede lograrse mejorar los resultados perinatales. En 2008 se publicó el estudio HAPO internacional, observacional y multicéntrico, en el cual más de 23,000 mujeres embarazadas se evaluaron con una curva de tolerancia a la glucosa de 75 gramos; demostrando los efectos adversos entre la elevación de glucosa de ayuno y posprandial con resultados adversos perinatales como: neonato con peso grande para la edad gestacional, cesárea, hipoglicemia neonatal, distocia de hombros, preeclampsia, parto prematuro, admisión a cuidados neonatales intensivos e hiperbilirrubinemia neonatal.⁴

El tratamiento habitual se lleva a cabo con monitoreo estrecho, cambios en el estilo de vida con dieta y ejercicio y si las cuantificaciones de glucosa séricas lo requieren con insulina. El uso de insulina ha comprobado su efectividad y ha sido usada desde 1922 para el tratamiento de la DM2 y para el tratamiento de la DMG ya que se conoce que la insulina no atraviesa la placenta. Por otro lado, metformina fue aprobada posteriormente; en 1970 en Canadá y hasta 1995 en E.E.U.U. La metformina resulta un tratamiento lógico de la diabetes

gestacional por el mecanismo de acción, y se ha demostrado que es igual de efectiva en el tratamiento de la diabetes que la dieta y /o insulina, sin embargo debido al conocimiento de que cruza la placenta, no se había considerado como tratamiento por el riesgo de teratogenicidad.⁵ El uso de la metformina en la medicina reproductiva comenzó cuando se reconoció su uso en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos, inducción de la ovulación, prevención del aborto, y reducción en las complicaciones como es DMG⁶, por lo que hubo mujeres que usaron metformina como parte del tratamiento de infertilidad y continuaron su uso durante el embarazo, sin encontrarse ningún tipo de malformación o alteración fetal.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado en 2008, comparó el tratamiento con metformina versus insulina; mostrando que no se incrementaron las complicaciones neonatales en mujeres tratadas con metformina. En el estudio se evidenciaron mas partos pretérmino en el grupo de metformina y menos recién nacidos con hipoglucemia (< 1.6 mmol/l). No se evidenciaron diferencias en la antropometría, en la tasa de preeclampsia, ni en la de cesárea. Se demostró que las mujeres ganaron menos peso y que preferían el tratamiento con metformina.⁷

Un estudio que incluyó a 100 mujeres tratadas con metformina y 100 tratadas con insulina pareadas por peso, índice de masa corporal y etnia, demostró que las mujeres tratadas con metformina ganaban menos peso, presentaban menos partos pretérmino y mejores resultados neonatales que las que recibieron insulina.⁸

Otro estudio realizado en la India mostró mejor control glicémico con metformina comparado con insulina.⁹ Un estudio más realizado en Nueva Zelanda en 1269 mujeres que comparó el control con dieta, insulina y metformina reportó que existen mejores resultados en las mujeres usuarias de metformina en cuanto a disminución en la tasa de cesárea y de nacimientos pretérmino, sin embargo existieron diferencias en cuanto a las características

de base de cada grupo, por lo que se puede concluir que los resultados fueron similares.¹⁰

En un metanálisis realizado en 2010, se encontraron seis estudios con 1388 sujetos. No se encontraron diferencias significativas la glucosa de ayuno materna, en el control glicémico y no se relacionó a la metformina a complicaciones neonatales, hipoglicemia posnatal, aumento de cesáreas o macrosomía fetal.¹¹

Se ha realizado el seguimiento de la composición corporal de los niños expuestos a metformina, el último corte a 2 años (MiG TOFU)¹² mostró un aumento en la cantidad de grasa subcutánea, pero la grasa total es la misma que la de los hijos de mujeres tratadas con insulina, por lo que se requiere un seguimiento aún mayor. Lo que resulta de especial interés es que estos niños pudieran presentar menos grasa central y mayor sensibilidad a la insulina.

METFORMINA

Desde su introducción en 1957, la metformina, estructuralmente relacionada con la aminoguanidina, se ha convertido en un tratamiento de primera línea para la DM2. La metformina es la única biguanida disponible en Europa y, desde 1995, en Estados Unidos. Se utiliza tanto en monoterapia como en combinación con otros tipos de antidiabéticos orales o insulina, y de esta manera ofrece un perfil único de efectos terapéuticos. El efecto de la metformina para reducir los valores de glucosa es complementado por efectos potencialmente beneficiosos en los perfiles lipídicos y en varios parámetros micro y macrovasculares. La metformina no causa un aumento de peso y tiende a reducir el hiperinsulinismo, lo que sirve para contrarrestar la resistencia de insulina y sus secuelas clínicas.

Típicamente, la metformina reduce la hiperglucemia basal en 1 a 3 mmol/l y disminuye la hemoglobina glucosilada (HbA1C) en un 1 a 2%. Sin embargo, la metformina por sí sola no desencadena hipoglucemia; de ahí su designación como agente anti-hiperglucemiante. La metformina parece requerir la presencia de la insulina para reducir los valores de la glucosa en sangre, aunque el fármaco no estimula la secreción de insulina. La metformina ejerce una variedad de acciones dependientes e independientes de la insulina, aunque los

efectos independientes de la insulina no son un sustituto de la insulina. Por otro lado, la metformina tiene diversas acciones en diferentes tejidos que explican su mecanismo de acción anti-hiperglucemiante. Bioquímicamente es una biguanida, base débil, muy polar, cargada positivamente, hidrofílica, con un peso molecular de 166 g/mol y una baja capacidad de unión a las proteínas, no se tiene claro la capacidad de difusión a través de las membranas pero se sabe que cruza la placenta madura y puede alterar la fisiología fetal¹³

La metformina cruza la placenta, por lo que existe exposición fetal, sin embargo no se han reportado efectos teratógenos o deletéreos en el feto. Actúa principalmente reduciendo la gluconeogénesis mediante la activación de la proteína cinasa activadora de AMP¹⁴ y la glucogenólisis hepática, pero también reduce la absorción de glucosa por parte del intestino a la vez que incrementa la sensibilidad a la insulina por medio del aumento en la utilización de la glucosa por parte de tejidos periféricos, al aumentar la actividad de la cinasa de IP3 del receptor de insulina, también disminuye la concentración de triglicéridos.¹⁵

La metformina no se ha asociado con ganancia de peso ni con hipoglucemia,¹⁶ sin embargo el uso en el embarazo todavía no ha sido completamente aceptado.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Acidosis láctica

Las biguanidas se han relacionado durante años con la acidosis láctica, una alteración metabólica asociada a una elevada tasa de mortalidad (30-50%). Se trata de una alteración metabólica infrecuente y potencialmente fatal, que puede ocurrir cuando existe hipoxia e hipo-perfusión tisular, caracterizada por una elevación de los valores de lactato en sangre (> 45 mg/dl; > 5 mmol/l), descenso del pH sanguíneo (< 7.35) y alteraciones electrolíticas con elevación del anión GAP.

La metformina se ha asociado a la aparición de este trastorno en mujeres con

DM2, pero con una incidencia de 10 a 20 veces inferior a la fenformina. Esta elevada tasa de acidosis láctica (40-64 casos por 100.000 mujeres/año) en mujeres tratados con fenformina hizo que en 1977 se suspendiera definitivamente el uso de dicho fármaco. La metformina difiere de la fenformina en su estructura molecular y sus características farmacocinéticas y, al contrario que aquella, la metformina (dimetilguanidina), al ser menos lipofílica, se une escasamente a las membranas mitocondriales, no inhibe la fosforilación oxidativa y no influye en la oxidación o el recambio del lactato y no presenta ninguna transformación metabólica. Por tanto, la metformina no incrementa la producción de lactato en el músculo esquelético, y cualquier incremento de los valores de lactato relacionado con la metformina no procede de tejidos periféricos. La acidosis láctica asociada a la metformina se clasifica como de «tipo B».

Debido a la preocupación acerca de la aparición de acidosis láctica, con tan elevada mortalidad se establecen las siguientes contraindicaciones para el uso de la metformina:

- Hipersensibilidad conocida a la metformina.
- Insuficiencia renal, con elevación de los valores de creatinina 1,5 mg/dl en varones y de 1,4 mg/dl en mujeres o disminución de la filtración glomerular (< 60 ml/min para varones y < 70 ml/min para mujeres).
- Alteración severa de la función hepática.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.
- Compromiso hemodinámico agudo o estado hipóxico.
- Deshidratación.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética.
- Uso de contraste yodado para exámenes radiológicos.
- Edad avanzada (\geq 80 años), a no ser que el aclaramiento de creatinina muestre que la función renal no esté alterada.

Efectos adversos gastrointestinales

Los efectos no deseables gastrointestinales suceden hasta en un 50% de los mujeres que comienzan tratamiento con metformina. Éstos incluyen molestias abdominales, náuseas, sabor metálico, anorexia y diarrea, pero estos suelen ser transitorios, y mejoran o desaparecen al reducir la dosis o al suspender el fármaco. Estos efectos pueden minimizarse comenzando por dosis bajas, de 500 mg, 1 o 2 veces al día, con las comidas y, gradualmente aumentar la dosis durante varias semanas. Si aparecen efectos adversos, se debe reducir la dosis a la previamente tolerada y esperar al menos 1 o 2 semanas antes de incrementarla. A pesar de esto, hasta un 10% de los mujeres no tolera la metformina a ninguna dosis.

Efectos adversos hematológicos

De los mujeres con tratamiento prolongado con metformina, hasta un 10-30% desarrolla malabsorción de vitamina B12, ya que la metformina reduce la absorción de cianocobalamina en el íleon distal. Sólo en menos del 10% de los mujeres se detectan valores bajos de vitamina B12 y parece estar relacionado con una ingesta insuficiente de calcio, reversible con la suplementación de dicho mineral. No obstante, es infrecuente que este hecho tenga repercusión clínica, ya que se han descrito pocos casos de anemia megaloblástica asociada a metformina, sin embargo deben evaluarse anualmente los valores de hemoglobina e iniciarse la suplementación con vitamina B12 si fuera necesario. Por último, muy ocasionalmente, se han descrito reacciones cutáneas de hipersensibilidad a la metformina, así como vasculitis con neumonitis o sin ella.

Por otro lado la metformina de liberación prolongada es una nueva metformina que tras la administración oral, se retrasa significativamente la absorción en comparación con la tableta de liberación inmediata, con un T_{máx} de 7 horas (el T_{máx} para la tableta de liberación inmediata es de 2.5 horas).

En estado estacionario, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (ABC) no se incrementan proporcionalmente a la dosis

administrada. Las $C_{m\acute{a}x}$ media de metformina es de 0.6, 1.1, 1.4 y 1.8 mg/ml, tras la administración de 500, 1,000, 1,500 y 2,000 mg de metformina en tabletas de liberación prolongada. El ABC tras la administración de una dosis única de 2,000 mg de metformina en tabletas de liberación prolongada es similar a la observada tras la administración de 1,000 mg de metformina en tabletas de liberación inmediata en 2 tomas. La variabilidad inter individual de la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de la metformina en tabletas de liberación prolongada es similar a la observada en tabletas de liberación inmediata. Recientemente se ha sugerido el uso de hipoglucemiantes orales en mujeres con DMG, sin embargo existe poca información en relación al uso de metformina de liberación inmediata y prolongada para el control glicémico de mujeres con DMG y los resultados perinatales en comparación con el uso tradicional de insulina. El objetivo del presente estudio es analizar los resultados perinatales de mujeres mexicanas con DMG, tratadas con metformina de liberación inmediata y metformina de liberación prolongada versus insulina. No existen datos de el uso de metformina de liberación prolongada durante el embarazo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar los resultados perinatales de mujeres mexicanas con DMG, tratadas con metformina de liberación inmediata y metformina de liberación prolongada versus insulina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si existen diferencias en el control glicémico de las mujeres con DMG, tratadas con metformina de liberación inmediata, metformina de liberación prolongada e insulina.
- Determinar si existen diferencias en el peso ganado durante el embarazo en mujeres con DMG tratadas con metformina de liberación inmediata, metformina de liberación prolongada e insulina.
- Determinar si existen diferencias en el peso del recién nacido de las mujeres con DMG tratadas con metformina de liberación inmediata, metformina de liberación prolongada e insulina.
- Determinar si existen diferencias en la incidencia de complicaciones maternas obstétricas como preeclampsia, parto pretérmino y ruptura prematura de membranas, en las mujeres tratadas con metformina.
- Determinar si existen diferencias en la incidencia de complicaciones fetales en los hijos de mujeres con DMG como son: grande para la edad gestacional, pequeño para la edad gestacional, Apgar al minuto <7 y distocia de hombros entre las mujeres tratadas con metformina versus las tratadas con insulina.
- Determinar si existen diferencias entre las mujeres con DMG tratadas con metformina de liberación inmediata versus las mujeres tratadas con metformina de liberación prolongada.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

- No existen diferencias en los resultados perinatales de mujeres mexicanas con DMG, tratadas con metformina de liberación inmediata y metformina de liberación prolongada versus insulina.

JUSTIFICACION

Debido a la alta prevalencia de DMG en nuestra población y al conocimiento de los efectos deletéreos sobre los resultados perinatales es imperativo encontrar diferentes opciones de tratamiento. La insulina ha demostrado su utilidad a lo largo de los años, sin embargo debido a que es de aplicación subcutánea y a la necesidad de un entrenamiento para su correcto uso podría existir poco apego. La metformina se postula como un buen tratamiento ya que es el tratamiento lógico de la diabetes gestacional y ya se ha demostrado que es igual de efectiva en el tratamiento de la diabetes que la dieta y/o insulina. Además puede resultar en un mejor apego al tratamiento debido a su mayor aceptabilidad por ser un tratamiento oral; a pesar de esto, aún existen discrepancias entre los diferentes artículos, en relación al efecto de la metformina en el peso fetal por lo que se requiere su evaluación en nuestra población. La introducción de la metformina en el tratamiento de las mujeres del instituto no ha sido descrita, y tampoco existen reportes en la literatura del tratamiento de la diabetes gestacional con metformina de liberación prolongada, por lo que se requiere la evaluación para la generalización de su uso.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Casos y controles

Características del estudio: Observacional, analítico y retrolectivo.

LUGAR Y DURACION

Se realizó una búsqueda de Julio del 2009 a Julio del 2012 de las mujeres que desarrollaron diabetes gestacional y que fueron tratadas con metformina de liberación inmediata y de liberación prolongada; Se compararon con mujeres tratadas con insulina. Se incluyeron mujeres que recibieron atención y que resolvieron su embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

El seguimiento de las mujeres durante el embarazo se realizó por el departamento de endocrinología con un tratamiento base que consiste en dieta de 25 Kcal/kg de peso ideal para la edad gestacional en mujeres con sobrepeso u obesas y de 30 Kcal/kg en mujeres con peso dentro de rangos normales. La dieta nunca es menor de 1500 Kcal por día y se compone de 45-48% de energía total en forma de carbohidratos, 20-21% de proteínas y 30-32% de lípidos. La energía total requerida se modifica de acuerdo a la progresión del embarazo aproximadamente cada 4 semanas de embarazo. Las mujeres que no logran el control de la glucemia con cambios el estilo de vida el cual se considera cuando la glucosa de ayuno se encuentra por debajo de 95 mg/dL y la glucosa a la hora posprandial es menor de 130 mg/dL, o a las 2 horas de 120 mg/dL son asignadas a tratamiento farmacológico ya sea con metformina de liberación inmediata (dosis máxima 2250 mg) metformina de liberación prolongada (dosis máxima 1500 mg) o insulina (dosis de 0.3-1.0 U/Kg de peso corporal). La dosis se modifica para el adecuado control. En caso de ser mujer usuaria de metformina que no alcanzará el control con dosis máximas, se le complementaba con insulina.

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Mujeres que recibieron control prenatal en el INPer de Julio del 2009 a Julio del 2012.

UNIDADES DE ESTUDIO

Mujeres con diagnóstico de DMG, con control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Grupo 1 control: Mujeres con diagnóstico de DMG tratadas con insulina.

Grupo 2 casos: Mujeres con diagnóstico de DMG tratadas con metformina de liberación inmediata (grupo 2A) y metformina de liberación prolongada (grupo 2B)

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional con seguimiento y vigilancia por el servicio de endocrinología del instituto
2. Mujeres bajo tratamiento con cambios en el estilo de vida, metformina y/o insulina.
3. Mujeres con embarazo único.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Mujeres con alguna otra patología materna o fetal como hipo o hipertiroidismo, placenta previa, asma, epilepsia o defectos estructurales conocidos.
2. Embarazo múltiple

CRITERIO DE ELIMINACIÓN

1. Mujeres que no resolvieron su embarazo en el INPerIER
2. Mujeres sin seguimiento por el departamento de endocrinología del Instituto.

VARIABLES EN ESTUDIO

Edad

Definición conceptual: Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio

Definición operacional: Edad cumplida en años a la fecha del embarazo con diabetes gestacional

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta; Años

Gesta

Definición conceptual: Número de embarazos a la fecha de aplicación del estudio

Definición operacional: Número de gestaciones que ha presentado a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta; Número de gestaciones

Índice de masa corporal (IMC) pregestacional

Definición conceptual: Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo previo al embarazo.

Definición operacional: Asociación entre el peso y la talla de cada individuo obtenida de la relación del peso entre el cuadrado de su talla

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Kg/m²

Peso pregestacional

Definición conceptual: Cantidad de kilogramos de peso previo al embarazo

Definición operacional: Peso en kilogramos que presentaba previo al embarazo

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Kilogramos

Semanas de gestación de ingreso

Definición conceptual: Cantidad de semanas transcurridas a partir del primer día de sangrado del último periodo menstrual

Definición operacional: Semanas de embarazo a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Semanas de gestación

Hemoglobina glucosilada (HbA1C)

Definición conceptual: Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4

Definición operacional: Porcentaje de glucosilación de la hemoglobina

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Porcentaje

Curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG)

Definición conceptual: Prueba médica cuyo objetivo es diagnosticar o excluir la diabetes y cuadros metabólicos relacionados. Consiste en la toma inicial de una muestra de sangre en ayuno. Seguidamente se ingiere una solución glucosada con 75 gramos de glucosa y se realizan mediciones de los niveles de glucosa a los 60 y 120 minutos.

Definición operacional: Niveles absolutos de glucosa en sangre obtenidos de las mediciones en ayuno, 60 y 120 minutos.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; ; Miligramos por decilitro

Semanas de gestación de CTOG

Definición conceptual: Edad gestacional al momento de realización de la CTOG

Definición operacional: Semanas de embarazo a la fecha de realización de la CTOG

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Semanas

Control glicémico

Definición conceptual: Se considera un control glicémico cuando la mujer tiene concentraciones de glucosa dentro de parámetros normales.

Definición operacional: Se considera cuando la glucosa de ayuno se encuentra por debajo de 95 mg/dL y la glucosa a la hora posprandial es menor de 130 mg/dL, o a las 2 horas de 120 mg/dL

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica; Presente ausente

Diabetes mellitus gestacional

Definición conceptual: Intolerancia a los carbohidratos resultando en hiperglicemia de severidad variable que inicia o se reconoce por primera vez en el embarazo.

Definición operacional: Mas de dos valores alterados en la curva de tolerancia a la glucosa de 2 horas con 75 gr de glucosa (American Diabetes Association > 5.3 mmol/l (95 mg/dL) en ayuno, > 10.0 mmol/l (180

mg/dL) a la hora y > 8.6 mmol/l (155 mg/dL) a las 2 horas, tomada en cualquier momento durante el embarazo.

Tipo de variable: Cualitativa
Escala de medición: Dicotómica; Presente ausente

Cambios en el estilo de vida

Definición conceptual: Terapia complementaria en donde se enseña una adecuada alimentación con disminución en la ingesta de kilocalorías diarias y un plan de ejercicio con 30 minutos diarios

Definición operacional: Terapia médica y nutricional que consiste en una dieta balanceada con 25 kcal/kg de peso ideal para la edad gestacional en el caso de mujeres con obesidad o sobrepeso y con 30 kcal/kg en el caso de peso normal. La dieta nunca tiene menos de 1500 kilocalorías. Con un 45-48% de carbohidratos complejos, 20-21% de proteínas, y 30-32% de lípidos. La cantidad total de energía requerida se modifica cada 4 semanas.

Tipo de variable: Cualitativa
Escala de medición: Dicotómica, presente ausente.

Insulina

Definición Conceptual: Hormona polipeptídica de 51 aminoácidos elaborada por las células de los islotes del páncreas. La insulina controla la cantidad de glucosa en sangre.

Definición operacional: Cantidad en unidades internacionales de insulina NPH y rápida administrada al día.

Tipo de variable: Cuantitativa
Escala de medición: Continua; Unidades internacionales

Metformina

Definición conceptual:	Biguanida, base débil, muy polar, cargada positivamente, hidrofílica, con un peso molecular de 166 g/mol y una baja capacidad de unión a las proteínas, con efecto anti-hiperglucemiante.
Definición operacional:	Hipoglucemiante oral administrado en dosis máxima de 2000 mg/día.
Tipo de variable:	Cualitativa
Escala de medición:	Dicotómica; Presente ausente

Metformina de liberación prolongada

Definición conceptual:	Nueva metformina que tras la administración oral, se retrasa significativamente la absorción en comparación con la tableta de liberación inmediata, con un T _{máx} de 7 horas.
Definición operacional:	Hipoglucemiante oral administrado cada 12 o 24 horas en presentación de 500 o 750 mg.
Tipo de variable:	Cualitativa
Escala de medición:	Dicotómica; presente ausente

Peso materno ganado durante el embarazo

Definición Conceptual:	Diferencia en el peso de la madre entre el peso previo del embarazo y el peso a la resolución del embarazo
Definición operacional:	Diferencia del peso previo al embarazo recordado por la madre y el último peso reportado en el expediente antes del nacimiento
Tipo de variable:	Cuantitativa
Escala de medición:	Continua; Kilogramos.

Parto pretérmino

Definición conceptual: El parto prematuro es la causa única más importante de morbilidad y mortalidad perinatal cuya incidencia es de 8 a 10% del total de partos.

Definición operacional: Nacimiento del producto de la concepción después de la semana 20 de gestación pero antes de las 37 semanas.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica; Presente o ausente.

Preeclampsia

Definición conceptual: Comprende una complicación frecuente durante el embarazo y es una de las causas principales de morbimortalidad materna, con una incidencia del 3 al 14 % de los embarazos en el mundo.

Definición operacional: Elevación de la tensión arterial igual o mayor a 140-90 mmHg, después de la semana 20 de gestación y que se acompaña de proteinuria mayor a 300 mg/24 h.¹⁷

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica; Presente o ausente.

Ruptura Prematura de membranas

Definición conceptual: Es la pérdida de continuidad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del parto, independientemente que se produzca antes del término, a término o después del término

Definición operacional: Perdida de continuidad de membranas corioamnióticas diagnosticada por clínica o cristalografía después de las 20 semanas de gestación y antes de las 37 semanas de gestación, cuando menos dos horas antes del inicio del trabajo de parto.

Tipo de variable: Cualitativa
Escala de medición: Dicotómica; Presente o ausente.

Edad gestacional al nacimiento

Definición conceptual: La edad gestacional es el período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento, durante el cual el feto crece y se desarrolla dentro del útero.

Definición operacional: Edad gestacional medida en semanas y días de gestación tomada desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el momento del nacimiento.

Tipo de variable: Cuantitativa
Escala de medición: Discontinua; Semanas y días.

Vía de nacimiento

Definición conceptual: Cuando el feto es expulsado por el canal de parto se denomina vaginal, la otra vía es el parto abdominal o cesárea.

Definición operacional: Parto vaginal, parto instrumentado o cesárea.

Tipo de variable: Cualitativa
Escala de medición: Dicotómica; Parto o cesárea.

Peso al nacimiento

Definición conceptual: Se refiere al peso del producto de la concepción inmediatamente después de su nacimiento Tiene correlación directa con la edad gestacional a la que el neonato nació .

Definición operacional: Peso del producto de la gestación al nacimiento medido con báscula electrónica estándar.

Tipo de variable: Cuantitativa
Escala de medición: Continua; Gramos.

Pequeño para la edad gestacional

Definición conceptual: Producto de la gestación que se encuentra por debajo del peso esperado para la edad gestacional.

Definición operacional: Peso del producto por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional y el sexo según las tablas de Jurado García.¹⁸

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica; Presente o ausente.

Grande para la edad gestacional

Definición conceptual: Producto de la gestación que se encuentra por arriba del peso esperado para la edad gestacional.

Definición operacional: Peso del producto por arriba de la percentila 90 para la edad gestacional y el sexo según las tablas de Jurado García.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica; presente o ausente.

Apgar

Definición conceptual: Examen clínico del neonato en el cual se evalúa el color de piel, frecuencia cardíaca, reflejos e irritabilidad, tono muscular y respiración y se le asigna una puntuación específica.

Definición operacional: Determinación de escala de Apgar reportada por el neonatólogo en turno que reanimó al recién nacido considerando solo los menores de 7 a los 5 minutos.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Ordinal; Puntuación entre 1 y 10.

Distocia de hombros

Definición conceptual: Distocia en el que la porción anterior de los hombros no logra pasar por debajo de la sínfisis púbica o requiere una considerable manipulación para

hacerlo. la distocia de hombros es una emergencia obstétrica. Su principal factor de riesgo es la macrosomía fetal.

Definición operacional: Distocia en el que la porción anterior de los hombros no logra pasar por debajo de la sínfisis púbica o requiere una considerable manipulación para hacerlo, se realiza maniobra de Mc Roberts como maniobra inicial.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica; Presente o ausente.

ANALISIS ESTADISTICO PROPUESTO

Se realizó un análisis estadístico con el programa *SPSS (Chicago, Illinois, USA) ver 20.0*, con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población agrupadas en frecuencias y porcentajes para variables categóricas, promedios y desviaciones estándar. Las diferencias entre los grupos se compararon con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba de T para muestras independientes o U de Mann-Whitney para variables continuas. Se consideró diferencias significativas con una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron 75 mujeres. Grupo 1 n=32, grupo 2A n=20 y Grupo 2B n=23. Las características basales de las mujeres se muestran en la tabla 1. La glucosa sérica en ayuno de la CTOG fue mayor en el grupo 1 vs el grupo 2A y grupo 2B, p= 0.01 y p= 0.05, respectivamente. No hubo diferencias en el resto de características basales al momento del diagnóstico de DMG en los tres grupos de estudio.

Tabla 1. Características maternas basales al momento del diagnóstico de DMG en los tres grupos de estudio.

	Insulina (n=32) Media ± DE	Metformina (n=20) Media ± DE	Metformina XR (n=23) Media ± DE
Edad	32±6	34±4	33±7
IMC pregestacional	27.5 ± 4	28.8±5	28.8±7
AHF	45.5%	41.6%%	43.4%
SDG al INPer	17.4 ± 5.3	14.4±4.2	19.2±5.4
Nuligesta	21.8%	17.6%	39.1%
Peso pregestacional	67.2±9.3	70.4±13.6	68±12.2
Edad gestacional al diagnóstico de DMG	19.9±5.4	18.6±4.7	21.4±5.0
Glucosa ayuno (CTOG 75 gr)	108.6±14	94.5±11*	99.1±13**
Glucosa 1-h (CTOG 75 gr)	200±22	198±36	196±28
Glucosa 2-h (CTOG 75 gr)	174±33	174±36	168±27
HbA1C previa al tratamiento	6,06±0.6	5.5±0.4	5.6±0.1
SDG al inicio del tratamiento	23.6±4.8	24.0±5.4	24.4±5.0

*Insulina vs Metformina (p= 0.05), **Insulina vs. Metformina XR (p=0.01)

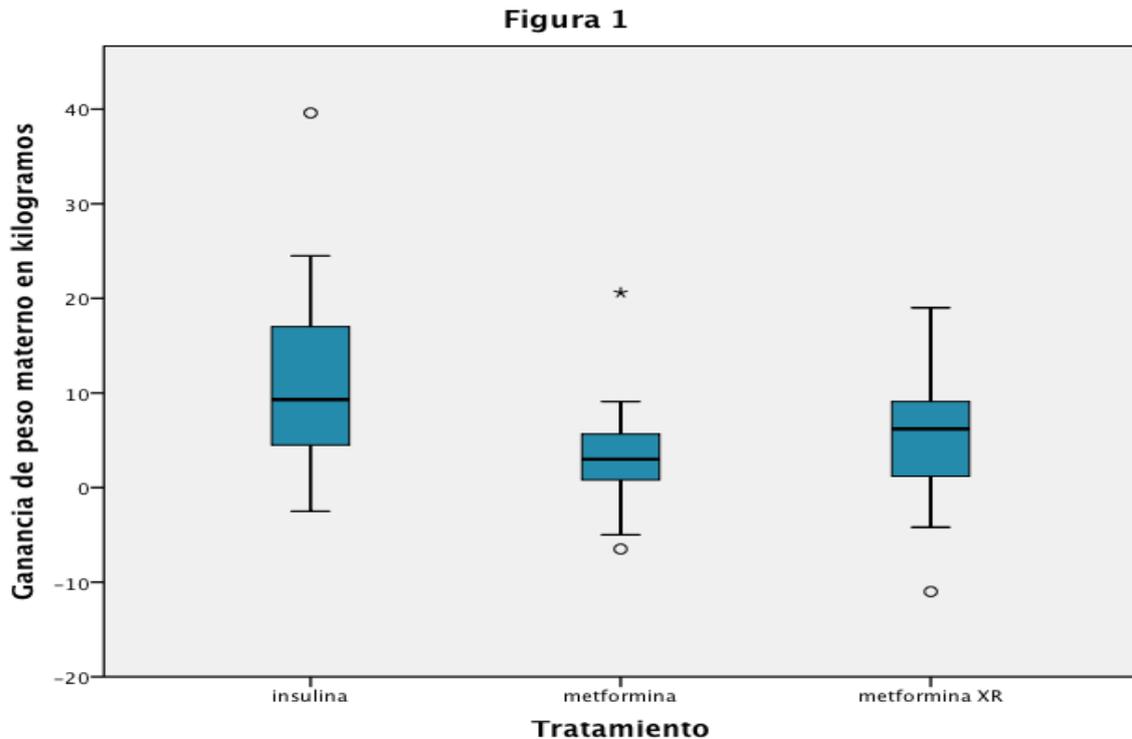
AHF: Antecedentes Heredofamiliares, SDG: Semanas de gestación.

En el caso del control glicémico, no se observaron diferencias significativas en la glucosa de ayuno, ni en la de 1 hora posprandial, un mes después de iniciado el tratamiento en los tres grupos de estudio. Tabla 2.

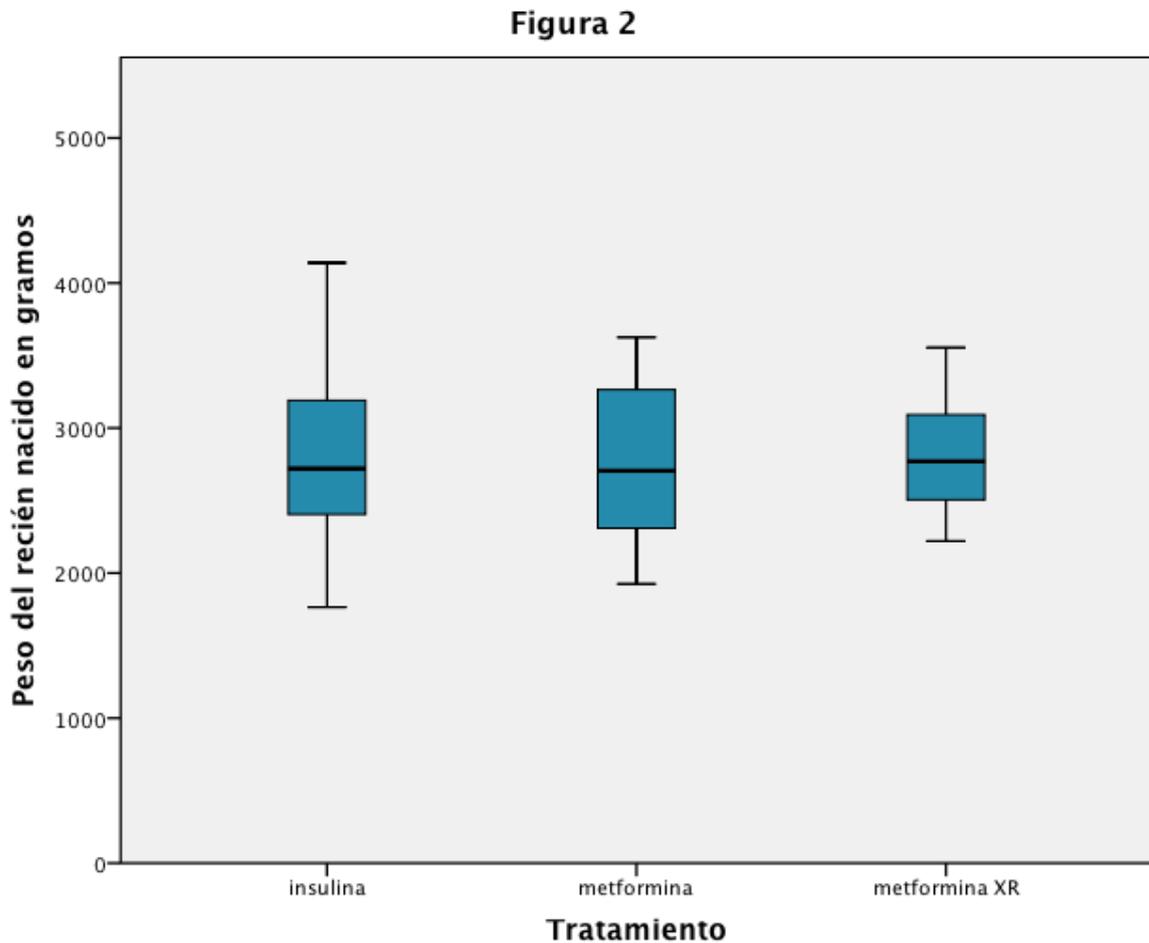
Tabla 2. Glucosas de ayuno y 1-h posprandial un mes después de iniciado el tratamiento en los grupos de estudio.

	Insulina (n=32) Media ± DE	Metformina (n=20) Media ± DE	Metformina XR (n=23) Media ± DE
Glucosa de ayuno (mg/dL)	85 ±17	82 ±12	84 ±11
GPP 1 hora (mg/dL)	128 ± 32	119±27	109±15

La ganancia de peso durante el embarazo fue significativamente mayor en las mujeres tratadas con insulina versus metformina de liberación inmediata, 11.1kg vs 3.6 kg, ($p= 0.01$), si bien, en las mujeres tratadas con insulina se observó una tendencia mayor en la ganancia de peso versus las mujeres tratadas con metformina de liberación prolongada no se alcanzaron diferencias significativas, 11.1 kg vs 5.4 kg, ($p=0.059$) Figura 1



En el peso de los recién nacidos no se observaron diferencias entre las mujeres tratadas con insulina versus metformina de liberación inmediata o metformina de liberación prolongada .Figura 2



Hubo 3 recién nacidos grandes para edad gestacional en el grupo de insulina y ninguno en los grupos de metformina de liberación inmediata y de liberación prolongada, sin alcanzar diferencias significativas.

La proporción de RN con peso bajo al nacimiento fue: 25%, 28% y 34% para los grupos 1,2 y 3, sin diferencias entre los tres grupos.

	Insulina (n=32) Media ± DE	Metformina (n=20) Media ± DE	Metformina XR (n=23) Media ± DE
Ganancia de peso (kilogramos)	11.1±9.6	3.6±6.0	5.4±6.6
Edad gestacional al nacimiento (SDG)	37.4±1.5	37.7±1.0	37.6±1.1
Peso neonatal (gramos)	2837± 560	2761±573	2838±395
Peso < percentil 10 (%)	25%	28%	34%

Tabla 3. Resultados Perinatales

Se encontró una prevalencia de 8.3 % de preeclampsia entre las 72 mujeres, solo una de las cuales se comportó como preeclampsia severa, requiriendo internamiento en la terapia intensiva. Dos mujeres tratadas con metformina de liberación prolongada y 4 tratadas con insulina. No hubo pacientes con preeclampsia en el grupo de metformina de liberación inmediata.

La ruptura prematura de membranas solo se presentó en 2 mujeres, las dos del grupo de insulina, a las 35 y 36.6 semanas de gestación respectivamente.

El parto pretérmino se presentó en 3 mujeres en el grupo de metformina de liberación inmediata (15%), en 3 en el grupo de metformina de liberación prolongada (13.6%) y en 5 mujeres en el grupo de las de insulina (15.6%).

La vía de nacimiento por cesárea fue de 81.2% en el grupo de insulina, de 88.2% en el grupo de metformina de liberación inmediata y de 91.3% en el grupo de metformina de liberación prolongada, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Las principales causas de cesárea fueron: electiva, riesgo de pérdida del bienestar fetal y falta de progreso del trabajo de parto. No se presentó distocia de hombros, ni Apgar <7 a los 5 minutos en ninguno de los grupos.

No se encontraron diferencias en cuanto a resultados perinatales, control glicémico, o ganancia de peso materno y neonatal entre el grupo 2A y 2B.

DISCUSION

En el presente estudio se han comparado los resultados de mujeres con diabetes gestacional tratadas con metformina de liberación inmediata y metformina de liberación prolongada versus insulina, agregada al tratamiento convencional de TMN. No encontramos diferencias en el control glicémico, el peso de los neonatos ni en los resultados perinatales. La ganancia de peso materno, fue menor en las mujeres usuarias de metformina.

No encontramos diferencias en la frecuencia de parto pretérmino entre las mujeres que usaron insulina vs las usuarias de metformina de liberación inmediata ni metformina de liberación prolongada, a diferencia del estudio MiG⁶ en donde si encontraron diferencias entre los grupos, lo cual se podría explicar por el limitado tamaño de muestra.

En nuestro estudio no se observaron diferencias en el control glicémico, ni en la proporción de alteraciones del peso fetal entre mujeres tratadas con metformina vs insulina, similar a lo reportado por otros autores.^{6,7,8,9,10}

Nuestro estudio también podría ser comparable a estudios donde se evalúa a la glibenclamida, obteniéndose resultados perinatales similares¹⁹²⁰

Se requiere desarrollar un estudio que compare glibenclamida vs metformina. La metformina tiene ventajas sobre las sulfonilureas y la insulina en que mejora la sensibilidad a la insulina y no se asocia con ganancia de peso ni con hipoglucemia. El que una mujer con DMG gane menos peso durante el embarazo puede ser beneficioso, especialmente si presenta sobrepeso u obesidad.

La proporción de mujeres que requirieron insulina suplementaria al tratamiento con metformina fue similar a la reportada por Balani et al.,²¹ del 10% y mucho menor a la reportada por Rowan⁶, esta diferencia probablemente se debe a que en nuestro estudio, las mujeres asignadas a metformina tenían glucemias de ayuno y posprandial menores que las mujeres asignadas a insulina, al momento de iniciar el tratamiento farmacológico.

El tener un neonato grande para edad gestacional o de peso bajo para la edad gestacional, no solo incrementa los riesgos de daño durante el parto y de complicaciones neonatales, sino también incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular

en la edad adulta, es por esto que la intervención para reducir este riesgo resulta una prioridad en el tratamiento de las mujeres con DMG. Aunque no existieron diferencias significativas en los pesos de los neonatos entre los tratamientos se observó una gran cantidad de neonatos pequeños para la edad gestacional y esto se relacionó con el peso materno ganado, encontrando que existe una alta prevalencia de ganancia de peso menor a la recomendada entre todos los grupos, por lo que se deberá considerar la evaluación de cetonuria o algún otro método para la vigilancia estrecha de mujeres con ganancia de peso menor a la recomendada durante el embarazo.

Las ventajas de reducir los neonatos grandes para la edad gestacional puede tener un impacto potencial en la disminución de la distocia de hombros y en la tasa de cesáreas. En nuestro estudio solo existieron 3 neonatos grandes para la edad gestacional, todos en el grupo de insulina. Lo cual podría hablar de menor control glicémico, si bien las mujeres asignadas a dicho tratamiento presentaban ya mayor descontrol al inicio del tratamiento hipoglucemiante.

La vía de nacimiento por cesárea se encuentra muy incrementada debido probablemente a que nuestro hospital es un centro de tercer nivel y hospital escuela. Se deberá considerar evitar realizar cesáreas electivas en las pacientes con DMG.

Las ventajas de usar metformina es que es más barata, es de administración oral, es más aceptada por las mujeres, tal como ya se ha demostrado previamente. Además de ser más fácil de prescribir y no requiere un aprendizaje para su administración. Por ser un estudio retrolectivo no se contó con la información de el apego al uso de metformina ni la incidencia de reacciones adversas o tolerabilidad, se deberá plantear un estudio de cohorte prospectivo para el análisis de estas variables.

Hemos demostrado que no existen diferencias entre el tratamiento con metformina y metformina de liberación prolongada en cuanto a resultados perinatales, lo cual presenta toda la plausibilidad biológica, sin embargo no se ha evaluado la posibilidad de mayor aceptación y mejor apego que la metformina de liberación inmediata por ser de dosis única y con menores efectos adversos.

En conclusión el uso de metformina en mujeres con DMG resulta un adecuado tratamiento reduciendo el uso de insulina, con resultados perinatales similares, sin embargo se debe considerar que al ser un estudio piloto el tamaño de muestra es limitado.

CONCLUSIONES

1. El uso de metformina en mujeres con diabetes gestacional, resulta un adecuado tratamiento reduciendo el uso de insulina, con resultados perinatales similares.
2. Las mujeres tratadas con metformina ganan menos peso versus aquellas tratadas con insulina.
3. No se observaron diferencias en el control glicémico, la ganancia de peso materno y neonatal ni en los resultados perinatales entre mujeres tratadas con metformina versus aquellas tratadas con metformina de liberación prolongada.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341: 1749–1756
- ² Ramirez Torres MA. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia de institución de un tercer una nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:484-491
- ³ Reyes-Munoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-Gonzalez C. Effect of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2012;18:146-151.
- ⁴ The HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- ⁵ Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:29–33
- ⁶ Legro R. Metformin during pregnancy in polycystic ovary syndrome: another vitamin bites the dust. *J Clin Endocrinol Metab,* 2010; 95:5199 –5202
- ⁷ Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003–2015.
- ⁸ Alani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case–control study. *Diabet Med* 2009; 26: 798–802
- ⁹ Rai L, Meenakshi D, Kamath A. Metformin a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci* 2009; 63: 491–497
- ¹⁰ Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Treatment metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med* 2011;28:1082-1087.
- ¹¹ Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs. insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:457–459.
- ¹² Rowan J, Rush E, Obolonkin V. Et al. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes Care* 2011; 34: 2279-2284
- ¹³ Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;136:29–33
- ¹⁴ Mhairi C. Towler, D. Grahame Hardie AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling *Circ Res.* 2007;100:328-341
- ¹⁵ Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:588–589.
- ¹⁶ Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy — has its time come? *Diabet Med* 2006;23:223-227.
- ¹⁷ Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy . SOGC Clinical Practice Guideline 2008; 30: s1-s48.
- ¹⁸ Jurado-García E, Abarca-ArroyoA, Osorio-Roldan C, Campos-Ordaz R, Saavedra-Mujica A, Alvarez-De los Cobos J, et al. Intrauterine growth. Fetal body weight and length in Mexico City. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1970;27: 163–95

¹⁹ Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138.

²⁰ Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008; 42:483-490.

²¹ Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009;26:798-802.