



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual

Pérez Miranda, Patricio Javier; Torres Palacios, Luzdari Patricia; Chasiliquin Cueva, José Luis; Hernández Avilés, Gabriela Alexandra; Bustillos Maldonado, Edison Ignacio; Espinosa Moya, Julio Iván; Espinosa Moya, Jorge Raúl; Silva Acosta, Jessica Michelle; Villafuerte Lozada, Evelin Marcela

Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 38, núm. 2, 2019

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964524020>

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual

Role of metformin in the treatment of gestational diabetes mellitus: current situation

Patricio Javier Pérez Miranda

Médico Residente del servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General Docente Ambato. República del Ecuador.,
Ecuador

javi_perez1991@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0003-3395-0937>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964524020>

Luzdari Patricia Torres Palacios

Médico Residente del servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General Docente Ambato. República del Ecuador.,
Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-9914-261X>

José Luis Chasiliquin Cueva

Médico Residente. Hospital básico Sigchos. República del
Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-3288-0818>

Gabriela Alexandra Hernández Avilés

Médico Residente. Hospital General Puyo. República del
Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-9849-3725>

Edison Ignacio Bustillos Maldonado

Médico Residente de Emergencia. Hospital General Docente
Ambato. República del Ecuador., Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-0154-0784>

Julio Iván Espinosa Moya

Médico Residente del servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General Docente Ambato. República del Ecuador.,
Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-0317-8301>

Jorge Raúl Espinosa Moya

Médico General. Consulta privada. República del Ecuador.,
Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-3547-5597>

Jessica Michelle Silva Acosta

NOTAS DE AUTOR

javi_perez1991@hotmail.com

*Médico Residente del Servicio de Infectología. Hospital
Pediátrico Baca Ortiz. República del Ecuador., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-1925-847X>

*Evelin Marcela Villafuerte Lozada
Médico Residente del servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General Docente Ambato. República del Ecuador.,
Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-2167-6988>

RESUMEN:

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se ha reconocido como una causa relevante de morbilidad materno-fetal e implicaciones endocrino-metabólicas importantes a largo plazo para ambas partes. Aunque clásicamente la insulina ha dominado el arsenal terapéutico para la DMG, sus efectos adversos e inconvenientes logísticos asociados—múltiples inyecciones diarias, costo, necesidad de refrigeración y entrenamiento para la aplicación—han propulsado el interés en el uso de antidiabéticos orales; especialmente la metformina. La investigación se ha centrado en este fármaco debido a su perfil farmacocinético seguro, además de la notoriedad de su efecto sensibilizador a la insulina. Asimismo, la exacerbación de la resistencia a la insulina fisiológica típicamente observada en el embarazo constituye el fenómeno fisiopatológico fundamental de la DMG. En este contexto, el uso de metformina en el tratamiento de la DMG ha atraído intenso interés en el campo de la investigación clínica. La metformina ha demostrado ser efectiva en la consecución del control metabólico satisfactorio en la DMG. De igual manera, se ha asociado con varios otros resultados beneficiosos secundarios, como menor ganancia de peso materno, menor incidencia de hipertensión gestacional, menor incidencia de hipoglicemia neonatal y menor frecuencia de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Por otro lado, la metformina podría atenuar los efectos endocrino-metabólicos deletéreos de la DMG en la descendencia, aunque la evidencia disponible es aún preliminar. Asimismo, aunque la investigación es reducida, la metformina parece ser más efectiva y segura en la DMG que otros antidiabéticos orales, como la glibenclamida. No obstante, no todas las mujeres con DMG parecen responder con igual efectividad al tratamiento con metformina, y la identificación de factores predictores—entre los cuales se han reconocido la obesidad y la mayor severidad de la hiperglicemia—representa una meta de investigación clave.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus gestacional, metformina, antidiabéticos orales, resistencia a la insulina, obesidad.

ABSTRACT:

Gestational diabetes mellitus (GDM) has been recognized as an important cause of fetomaternal morbidity and mortality, as well as various long-term endocrine-metabolic implications in both parts. Classically, insulin has dominated the therapeutic armamentarium for GDM. However, its adverse effects and related logistic inconvenients—such as multiple daily injections, cost, requirement for refrigeration, and the need for training in appropriate application—have propelled interest in the use of oral antidiabetics for GDM, especially metformin. Research has centered on this drug owing to its safe pharmacokinetic profile, along with its notorious insulin-sensitizing effect. Indeed, exacerbation of the physiological insulin resistance typically observed in pregnancy constitutes the fundamental pathophysiologic phenomenon in GDM. In this context, metformin use for the treatment of GDM has attracted an intense interest in the field of clinical research. Metformin has demonstrated to be effective at achieving satisfactory metabolic control in GDM. Likewise, it has been associated with various other beneficial secondary outcomes such as lower maternal weight gain, incidence of gestational hypertension, incidence of neonatal hypoglycemia, and frequency of admission into neonatal intensive care units. Furthermore, metformin may attenuate the deleterious endocrine-metabolic effects of GDM in offspring, although available evidence remains preliminary. Besides, although research is scarce, metformin appears to be more effective and safe in GDM than other oral antidiabetics, such as glibenclamide. Nevertheless, not all women appear to respond with equal effectiveness to treatment with metformin, and the identification of predicting factors, such as obesity and hyperglycemia severity, represent a key goal for research.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus, metformin, oral antidiabetics, insulin resistance, obesity.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la diabetes mellitus gestacional (DMG) es reconocida como una causa importante de morbilidad materno-fetal, con una prevalencia estimada entre 4-10% a nivel mundial, siendo

especialmente prominente en poblaciones asiáticas e hispanicas¹. La DMG se vincula con numerosos resultados adversos para el embarazo, como macrosomía y múltiples complicaciones perinatales². Asimismo, la DMG tiene un impacto endocrino-metabólico a largo plazo, tanto en el feto como la madre, con ambos expuestos a mayor riesgo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y otros trastornos metabólicos a lo largo de la vida³.

La definición actual de la DMG conceptualiza esta entidad como “una hiperglicemia que se detecta por primera vez durante el embarazo”⁴. No obstante, son numerosos los criterios diagnósticos disponibles, desde las propuestas emblemáticas de White y O’Sullivan, a versiones modernas de varios órganos mayores, como la Asociación Americana de Diabetes o la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo⁵. En efecto, la DMG posee una historia controversial, no sólo en relación a su diagnóstico, sino también su abordaje terapéutico.

Hasta el descubrimiento de la insulina en 1921, la diabetes durante el embarazo era considerada una enfermedad letal tanto para la madre como para el feto⁶. Desde entonces, la insulina ha dominado el arsenal terapéutico para la GDM. No obstante, aspectos como los inconvenientes logísticos para su aplicación —múltiples inyecciones diarias, costo, dolor, necesidad de refrigeración y entrenamiento para el uso de las jeringas— han propulsado el interés en el uso de antidiabéticos orales para la GDM; especialmente la metformina⁷. Sin embargo, son abundantes las preocupaciones en relación a la eficacia y efectos adversos de este fármaco en el contexto de la GDM. En esta revisión se discuten la evidencia preclínica y clínica actual sobre el uso de la metformina para el tratamiento de la GDM.

PAPEL CENTRAL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La resistencia a la insulina (RI), definida como la respuesta celular disminuida a la señalización insulínica, se ha identificado como el fenómeno fisiopatológico clave no sólo en la GDM, sino también en la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico y muchos otros trastornos relacionados⁸. No obstante, en el embarazo, la RI parece tener un papel fisiológico: este patrón de señalización conlleva a un nivel incrementado de ácidos grasos libres (AGL), que son metabolizados de manera preferencial por la madre; al igual que hiperglicemia, resultando en mayor oferta de glucosa para el feto, esencial para su crecimiento y desarrollo⁹. Además, los AGL refuerzan los mecanismos pro-IR a nivel hepático, ensamblando un sistema de retroalimentación positiva¹⁰.

Durante la gestación, la IR es propulsada por la acción de varias hormonas maternas, entre las cuales destaca el lactógeno placentario humano (hPL), además del estrógeno, progesterona y cortisol¹¹. Los efectos de esta señalización incluyen defectos en la fosforilación en los residuos de tirosina de la subunidad β del receptor de insulina y expresión disminuida de IRS-1, GLUT4 y la subunidad p85 α de la enzima fosfoinositol-3-kinasa¹². Estos cambios se complementan con la potenciación de la función de las células β pancreáticas (CBP), que se ha correlacionado con el incremento notorio de los niveles de hPL, estrógenos y progesterona hacia el final de la gestación. Este reforzamiento de la secreción de insulina se ha asociado a un incremento de la masa total de CBP, promoción de la transcripción de insulina y aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa, debido a la mayor expresión de GLUT2 en estas células, y mayor oxidación de glucosa en las mismas¹³. Estos mecanismos compensatorios tienden a preservar la euglicemia en presencia de mayores niveles de AGL; la falla o insuficiencia de estas vías para preservar la euglicemia se traduce en el desarrollo de DMG¹⁴.

En este sentido, algunos de los principales factores de riesgo para la GDM son el sobrepeso y la obesidad. Además de potenciar todos los mecanismos fisiopatológicos previamente descritos, la obesidad también favorece el desarrollo de un ambiente pro-inflamatorio sistémico de bajo grado¹⁵. Mediadores como el TNF promueven la RI al causar la fosforilación de los residuos de serina de IRS-1 mediante la activación de las cascadas de señalización de JNK y NF- κ B¹⁶. Además, TNF y otras citocinas como IFN. γ e IL-6, al

igual que adipokinas como la leptina, causan en el tejido adiposo un decremento importante en la secreción de adiponectina, una hormona con efecto sensibilizador a la insulina, junto con una disminución de la sensibilidad de los receptores de adiponectina¹⁷. Finalmente, en la GDM también se ha observado menos expresión de PPAR α , la cual, si bien favorece la síntesis de AGL, también predispone a la deposición ectópica de lípidos en los órganos diana de la insulina, como el tejido muscular estriado y el hígado, favoreciendo el desarrollo de la RI¹⁸.

FARMACOLOGÍA DE LA METFORMINA EN LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La prominencia de la RI en la etiopatogenia de la DMG es uno de los fundamentos subyacentes al gran interés por la metformina para el tratamiento de esta enfermedad, considerando el notorio efecto sensibilizador a la insulina de esta molécula¹⁹. El hepatocito se ha identificado como la célula blanco por excelencia de la metformina, en particular a través de la modulación de la gluconeogénesis²⁰. Esto puede ocurrir a través de la activación de la proteína-quinasa dependiente de AMP (AMPK), promoviendo la producción de ATP mediante la activación de la gluconeogénesis²¹. Asimismo, la metformina parece modular la expresión de la fructosa-1,6-bisfosfatasa en el hepatocito a través de mecanismos independientes de la AMPK²². La metformina también inhibe el funcionamiento del complejo enzimático I en la cadena respiratoria²³. Por último, recientemente se ha sugerido que la metformina exhibe otros mecanismos de acción en otras células, como los enterocitos. En estas células, la metformina también potencia la gluconeogénesis a través de la AMPK, y promueve la secreción del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)²⁴. Además, la metformina parece modular la composición de la microbiota intestinal hacia un perfil anti-inflamatorio²⁵.

Por otro lado, la farmacocinética de la metformina en la GDM también es objeto de atención particular, especialmente en relación con su penetración de la barrera placentaria²⁶. Típicamente, la distribución de la metformina a los distintos compartimientos corporales y tejidos ocurre a través de diversos transportadores bidireccionales de membrana apical, mayoritariamente de la familia de los transportadores de cationes orgánicos (OCT)²⁷. En los enterocitos, OCT3 y el transportador de monoaminos de membrana plasmática (PMAT) median la absorción; mientras que el ingreso al hepatocito ocurre a través de OCT1, OCT2 y OCT3, y la excreción renal sucede a través de OCT2²⁸. En contraste, en el sincitiotrofoblasto y la placenta, la intervención de los OCT es menos notoria, mientras que es clave la participación de otros transportadores de membrana apical más selectivos como la glicoproteína P (P-gp), MRP1, y BCRP²⁹.

En efecto, la exposición fetal a la metformina parece ser muy baja, con un coeficiente de partición placentaria de sólo 36,3% y concentraciones en la sangre del cordón umbilical de 0,1-2,9 mg/L durante el trabajo de parto³⁰. Esta baja exposición es además potenciada por el incremento importante de la depuración renal de metformina que se observa hacia el final de la gestación³¹. Esto se ha correlacionado con un perfil clínico seguro, sin modificaciones significativas en el riesgo de muerte fetal o neonatal, o malformaciones fetales³². Adicionalmente, las concentraciones de metformina en la leche materna parecen oscilar entre 0,18-1,08% de las dosis ajustadas por peso materno, traduciéndose en muy baja exposición neonatal por esta vía¹².

RESULTADOS CLÍNICOS DE LA METFORMINA EN LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La insulinoterapia se vincula un extenso catálogo de problemas para su implementación, como el dolor local y edema, además de las dificultades en el cumplimiento adecuado de las inyecciones y los efectos adversos clásicos de la insulina como el aumento de peso, hipersensibilidad e hipokalemia³³. Más allá de esto, en la GDM el tratamiento con insulina se ha relacionado con mayor peso placentario, mayor grosor del cordón umbilical y mayor peso fetal³⁴. El impacto clínico de estos inconvenientes en la adherencia al tratamiento,

al igual que las consecuencias a largo plazo en la madre y el feto, han resaltado el uso de metformina como objeto de intensa investigación en el tratamiento de la GDM.

El primer ensayo clínico de gran envergadura en abordar este planteamiento fue el estudio *Metformin in Gestational Diabetes* (MiG), donde se concluyó que dosis de metformina de 500-2500 mg/día, en monoterapia o como complemento de la insulino terapia, no se asocia con mayor riesgo de complicaciones perinatales en comparación con la insulino terapia aislada³⁵. Tampoco se consiguió ninguna relación significativa con cambios en los niveles de lípidos circulantes de la madre, niveles de proteína C-reactiva—un marcador inflamatorio— o en el peso al nacer³⁶. Las participantes también reportaron preferir el uso de metformina en comparación con la insulino terapia, con mayor efectividad percibida³⁷.

Resultados similares se han descrito en varios otros estudios, con ciertos aspectos notorios distintivos. En un meta-análisis publicado por Gui y cols.³⁸, la metformina se asoció con menor ganancia de peso materno y menor incidencia de hipertensión gestacional (HG), pero con mayor incidencia de parto pretérmino. En otro meta-análisis, el uso de metformina se asoció con resultados similares, además de glicemia post-prandial materna significativamente menor³⁹. Por otro lado, Su y cols.⁴⁰ también hallaron mayor incidencia de parto pretérmino, junto con menor ganancia de peso materno y menor incidencia de hipoglicemia neonatal, sin incrementos en la frecuencia de efectos adversos maternos⁴⁰. Li y cols.⁴¹ consiguieron menor frecuencia de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales con el uso de metformina en mujeres con GDM.

Numerosos estudios también han encontrado menor incidencia de macrosomía vinculada al tratamiento con metformina, en comparación con el uso de glibenclamida e insulina^{42,43}. El uso de metformina también se ha asociado a menor probabilidad de requerir inducción del parto o parto instrumental⁴⁴; aunque no parece relacionarse con menor incidencia de parto por cesárea^{45,46}. De manera similar, el tratamiento de la DMG con metformina no parece relacionarse con menor mortalidad perinatal⁴⁷.

Por otro lado, aún es escasa la investigación a largo plazo en los individuos expuestos a metformina *in utero*. Se ha reconocido que la exposición a hiperglicemia *in utero* se asocia a riesgo elevado de obesidad infantil y diabetes posteriormente, más allá del riesgo atribuible a factores genéticos⁴⁸. En un estudio de seguimiento en la descendencia de las madres incluidas en el ensayo MiG a los 2 años de edad, se consiguió que el tratamiento con metformina se asoció con una redistribución positiva del tejido adiposo, con menos grasa visceral y más grasa subcutánea⁴⁹. Sin embargo, en otra investigación en hijos de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, el uso de metformina se asoció a mayor glicemia en ayuno y presión arterial sistólica durante a los 8 años de edad⁵⁰. No obstante, el conocimiento en este escenario es aún preliminar y todavía se requiere mucho mayor estudio a futuro para esclarecer el impacto a largo plazo de la metformina en la descendencia de las mujeres con DMG.

Como ocurre en relación a otros tratamientos y enfermedades, no todas las mujeres con DMG responden de manera comparable a la terapia con metformina. Varios factores se han identificado como predictores de mala respuesta a la metformina, con mayor probabilidad de resultados satisfactorios con la insulino terapia. Estos incluyen la edad materna avanzada⁵¹, el antecedente de DMG en embarazos previos⁵², la presencia de obesidad⁵³ y el inicio temprano de la DMG⁵⁴. Asimismo, mayores niveles de glicemia en ayuno⁵⁵, HbA1C y fructosamina sérica también se han vinculado con peor pronóstico en este sentido⁵¹. Estos indicadores son importantes como guías para el manejo terapéutico en la práctica clínica.

La metformina no es el único antidiabético oral que se ha investigado para el tratamiento de la GDM. La terapia con glibenclamida en particular se ha comparado con la metformina en este escenario. En un ensayo clínico aleatorizado de Silva y cols.⁵⁶, la metformina se asoció con menor ganancia de peso materno, sin diferencias en la glicemia materna en ayuno o post-prandial, en el peso al nacer o en la incidencia de macrosomía; en comparación con la glibenclamida. En otro ensayo clínico, el tratamiento con glibenclamida también se ha relacionado con mayor riesgo de hipoglicemia neonatal y de complicaciones perinatales en

general⁵⁷. Sin embargo, la glibenclamida se ha asociado con menor incidencia de fracaso terapéutico en comparación con la metformina⁵⁸. La evidencia sobre otros antidiabéticos orales aún se encuentra en sus primordios, principalmente orientada a las tiazolidinedionas⁵⁹, al igual que algunas meglitinidas e inhibidores de la α -glucosidasa⁷; y hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos en relación a la metformina.

CONCLUSIONES

Son aún abundantes las incógnitas circundantes al uso de la metformina para el tratamiento de la DMG. Más allá de su eficacia para distintos resultados maternos y fetales, es necesario clarificar el rol de importancia de los predictores de buena o mala respuesta a la metformina, al igual que el impacto de este fármaco en la salud integral de la descendencia a largo plazo. Asimismo, es llamativa la prominencia de la menor edad gestacional al nacer con la exposición a la metformina durante la DMG, que requiere aún exploración clínica y preclínica. Finalmente, el análisis de otros antidiabéticos orales para el tratamiento de la DMG abre las puertas a muchas oportunidades novedosas.

Los embarazos complicados con DMG representan un reto clínico, constituyendo el punto de encuentro entre múltiples campos de estudio, incluyendo ginecología, obstetricia, endocrinología, inmunología, metabolismo y nutrición. Una aproximación multidisciplinaria e individualizada a cada caso ofrecería los mejores resultados para cada madre y su descendencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hedderston M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care*. Julio de 2012;35(7):1492-8.
2. Kampmann U. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1065.
3. Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2 de enero de 2019;14(1):63-74.
4. OMS | Diabetes [Internet]. WHO. [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/
5. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 15 de diciembre de 2017;8(12):489-511.
6. Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev*. 2013 Oct; 71 Suppl 1():S37-41.
7. Kavitha N, De S, Kanagasabai S. Oral Hypoglycemic Agents in pregnancy: An Update. *J Obstet Gynecol India*. Abril de 2013;63(2):82-7.
8. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 4 de enero de 2016;126(1):12-22.
9. Sonagra AD, Biradar SM, Murthy DSJ. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01-CC3.
10. Tumurbaatar B, Poole AT, Olson G, et al. Adipose Tissue Insulin Resistance in Gestational Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(2):86-92.
11. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. noviembre de 2018;19(11):3342.
12. Rojas J, Chávez-Castillo M, Bermúdez V. The Role of Metformin in Metabolic Disturbances during Pregnancy: Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:1-14.
13. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB, Quesada I. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol*. 2009 Nov 1; 587(Pt 21):5031-7.

14. Moyce B, Dolinsky V. Maternal β -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 5 de noviembre de 2018;19(11):3467.
15. Ota T. Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Front Endocrinol*. 4 de diciembre de 2014;5:204.
16. Alipourfard I, Datukishvili N, Mikeladze D. TNF- α Downregulation Modifies Insulin Receptor Substrate 1 (IRS-1) in Metabolic Signaling of Diabetic Insulin-Resistant Hepatocytes [Internet]. *Mediators of Inflammation*. 2019 [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/3560819/>
17. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-14.
18. Gao Y, She R, Sha W. Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activator receptor γ expression in a Chinese population. *Oncotarget*. 26 de diciembre de 2017;8(69):113928–113937.
19. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life*. Junio de 2015;8(2):187-92.
20. Song R. Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care*. 1 de febrero de 2016;39(2):187-9.
21. Zhang C-S, Li M, Ma T, Zong Y, Cui J, Feng J-W, et al. Metformin Activates AMPK through the Lysosomal Pathway. *Cell Metab*. 11 de 2016;24(4):521-2.
22. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinkunnil T, Chen Z-P, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med*. diciembre de 2013;19(12):1649-54.
23. Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J*. 15 de septiembre de 2014;462(Pt 3):475-87.
24. Massollo M, Marini C, Brignone M, Emionite L, Salani B, Riondato M, et al. Metformin temporal and localized effects on gut glucose metabolism assessed using 18F-FDG PET in mice. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. febrero de 2013;54(2):259-66.
25. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. Septiembre de 2017;60(9):1577-85.
26. Feig DS, Moses RG. Metformin Therapy During Pregnancy: Good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care*. 1 de octubre de 2011;34(10):2329-30.
27. Lee N, Hebert MF, Wagner DJ, Easterling TR, Liang CJ, Rice K, et al. Organic Cation Transporter 3 Facilitates Fetal Exposure to Metformin during Pregnancy. *Mol Pharmacol*. Octubre de 2018;94(4):1125-31.
28. Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Nanovskaya TN, Hankins GDV, Ahmed MS. Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. *Am J Obstet Gynecol*. abril de 2010;202(4):383.e1-383.e7.
29. Joshi AA, Vaidya SS, St-Pierre MV, et al. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Pharm Res*. 2016;33(12):2847–2878.
30. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit*. Febrero de 2006;28(1):67-72.
31. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GDV, et al. Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 1 de mayo de 2010;38(5):833-40.
32. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*. Septiembre de 2017;60(9):1612-9.
33. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. *Diabetes Spectr*. mayo de 2016;29(2):92-7.
34. Arshad R, Karim N, Ara Hasan J. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Pak J Med Sci*. 2014;30(2):240–244.
35. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 8 de mayo de 2008;358(19):2003-15.

36. Barrett HL, Gatford KL, Houda CM, De Blasio MJ, McIntyre HD, Callaway LK, et al. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in gestational diabetes (MiG) trial: responses to maternal metformin versus insulin treatment. *Diabetes Care*. Marzo de 2013;36(3):529-36.
37. Rowan JA, MiG Investigators. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care*. Julio de 2007;30 Suppl 2:S214-219.
38. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS*. 2013 May 27;8(5):e64585.
39. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e109985.
40. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Jun;104(3):353-7.
41. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul;292(1):111-20.
42. Liang HL, Ma SJ, Xiao YN, Tan HZ. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: an updated PRISM-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Sep;96(38):e7939.
43. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2015 Jun;35(6):343-51.
44. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, Lawlor DA. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e015557.
45. 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 Aug;30(15):1874-81.
46. 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:CD012037.
47. 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*. 2017 Jan;34(1):27-36.
48. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1954.
49. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000456.
50. Rø TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest*. Noviembre de 2012;72(7):570-5.
51. Tertti K, Ekblad U, Koshinen P, Vahlberg T, Ronnema T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Mar;15(3):246-51.
52. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: who requires insulin therapy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Octubre de 2011;51(5):432-6.
53. Gante I, Melo L, Dorés J, Ruas L, Almeida M do C. Metformin in gestational diabetes mellitus: predictors of poor response. *Eur J Endocrinol*. Enero de 2018;178(1):129-35.
54. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugain M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jul;209(1):34.e1-7.
55. Ashoush S, El-Said M, Fathi H, Abdelnaby M. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Jun;42(6):640-7.

56. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, deSouza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Oct;111(1):37–40.
57. George A, Mathews JE, Sam D, Beck M, Benjamin SJ, Abraham A, Antonisamy B, Jana AK, Thomas N. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide – a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;55(1):47–52.
58. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan;115(1):55–9.
59. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother*. Julio de 2007;41(7):1174-80.