

**ASOCIACIÓN ENTRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y TRASTORNOS DEL PESO  
EN NIÑOS HIJOS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL**

**Trabajo de grado para optar por el título en ginecología y obstetricia**

Jefferson Guerrero Moreno, Ana maría Uribe García

**Asesor Principal:**

Mauricio Herrera

Fundación Universitaria Sanitas – Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia

**Co-asesor:**

Nicolas Rozo, Médico epidemiólogo.

Fundación Universitaria Sanitas.

Junio de 2021

Bogotá, Colombia

Fundación universitaria sanitas

**ASOCIACIÓN ENTRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y TRASTORNOS DEL PESO  
EN NIÑOS HIJOS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL**

**ASSOCIATION BETWEEN DRUG TREATMENT AND WEIGHT DISORDERS IN  
CHILDREN OF MOTHERS WITH GESTATIONAL DIABETES**

**Jefferson Guerrero Moreno**

Residente Ginecología y Obstetricia

Fundación Universitaria Sanitas

e-mail: jeffer12\_92@hotmail.com

Teléfono: 3183783855

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-8064-6906>

Dirección: Cra 5 # 9-15 sur, Bogotá

**Ana María Uribe García**

Residente Ginecología y Obstetricia

Fundación Universitaria Sanitas

e-mail: anamariauribegarcia@gmail.com

Teléfono: 3185165035

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4058-2864>

Dirección: Cra 47A# 118-08, Bogotá

**Jaime Arenas Gamboa**

Coordinador Académico Unidad de Medicina Materno fetal

Clínica Universitaria Colombia - Clínica Reina Sofía

Especialista en Medicina Materno fetal, Ginecólogo y Obstetra

Bogotá, Colombia

**Mauricio Herrera**

Jefe de la Unidad de Medicina Materno fetal

Clínica Universitaria Colombia - Clínica Reina Sofía

Especialista en Medicina Materno fetal, Ginecólogo y Obstetra

Bogotá, Colombia

**Mario Rebolledo**

Clínica Universitaria Colombia - Clínica Reina Sofía

Especialista en Medicina Materno fetal, Ginecólogo y Obstetra

Bogotá, Colombia

**María de los Ángeles Martínez**

Fellow de Medicina Materno fetal

Fundación Universitaria Sanitas

Especialista en Ginecología y Obstetricia

**Nicolás Rozo Agudelo**

MSc (c) Epidemiología Clínica

Médico

Fundación Universitaria Sanitas

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0409-2515>

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la asociación entre sobrepeso/obesidad en niños entre 2-5 años, hijos de madres diabéticas gestacionales tratadas con insulina vs metformina y que lograron un control glucémico al inicio del tercer trimestre de la gestación.

**Métodos y diseño del estudio:** Estudio analítico observacional de cohorte retrospectivo. La población diana fueron niños entre 2-5 años, hijos de madres diabéticas gestacionales tratadas con insulina vs metformina y que lograron un control glucémico al inicio del tercer trimestre de la gestación, que fueron tratadas en la Unidad de Medicina Materno Fetal de Clínica Colombia durante el periodo 2014-2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión, a los cuales se les realizó la medición de peso para la talla (P/T) para la clasificación antropométrica.

**Resultados:** En total, se evaluó el desarrollo antropométrico de 59 niños (insulina n: 11, metformina n: 48) hijos de madres diabéticas gestacionales que cumplieron los criterios de inclusión, mediante la clasificación antropométrica con el indicador individual de peso para la Talla (P/T). Encontramos que los hijos de madres diabéticas gestacionales expuestos a metformina el 25% (n: 12) tuvieron sobrepeso, riesgo de sobrepeso u obesidad en comparación al 27.2% (n: 3) en el grupo de insulina, por lo que no se encontró una asociación causal estadísticamente significativa

**Conclusión:** El uso de metformina en hijos de madres diabéticas gestacionales en comparación con insulina no representa un factor de riesgo para el desarrollo de sobrepeso, riesgo de sobrepeso u obesidad en los niños de 2-5 años evaluados en nuestro estudio.

**Palabras claves:** Metformina, insulina, diabetes gestacional, hijo de madre diabética, sobrepeso/obesidad infantil

## Abstract

**Objective:** To determine the association between overweight / obesity in children between 2-5 years old, children of gestational diabetic mothers treated with insulin vs metformin and who achieved glycemic control at the beginning of the third trimester of pregnancy.

**Study methods and design:** Retrospective, observational, analytical cohort study. The target population were children between 2-5 years old, children of gestational diabetic mothers treated with insulin vs metformin and who achieved glycemic control at the beginning of the third trimester of gestation, who were treated at the Maternal Fetal Medicine Unit of Clínica Colombia during the 2014-2017 period and who met the inclusion criteria, which were measured weight for height (W / H) for anthropometric classification.

**Results:** In total, the anthropometric development of 59 children (insulin n: 11, metformin n: 48) children of gestational diabetic mothers who met the inclusion criteria was evaluated by anthropometric classification with the individual indicator of weight for Height (W/H). We found that the children of gestational diabetic mothers exposed to metformin 25% (n: 12) were overweight, risk of overweight or obesity compared to 27.2% (n: 3) in the insulin group, so no one was found statistically significant causal association.

**Conclusion:** The use of metformin in children of gestational diabetic mothers compared to insulin does not represent a risk factor for the development of overweight, risk of overweight or obesity in children aged 2-5 years evaluated in our study.

**Key words:** Metformin, insulin, gestational diabetes, child of a diabetic mother, childhood overweight / obesity

## Introducción

La diabetes gestacional es una condición de interés en salud pública, con una frecuencia global estimada entre < 1 al 28%, con reportes en Latinoamérica entre el 4,2 % y 7,6%(1). En Colombia, no existen estudios de prevalencia, sin embargo, es evidente el incremento de su diagnóstico asociado a sobrepeso, obesidad materna, sedentarismo y comorbilidades como hipertensión arterial o edad materna avanzada; en nuestro país el ministerio de salud y protección social en sus guías de manejo recomienda la realización del tamizaje en semana 24 a 28 con prueba de tolerancia oral a la glucosa según IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) desde el 2013, lo que ha llevado a una mejor cobertura en el cribado en las gestantes(2).

En la fisiología del embarazo, existe una relativa resistencia a la insulina secundaria a la acción del lactógeno placentario, la hormona liberadora de corticotropina y la progesterona, en respuesta a este estímulo ocurre una hiperplasia de células B pancreáticas aumentando los niveles de insulina, la incapacidad de superar la resistencia a la insulina a pesar de la hiperplasia de células B conduce a la diabetes gestacional(3), lo que a su vez conlleva un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, parto por cesárea, parto distócico, alteraciones metabólicas durante y después del embarazo, así como mayor riesgo para el feto de fetopatía diabética, macrosomía, hipoglucemia neonatal, dificultad respiratoria neonatal, policitemia, hiperbilirrubinemia, cardiopatía, disfunción metabólica y muerte perinatal. Por lo tanto, la comprensión de la fisiopatología de la diabetes gestacional, la intervención de los factores de riesgo materno, así como su oportuno diagnóstico y adecuado manejo logran reducir las complicaciones maternas y fetales a las que conlleva(4).

En nuestra institución se han establecido como mandatorios los criterios de IADPSG, como válidos para la aproximación diagnóstica de paciente con diabetes gestacional:

<b>Criterios diagnósticos de diabetes gestacional IADPSG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g, entre semana 24- 28 de la gestación</b>	
<b>Ayunas</b>	92 mg/dl
<b>Carga</b>	75 g
<b>1 hora</b>	180 mg/dl
<b>2 horas</b>	153 mg/dl
<b>Diagnóstico</b>	1 valor alterado

Tomado de: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (2)

Dentro de las estrategias para lograr un adecuado control metabólico en las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional debemos asegurar en primer lugar cambios en el estilo de vida que incluyen modificaciones en la dieta como la reducción de carbohidratos y el inicio de ejercicio de bajo impacto. Al no lograr un adecuado control glucémico con las estrategias mencionadas, se plantea dentro del tratamiento farmacológico la insulina como medicamento de elección, por su seguridad en el embarazo, escaso paso transplacentario y las pocas complicaciones asociadas a su uso en la dosis adecuada. Existen otras opciones de manejo con los hipoglucemiantes orales como la metformina, el cual ha mostrado desenlaces benéficos en el control metabólico materno, además de su fácil administración oral y acceso en el sistema de salud.

La metformina se encarga de suprimir la gluconeogénesis hepática, inhibiendo el complejo I de la respiración mitocondrial lo que condiciona un aumento en la relación AMPc/ATP, lo que a su vez desencadena la activación de la AMP protein kinasa, produciendo entre otras cosas la regulación a la baja de la expresión de genes gluconeogénicos, de igual manera se inhibe

la actividad de la adenilato ciclasa, un mediador importante en la acción del glucagón; por otra parte la metformina actúa inhibiendo la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial lo que se lleva a la supresión de reacciones gluconeogénicas incluyendo la conversión de lactato a piruvato. Su vida media tras la administración oral es de 3-4 horas en sangre, sin embargo, su mecanismo de acción asegura un efecto clínico más prolongado, disminuyendo la cantidad de glucosa captada por el tracto gastrointestinal, acumulando derivados no metabolizables como la fluorodeoxiglucosa en el colon(5).

En su administración durante el embarazo es relevante tener en cuenta que su eliminación renal puede aumentar en el II y III trimestre al cambiar la tasa de filtración glomerular. A diferencia de la insulina la cual requiere un complejo insulina-anticuerpo para pasar barrera placentaria, la metformina puede pasar de manera libre y circular en el embrión/feto, con una concentración similar a la de la madre(6).

Estudios recientes han sugerido que en niños hijos de madres con diabetes gestacional tratadas con metformina en comparación con aquellas tratadas con insulina presentan un IMC (Índice de masa corporal) mayor en la etapa infantil, con relación a un aumento en la circunferencia abdominal por aumento de la grasa visceral, lo que a su vez podría estar relacionado con enfermedades cardiometabólicas durante la vida adulta, de allí la importancia del desarrollo de este estudio(7).

La Organización Mundial de la Salud anunció que en niños menores de 5 años aumentó el índice de obesidad de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2013 siendo cercana al 30% en preescolares, llegando posiblemente a casi 70 millones en 2025. El sobrepeso/obesidad infantil tiene un impacto relevante en la vida adulta puesto que cerca del 77 al 92% de los pacientes con sobrepeso/obesidad infantil desarrollan obesidad en la adultez desencadenando a su vez factores de riesgo para padecer enfermedades metabólicas como hipertensión arterial, coronariopatías, eventos cerebrovasculares y algunos tipos de cáncer, de igual forma representa un aumento en los costos de atención en salud, lo que puede

reflejarse en muerte más temprana que la población general. En Colombia, la prevalencia de sobrepeso y obesidad oscilaron entre 12 a 25% y 3 a 15% respectivamente en niños de 2 a 5 años(8).

El propósito de esta investigación es determinar el impacto que tiene el manejo farmacológico en el desarrollo antropométrico de hijos de madres diabéticas gestacionales mediante la clasificación del estado nutricional establecida por la Resolución 2465 de 2016, la cual indica que en el grupo de niños y niñas de 0 a 5 años de edad, se utiliza el indicador individual de peso para la Talla - P/T(9).

### **Materiales y métodos**

Este es un estudio analítico observacional de cohorte retrospectivo; la población diana fueron los niños entre 2-5 años, hijos de madres diabéticas gestacionales tratadas con insulina vs metformina y que lograron un control glucémico al inicio del tercer trimestre de la gestación, que fueron tratadas en la Unidad de Medicina Materno Fetal de Clínica Colombia durante el periodo 2014-2017. Los criterios de exclusión de este estudio son: hijos de madres diabéticas gestacionales con diagnósticos de trastornos hipertensivos asociados al embarazo o hipertensión arterial crónica, hijos de madres diabéticas gestacionales con diagnóstico prenatal de anomalías congénitas (aneuploidías, displasias esqueléticas, cardiopatías complejas, onfalocele, Beckwith Wiedemann), hijos de madres diabéticas gestacionales que son producto de técnicas de reproducción asistida, hijos de madres diabéticas gestacionales que tuvieron diagnóstico de infecciones perinatales (toxoplasmosis, sífilis, VIH, rubeola, citomegalovirus, zika, chikungunya), hijos de madres diabéticas gestacionales que nacieron antes de las 37 semanas de gestación, hijos de madres diabéticas gestacionales que tuvieron embarazo múltiple, hijos de madres diabéticas gestacionales con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino, hijos de madres diabéticas que tengan criterios de asfixia

perinatal, hijos de madres diabéticas con fetopatía (Pliegue cutáneo abdominal aumentado, tabique interventricular aumentado, polihidramnios y macrosomía fetal).

Los datos de las madres y de sus hijos se obtuvieron mediante las historias clínicas, se construyó de una base de datos utilizando el software Excel y se calculó el peso para la talla de los niños y se clasificaron de acuerdo con este resultado (desnutrición, riesgo de desnutrición, peso adecuado, riesgo de sobrepeso, sobrepeso, obesidad). Los datos se codificaron y fueron desligados de la identidad de los pacientes para mantener la confidencialidad y la protección de datos personales. El procesamiento de la información y los datos recolectados se realizó con software estadístico Stata.

## Resultados

Se revisaron 1423 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que tuvieron seguimiento en la Unidad de Medicina Materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia entre los años 2014-2017, de las cuales tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, obtuvimos 59 niños (insulina n: 11, metformina n: 48), hijos de madres diabéticas gestacionales entre 2 y 5 años, en quienes se evaluó el desarrollo antropométrico mediante la clasificación antropométrica con el indicador individual de peso para la Talla (P/T).

En la tabla 1 se describen las variables maternas, fetales y postnatales de los pacientes incluidos en este estudio y en la tabla 2 la distribución del tratamiento farmacológico de las madres con diabetes gestacional:

**Tabla 1.** Características basales de la cohorte.

Característica	Promedio	Desviación Estándar	Mediana
----------------	----------	------------------------	---------

<b>Edad gestacional</b>	37.83	1.72	38.1
<b>Peso al nacer</b>	3.135	0.39	3.06
<b>Talla al nacer</b>	50.20	1.60	50
<b>Edad materna en el parto</b>	33.72	5.18	35
<b>IMC en 1er control</b>	29.26	4.20	29
<b>Número de CPN</b>	6.72	2.19	7
<b>Edad del niño en la inclusión del estudio</b>	3.05	0.72	3
<b>Talla del niño / niña</b>	97.47	7.03	98
<b>Peso del niño / niña</b>	15.13	2.64	14.9

**Tabla 2.** Distribución del Tratamiento farmacológico

<b>Tratamiento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Metformina</b>	48	81%
<b>Insulina</b>	11	18%
<b>Total</b>	59	100%

Dentro de los resultados encontrados, describimos en la tabla 3 la clasificación antropométrica de los hijos de madres diabéticas del estudio

**Tabla 3.** Clasificación antropométrica de los hijos de madres diabéticas gestacionales incluidos en el estudio

<b>Clasificación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Antropométrica</b>		
Desnutrición	1	1.69
Riesgo de Desnutrición	3	5.08
Adecuado	40	67.8
Riesgo de Sobrepeso	11	18.64
Sobrepeso	3	5.08
Obesidad	1	1.69
Total	59	100 %

Para describir los resultados del estudio, decidimos agrupar los desenlaces de sobrepeso, riesgo de sobrepeso y obesidad en un solo grupo en contraste con los de peso adecuado, realizando la comparación entre los hijos de madres diabéticas que recibieron metformina vs insulina.

Encontramos que los hijos de madres diabéticas gestacionales expuestos a metformina el 25% (n: 12) tuvieron sobrepeso, riesgo de sobrepeso u obesidad en comparación al 27.2% (n: 3) en el grupo de insulina (Tabla 4). Lo que a su vez representa un Riesgo Relativo (RR) de 0.917 (IC 95% 0.259 - 3.248) de presentar el desenlace descrito, por lo que no se encontró una asociación causal estadísticamente significativa.

**Tabla 4. Resultados**

	<b>Tratamiento de Diabetes Gestacional</b>		
<b>Clasificación antropométrica</b>	<b>Metformina</b>	<b>Insulina</b>	<b>Total</b>
	<b>Pacientes</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Pacientes</b>
	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje</b>

<b>Normal</b>	36	75%	8	72.73%	44	74.58%
<b>Riesgo de Sobrepeso / Sobrepeso / Obesidad</b>	12	25%	3	27.27%	15	25.42%
<b>Total</b>	48	100%	11	100%	59	100%

## Discusión

A partir del análisis de los datos obtenidos encontramos que el uso de metformina en comparación con insulina durante el embarazo en pacientes con diabetes gestacional no representa un factor de riesgo para desarrollar alteraciones en el desarrollo antropométrico como riesgo de sobrepeso/sobrepeso/obesidad en los hijos de madres diabéticas. La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, en relación a que el número de pacientes incluidos se vio sujeto a los estrictos criterios de inclusión y exclusión buscando controlar la mayoría de variables que pudieran influir en el desarrollo antropométrico postnatal.

Por otra parte, se pueden destacar como fortalezas del estudio que no tuvimos pérdidas en el seguimiento de las pacientes y que el estudio se realizó en un centro de referencia nacional en manejo de diabetes gestacional.

En la actualidad es aún limitada la información existente sobre el impacto que el manejo farmacológico (insulina o metformina) tiene en el desarrollo de los hijos de madres diabéticas desde el punto de vista del desarrollo antropométrico; sin embargo existen estudios como el MiG TOFU (7) que buscaron comprar también desenlaces postnatales en hijos de madres diabéticas gestacional que recibieron metformina o insulina, fue un estudio prospectivo aleatorizado, realizado en Adelaide y Auckland en el 2018, encontraron que los hijos de las madres que recibieron manejo con metformina vs insulina a los 7 años no tenían desenlaces diferentes, en comparación a las mediciones hechas a los 9 años momento en el que eran

más grandes las medidas de peso, circunferencia de brazos y cintura, IMC, pliegue cutáneo del tríceps y volumen de grasa abdominal por resonancia magnética. Por tanto, se sugiere una asociación entre el uso de metformina y alteraciones en el desarrollo antropométrico postnatal tardío (9 años) no así a menor edad (7 años), en contraste con nuestros hallazgos en los cuales no hubo diferencias estadísticamente significativas en niños de 2-5 años para los desenlaces evaluados.

## **Conclusiones**

Podemos concluir que el uso de metformina en hijos de madres diabéticas gestacionales en comparación con insulina no representa un factor de riesgo para el desarrollo de sobrepeso, riesgo de sobrepeso u obesidad en los niños de 2-5 años evaluados en nuestro estudio, en contraste con la bibliografía revisada en la que sugieren una asociación entre el uso de metformina y alteraciones en el desarrollo antropométrico postnatal tardío, se necesitan más estudios para evaluar este desenlace a largo plazo

## **Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés**

Los autores de la presente investigación declaran que no existen fuentes de financiación ni conflictos de intereses que puedan afectar el contenido, resultados o conclusiones del artículo.

## **Anexos**

### **Clasificación nutricional según indicadores antropométricos**

Continuación de la resolución "Por la cual se adoptan los indicadores antropométricos, patrones de referencia y puntos de corte para la clasificación antropométrica del estado nutricional de niñas, niños y adolescentes menores de 18 años de edad, adultos de 18 a 64 años de edad y gestantes adultas y se dictan otras disposiciones."

**Cuadro No. 2. Clasificación antropométrica del estado nutricional para niñas y niños menores de 5 años, según indicador y puntos de corte.**

Indicador	Punto de corte (desviaciones estándar DE.)	Clasificación antropométrica	Tipo de Uso
Peso para la Talla (P/T)	> +3	Obesidad	Individual y Poblacional
	> +2 a ≤ +3	Sobrepeso	
	> +1 a ≤ +2	Riesgo de Sobrepeso	
	≥ -1 a ≤ +1	Peso Adecuado para la Talla	
	≥ -2 a < -1	Riesgo de Desnutrición Aguda	
	< -2 a ≥ -3	Desnutrición Aguda Moderada*	
Talla para la Edad (T/E)	< -3	Desnutrición Aguda Severa*	
	≥ -1	Talla Adecuada para la Edad.	
	≥ -2 a < -1	Riesgo de Talla Baja	
Perímetro Cefálico para la Edad (PC/E)	< -2	Talla Baja para la Edad o Retraso en Talla	
	> +2	Factor de Riesgo para el Neurodesarrollo	
	≥ -2 a ≤ 2	Normal	
IMC para la Edad (IMC/E)	< -2	Factor de Riesgo para el Neurodesarrollo	Poblacional
	> +3	Obesidad	
	> +2 a ≤ +3	Sobrepeso	
	> +1 a ≤ +2	Riesgo de Sobrepeso	
Peso para la Edad (P/E)	≤ +1	No Aplica (Verificar con P/T)	
	> +1	No Aplica (Verificar con IMC/E)	
	≥ -1 a ≤ +1	Peso Adecuado para la Edad	
	≥ -2 a < -1	Riesgo de Desnutrición Global.	
	< -2	Desnutrición Global	

\* El total de menores de cinco años con desnutrición aguda se obtiene al sumar la desnutrición aguda moderada y la desnutrición aguda severa.

Tomado de la Resolución No. 2165 de 2016, Ministerio de Salud y Protección Social, República de Colombia

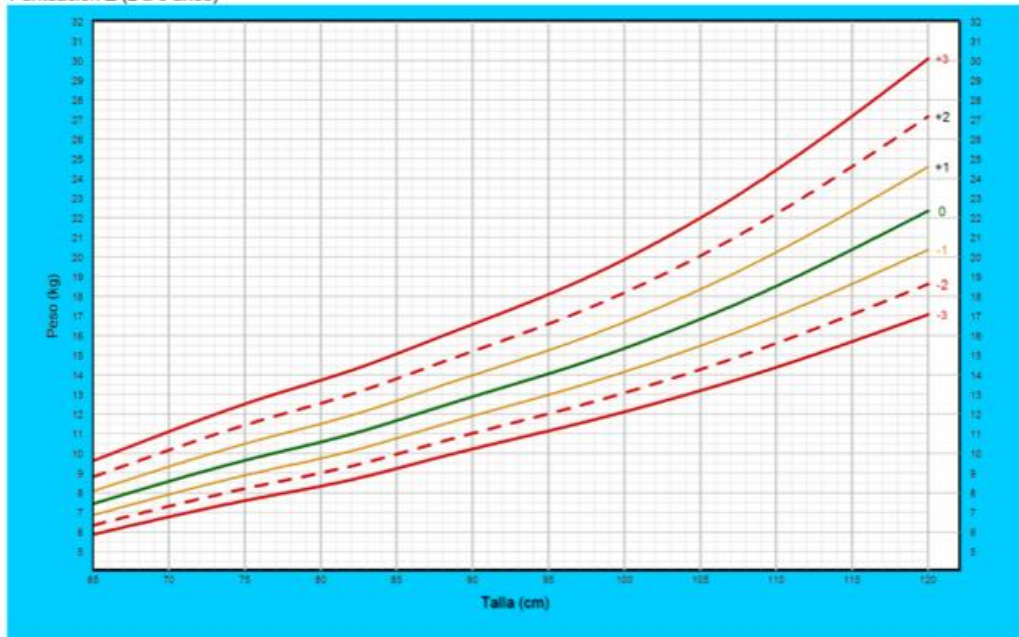
**Gráficas de los patrones de crecimiento OMS para niños entre 2 y 5 años**



## Peso para la Talla Niños



Puntuación Z (2 a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS  Organización Mundial de la Salud

Tomado de la Resolución No. 2165 de 2016, Ministerio de Salud y Protección Social, República de Colombia

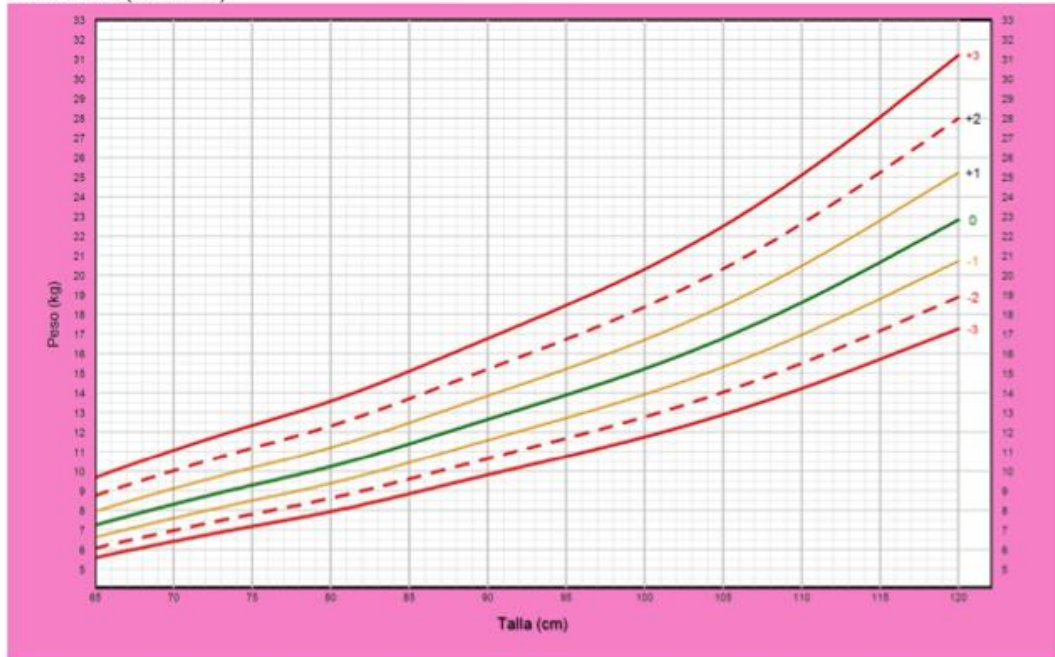
**Gráficas de los patrones de crecimiento OMS para niñas entre 2 y 5 años**



## Peso para la Talla Niñas



Puntuación Z (2 a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS  Organización Mundial de la Salud

Tomado de la Resolución No. 2165 de 2016, Ministerio de Salud y Protección Social,  
República de Colombia

## Bibliografía

1. Martínez Díaz R, Bohorquez A, Charry L, Ruiz A. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes Gestacional. Ministerio de Salud República de Colombia. 2016, Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-completa-diabetes-gestacional.pdf>
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. 2010;33(3):676–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1848>
3. Resnik R, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF, Copel J, Silver RM. *Creasy and resnik's maternal-fetal medicine: Principles and practice*. 8a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2018.
4. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 190: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;131(2):e49–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
5. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2018;9(4):701–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12864>
6. Violette B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2012;122(6):253–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20110386>
7. 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* [Internet]. 2018;6(1):e000456. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>
8. Datos y cifras sobre obesidad infantil. OMS. Who.int. [citado el 13 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

9. Resolución 2465 de 2016. Indicadores antropométricos, patrones de referencia y puntos de corte para la clasificación antropométrica del estado nutricional de niñas, niños y adolescentes menores de 18 años de edad. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL [Internet]. Gov.co. [citado el 13 de diciembre de 2021]. Disponible en: [https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resolucion\\_no.\\_2465\\_del\\_14\\_de\\_junio\\_de\\_2016.pdf](https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resolucion_no._2465_del_14_de_junio_de_2016.pdf)
10. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2013;8(5):e64585. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064585>
11. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S137–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-s013>
12. Frías-Ordoñez JS, Pérez-Gualdrón CE, Saavedra-Ortega DR. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. Rev Fac Med Univ Nac Colomb [Internet]. 2016;64(4):769. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n4.54569>
13. Guía de manejo de la embarazada con Diabetes Gestacional. Unidad de Medicina Maternofetal - Colsanitas, 2021
14. Nguyen L, Chan S-Y, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child - Are there unwarranted effects? EBioMedicine [Internet]. 2018;35:394–404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.047>
15. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GDV, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2006;195(4):1081–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.05.047>
16. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2010;37(2):255–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2010.02.017>

17. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in pregnancy: Mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018;19(7):1954. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19071954>
18. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;217(3):282–302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.003>
19. Brown FM, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: Impact on health services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017;17(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-017-0922-z>
20. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context* [Internet]. 2018;7:1–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.212523>
21. Finkelstein EA, Graham WCK, Malhotra R. Lifetime direct medical costs of childhood obesity. *Pediatrics* [Internet]. 2014;133(5):854–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-0063>
22. Mack LR, Tomich PG. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2017;44(2):207–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.002>
23. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(24):2477–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa042973>

