

Efectos postnatales de la metformina en el crecimiento en hijos de madres con diabetes mellitus gestacional

Postnatal effects of metformin on growth in children of mothers with gestational diabetes mellitus

Vanina Pagotto^{®a}, Lucía Pérez^{®a}

^aUniversidad Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 19 de junio de 2024; Aceptado: 25 de noviembre de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se sabe que la diabetes gestacional está en aumento y que tanto la insulina como la metformina se utilizan en su tratamiento, pero hay incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de la metformina en la descendencia de las mujeres tratadas durante el embarazo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio evalúa el crecimiento pondoestatural de los hijos de madres que recibieron metformina durante el embarazo, comparándolo con los tratados con insulina. Aporta una comprensión más profunda sobre los efectos postnatales de la metformina, ofreciendo información crucial sobre su seguridad y eficacia hasta los seis años de vida, en el contexto del tratamiento de la diabetes gestacional.

Resumen

La diabetes mellitus gestacional (DMG) tiene una incidencia del 7,6%. La insulina es el tratamiento estándar, pero la metformina, que cruza la barrera placentaria, se considera una alternativa fácil de administrar, aunque sus efectos a largo plazo son inciertos. **Objetivo:** Evaluar el crecimiento pondoestatural hasta los 6 años de los hijos de madres con DMG tratadas con metformina y compararlo con aquellos tratados con insulina. **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital Italiano de Buenos Aires (2015-2018), incluyendo hijos de madres con DMG tratadas con metformina o insulina. Se excluyeron recién nacidos de madres sin tratamiento farmacológico. Se evaluaron características maternas como edad, índice de masa corporal (IMC) al inicio de la gestación, ganancia de peso, primer embarazo, finalización del embarazo y tratamiento; y características de los recién nacidos: grande para la edad gestacional (GEG), pequeño para la edad gestacional (PEG) y pretermino. Se realizaron controles de peso y talla a los 6, 12, 24, 48 y 72 meses, estandarizados en puntuaciones Z. Se utilizó Ponderación por Inverso de la Probabilidad de Tratamiento (IPTW) y Ecuaciones Estimadas Generalizadas (GEE). **Resultados:** Se incluyeron 187 recién nacidos, el IPTW demostró buen equilibrio de covariables entre grupos. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de Z-IMC, Z-peso y Z-longitud/talla entre los grupos. **Conclusiones:** Tanto la insulina como la metformina tienen efectos similares en el crecimiento pondoestatural durante los primeros 6 años de vida en hijos de madres con DMG. Se requieren más investigaciones para confirmar estos resultados.

Palabras clave:
Diabetes Mellitus Gestacional;
Insulina;
Metformina;
Crecimiento;
Estudios de Cohortes

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) has an incidence of 7.6%. Insulin is the standard treatment but metformin, which crosses the placental barrier, has become an easy-to-administer alternative, although its long-term effects remain uncertain. **Objective:** To evaluate weight and height development up to 6 years of age of children born to mothers with GDM treated with metformin and compare them with those treated with insulin. **Patients and Method:** A retrospective cohort study was conducted at the *Hospital Italiano de Buenos Aires* (2015-2018), including children born to mothers with GDM treated with metformin or insulin. Newborns of mothers without pharmacological treatment were excluded. Maternal characteristics such as age, body mass index (BMI) at the beginning of pregnancy, weight gain, first pregnancy, pregnancy outcome, and treatment were evaluated, as well as the newborn characteristics such as large for gestational age (LGA), small for gestational age (SGA), and preterm. Weight and height development controls were conducted at 6, 12, 24, 48, and 72 months, standardized in Z-scores. Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) and Generalized Estimating Equations (GEE) were used. **Results:** A total of 187 newborns were included; with IPTW showing good covariate balance between groups. No significant differences were observed in the Z-scores of BMI, weight, and height between the groups. **Conclusions:** Both insulin and metformin have similar effects on the weight and height development of children during the first 6 years from birth, born to mothers with GDM. Further research is needed to confirm these results.

Keywords:
Gestational Diabetes Mellitus;
Insulin;
Metformin;
Growth;
Cohort Study

Introducción

La alta prevalencia de diabetes a nivel global, y su creciente incidencia en embarazadas, ha impulsado nuevos datos de la investigación sobre la relación entre la glucemia y el embarazo¹. Se ha observado un aumento en la incidencia de diabetes mellitus gestacional (DMG)², que actualmente alcanza un 7,6%³.

En cuanto al tratamiento, la insulina sigue siendo el estándar de referencia para los casos que no responden a medidas no farmacológicas, dado que no atraviesa la barrera placentaria⁴. Sin embargo, en las últimas décadas ha aumentado la prescripción de otros medicamentos, como la metformina, que está recomendada para pacientes con DMG según las guías del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁵ y del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)⁶. La metformina se presenta como una alternativa más fácil de implementar que la insulina en el embarazo; no obstante, a diferencia de la insulina, la metformina sí atraviesa la barrera placentaria⁷.

Evidencias recientes muestran que la metformina reduce la producción de energía en la placenta, un factor esencial para un crecimiento fetal adecuado⁸. Como resultado, los hijos expuestos a metformina durante la gestación tienen un mayor riesgo de nacer pequeños para la edad gestacional (PEG) y de presentar signos de crecimiento acelerado (*catch-up growth*) y obesidad en la infancia, lo que incrementa su riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas en el futuro⁹. Los mecanismos exactos por los cuales la metformina afecta el crecimiento fetal y la salud a largo plazo de los hijos aún no están completamente esclara-

recidos⁷. Las publicaciones que abordan las trayectorias de crecimiento postnatal, basadas en mediciones antropométricas como peso, altura e índice de masa corporal, son limitadas¹⁰⁻¹⁵. Además, los resultados son variables, con algunos estudios que no observan diferencias y otros que sugieren que los niños tratados con metformina pueden presentar un mayor peso¹⁰⁻¹⁴. Por otro lado, son escasos los estudios que evalúan estos datos de manera longitudinal¹⁵. Todas las publicaciones disponibles provienen de estudios realizados en otros países, y actualmente no existen datos específicos para Latinoamérica. El objetivo de este estudio es evaluar el crecimiento pondoestatural durante los primeros 6 años de vida de los hijos de madres con diabetes gestacional que recibieron metformina durante el embarazo, y compararlo con el crecimiento de aquellos cuyas madres fueron tratadas con insulina en dos hospitales de Argentina.

Pacientes y Método

Estudio de cohorte retrospectivo analítico de hijos que persistieron vivos hasta los 72 meses de vida de madres con diagnóstico de DMG que requirieron tratamiento farmacológico con metformina o insulina, evaluadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre 2015 y 2018. Se excluyeron los recién nacidos de madres con DMG que no requirieron ningún tratamiento farmacológico para el control metabólico durante el embarazo.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (HCE). El Hospital Italiano de Buenos Aires es

un hospital universitario de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Funciona como una red integrada de salud: cuenta con 18 centros de atención ambulatoria y dos hospitales de alta complejidad. La atención en todos sus ámbitos se registra en una historia clínica electrónica (HCE) única por paciente^{16,17}. Allí está contenida toda la información clínica (problemas de salud, diagnósticos clínicos, evoluciones médicas, resultados de laboratorios y estudios, entre otros).

Las características maternas evaluadas incluyeron: edad al momento del parto, categoría del índice de masa corporal (IMC) al inicio de la gestación (normopeso, sobrepeso y obesidad)¹⁸, ganancia de peso durante el embarazo definida como la diferencia entre el peso al final del embarazo y el peso a la fecha de última menstruación en kilogramos, si se trataba de la primera gesta, la forma de finalización del embarazo (cesárea o parto), el año del parto (cohorte 2015 a 2018), si el embarazo fue logrado con un tratamiento de fertilidad, si la cobertura de salud era proporcionada por un plan médico asociado a la institución u otra cobertura, y el tratamiento farmacológico.

En relación con los recién nacidos, se registró si eran grandes para la edad gestacional (GEG), definidos como aquellos con un peso al nacer mayor al percentil 90 para la edad gestacional y sexo¹⁹, o pequeños para la edad gestacional (PEG), con un peso al nacer menor al percentil 10 para la edad gestacional y sexo²⁰. Para esta clasificación se utilizaron las referencias poblacionales argentinas de peso al nacer según sexo y edad gestacional²¹. También se incluyó si el nacimiento fue pretérmino, es decir, ocurrido entre las 22 y las 36,6 semanas de gestación²².

Las mediciones de peso y longitud/talla e IMC se realizaron en cinco momentos específicos: a los 6, 12, 24, 48 y 72 meses de vida y fueron obtenidas de los controles habituales realizados a los niños por médicos del servicio de pediatría en conformidad con los estándares establecidos por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina²³. Las 3 medidas fueron estandarizadas en puntuaciones de Z utilizando las tablas de datos de la Organización Mundial de la Salud con Datos Argentinos con el programa *LMS growth* de 0 a 19 años^{24,25}.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Análisis estadístico

Un estudio realizado en esta institución identificó a 582 mujeres con DMG entre 2015 y 2018, de las cuales 229 recibieron tratamiento farmacológico³, y de ellas, 111 tenían hijos con seguimiento pediátrico en el Hospital Italiano luego del nacimiento. A partir de estos datos se estimó que se podrían incluir al menos 100 niños en el estudio. Los datos cuantitativos fueron ex-

presados como media y desvió estándar y lo cualitativos como frecuencia absoluta y relativa en porcentajes.

Debido a la naturaleza observacional de este estudio, la asignación no aleatoria del tratamiento farmacológico (metformina o insulina) administrado a las mujeres embarazadas puede introducir sesgos, dado que existen diferencias sistemáticas entre los grupos comparados. Para controlar estas diferencias y estimar de manera más precisa el efecto del tratamiento farmacológico, se empleó la Ponderación por Inverso de la Probabilidad de Tratamiento (IPTW)²⁶. Se estimó la puntuación de propensión para cada participante y se evaluó la superposición de las covariables entre los grupos de tratamiento mediante un gráfico de soporte común (figura 1) y un *Love Plot* para evaluar la efectividad del IPTW en equilibrar las covariables entre los grupos de tratamiento (figura 2). Posteriormente, se calcularon los pesos inversos de la probabilidad de tratamiento para cada individuo. Finalmente, se utilizaron estos pesos en una regresión logística para estimar el efecto del tratamiento en el resultado de interés. Se empleó STATA 13 StataCorp 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 7784 USA.

Se utilizó el análisis de Ecuaciones Estimadas Generalizadas (GEE)²⁷ para evaluar el cambio en las puntuaciones de IMC ajustado por edad y sexo (Z-IMC), de peso ajustado por edad y sexo (Z-peso) y de la longitud/talla ajustada por edad y sexo (Z-longitud/talla) a lo largo del tiempo en hijos de mujeres con DMG tratadas con insulina o metformina. El modelo se construyó con un enfoque de correlación de intercambio,

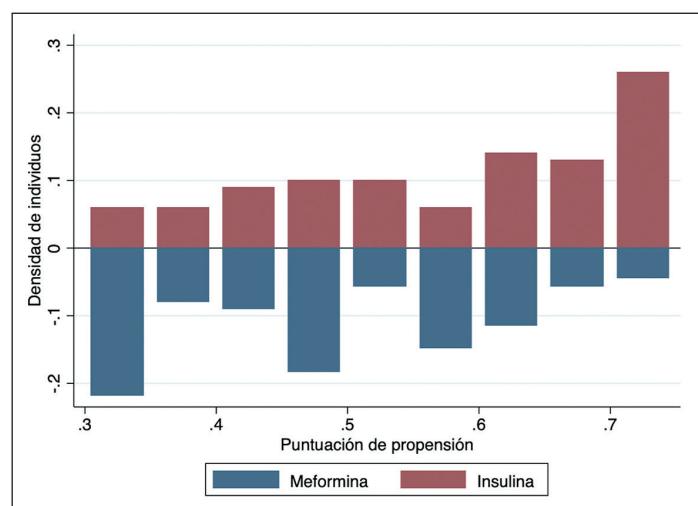


Figura 1. Distribución de las puntuaciones de propensión para los grupos tratados con metformina e insulina. Se observa una buena superposición en la mayor parte del rango de las puntuaciones de propensión, indicando un adecuado soporte común. En la figura se observa en el eje X las puntuaciones de propensión estimadas para cada individuo en el estudio y en el eje Y la densidad de individuos con cada puntuación de propensión en los grupos de metformina e insulina.

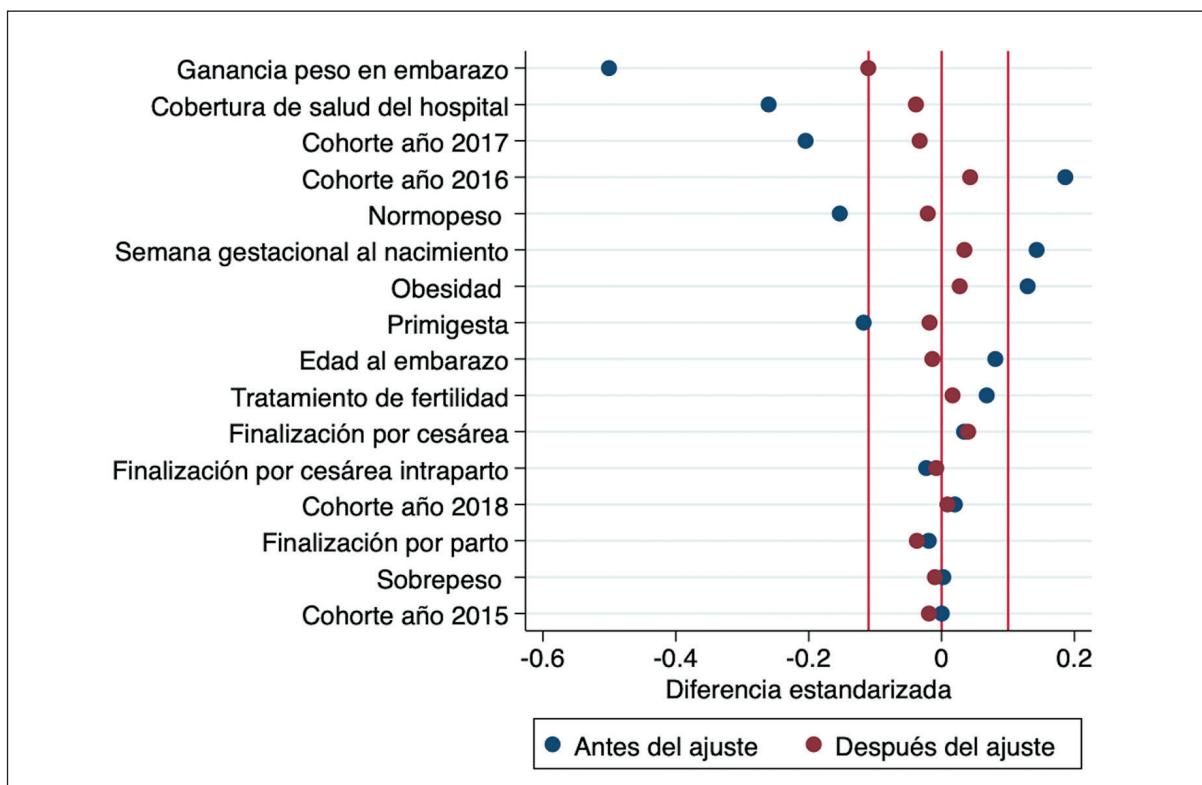


Figura 2. Love Plot: Diferencias estandarizadas de las covariables entre los grupos de tratamiento antes y después de aplicar los pesos IPTW. Las diferencias estandarizadas se calculan como la diferencia de medias de las covariables dividida por la desviación estándar combinada de ambas muestras. El eje X representa la magnitud de las diferencias estandarizadas de las covariables entre los grupos de tratamiento. Una diferencia estandarizada menor a 0.1 (10%) se considera indicativa de un buen balance. El eje Y enumera las covariables ajustadas en el análisis. Los puntos del ajuste antes de ponderación: muestran las diferencias estandarizadas de las covariables entre los grupos de tratamiento antes de aplicar los pesos IPTW. Los puntos después de ponderación: muestran las diferencias estandarizadas después de aplicar los pesos IPTW. Los puntos deben acercarse a cero, indicando que las covariables están equilibradas entre los grupos. Las líneas rojas en el eje horizontal indican el umbral aceptable de diferencias estandarizadas (± 0.1). El ajuste sugiere que las covariables están equilibradas y el IPTW ha sido efectivo.

utilizando un enlace de identidad para las variables de resultado. Se incluyeron como covariables el grupo de tratamiento (insulina o metformina), el IPTW, el tiempo (6 meses, 12 meses, 24 meses, 48 meses y 72 meses), y la interacción entre el grupo de tratamiento y el tiempo. Se evaluaron las interacciones mediante el test F de ANOVA para medidas repetidas. Además, se ajustó por otras variables potencialmente confusoras, como haber sido un recién nacido GEG, PGE y lactancia materna exclusiva. Se consideró un nivel de significación estadística menor a 0,05. El análisis del modelo GEE fue realizado con el software R versión 4.3.3

Resultados

Se evaluaron 459 recién nacidos sanos vivos de madres con DMG. Se incluyeron finalmente 187 recién nacidos de mujeres con DMG que fueron tratadas con

insulina o metformina además de dieta. En la tabla 1 se describen las características maternas, del recién nacido y las condiciones en los seis primeros años de vida según el tratamiento con metformina o con insulina recibido de la DMG.

El IPTW, presentó una buena superposición en la mayor parte del rango de las puntuaciones de propensión, indicando un adecuado soporte común (figura 1). El ajuste demostró que las covariables fueron bien equilibradas y el IPTW fue efectivo (figura 2).

Teniendo en cuenta las puntuaciones Z del IMC, peso y longitud/talla, el análisis GEE reveló que no hubo diferencias significativas en el cambio en las puntuaciones Z-IMC, Z-peso y Z-longitud/talla entre los hijos e hijas de mujeres tratadas con insulina o metformina (interacción tratamiento y tiempo para Z-IMC F 0,602 p = 0,661; para Z-peso F 0,47816 p = 0,7518 y para Z-longitud/talla F 1,771 p = 0,13197) (figura 3A, 3B y 3C).

Tabla 1. Características maternas y del recién nacido y en los primeros seis años por tipo de tratamiento de la diabetes gestacional materna

	Insulina n = 87	Metformina n = 100
Características maternas		
Edad al parto media (SD)	34,6 (5,3)	35,1 (5,5)
Plan de salud HIBA (n %)	53 (60,9)	48 (48,0)
Año de ingreso a la cohorte n (%)		
2015	20 (23,0)	23 (23,0)
2016	19 (21,8)	30 (30,0)
2017	27 (31,0)	22 (22,0)
2018	21 (24,1)	25 (25,0)
Primigesta n (%)	30 (34,5)	29 (29,0)
Tratamiento fertilidad n (%)	7 (8,0)	10 (10,0)
IMC inicio embarazo n (%)		
Normopeso	24 (27,6)	21 (21,0)
Sobrepeso	26 (29,9)	30 (30,0)
Obesidad	37 (42,5)	49 (49,0)
Ganancia de peso media (SD)	8.1 (5,5)	5.3 (5,6)
Finalización del embarazo n (%)		
Cesárea	49 (56,3)	58 (58,0)
Cesárea intraparto	12 (13,8)	13 (13,0)
Parto	26 (29,9)	29 (29,0)
Edad gestacional en semanas media (SD)	37,8 (2,0)	38,03(1,6)
Características del recién nacido		
Peso al nacimiento media (SD)	3173,2 (639,2)	3214,9 (515,3)
Complicaciones neonatales		
GEG n (%)	19 (21,8)	19 (19,0)
PEG n (%)	6 (6,9)	3 (3,0)
Internación en UCIN n (%)	24 (27,6)	14 (14,0)
Lactancia Materna Exclusiva ^a n (%)	19 (21,8)	27 (27,0)
Condiciones durante los primeros seis años		
Al menos 1 condición n (%)	11 (12,6)	11 (11)
Uso de corticoides crónicos n (%)	1 (1,1)	(1,0)
Cardíaca ^b n (%)	0 (0)	1 (1,0)
Respiratoria ^c n (%)	0 (0)	1 (1,0)
Neurológica ^d n (%)	2 (2,3)	3 (3,0)
Otras ^f n (%)	11(12,6)	8 (8,0)

^aLactancia materna exclusiva o uso de fórmulas en los primeros 6 meses desde el nacimiento. ^bKawasaki. ^cFibrosis quística. ^dEpilepsia de distintas etiologías. SD: desvió estándar. HIBA: Embarazadas con cobertura de salud proporcionada por un plan médico asociado al hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). n: frecuencia absoluta. GEG: recién nacido grande para la edad gestacional. PEG: recién nacido pequeño para la edad gestacional. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

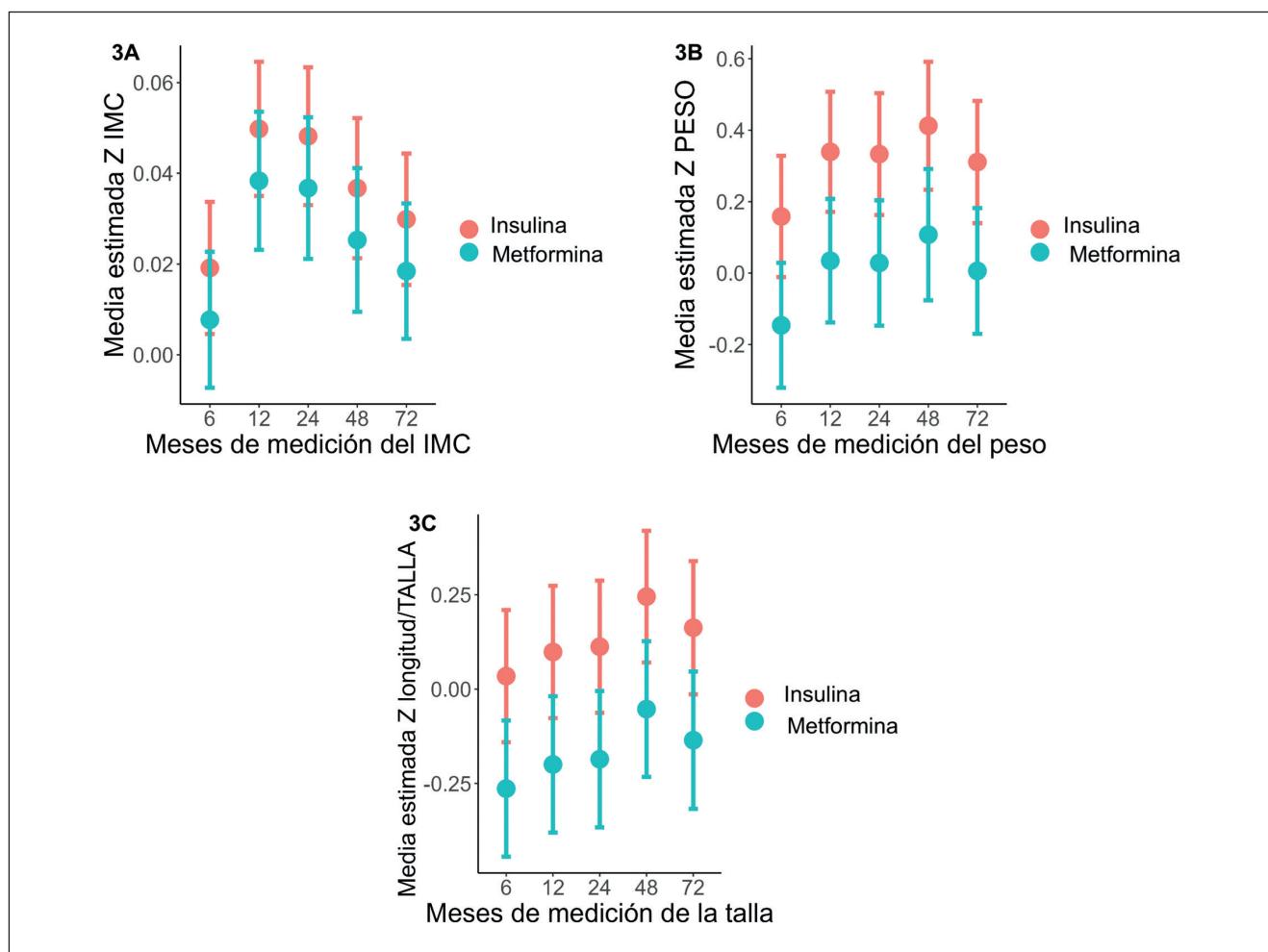


Figura 3. 3A. Evaluación de cambio en el tiempo del puntaje Z índice de masa corporal según la madre haya recibido metformina o insulina durante el embarazo; 3B. Evaluación de cambio en el tiempo del puntaje Z peso corporal según la madre haya recibido metformina o insulina durante el embarazo; 3C. Evaluación de cambio en el tiempo del puntaje Z longitud/talla según la madre haya recibido metformina o insulina durante el embarazo. En las figuras se observa la media estandarizada de cada medición antropométrica en el tiempo, para cada tipo de tratamiento farmacológico recibido por la madre durante el embarazo. Los círculos son las medias y las barras son los errores estándar. El modelo está ajustado por haber sido un recién nacido grande para la edad gestacional, pequeño para la edad gestacional, lactancia materna exclusiva e IPTW (generado con la edad materna al embarazo, el IMC al momento del embarazo, la ganancia de peso durante el embarazo, el año de embarazo, si el embarazo fue logrado por un tratamiento de fertilidad y si correspondía a la primera gestación, la forma de finalización del embarazo, la semana gestacional a la que finalizó y el tipo de cobertura de salud). Las tendencias paralelas en el tiempo indican que no hay interacción entre el tiempo y el tratamiento de la madre, es decir, no hay diferencias significativas en el cambio de los puntajes de Z-IMC, Z-peso y Z-longitud/talla entre los hijos o hijas de mujeres tratadas con insulina o metformina.

Discusión

En este estudio se evaluaron recién nacidos de madres con DMG, que recibieron tratamiento farmacológico con insulina o metformina. En varios estudios la metformina parece ser segura para su uso en el embarazo y reducir la incidencia de algunas complicaciones maternas como preeclampsia y cesárea y fetoneonatales como macrosomía o recién nacidos GEG, hipoglucemia neonatal e internación en unidades de cuidados intensivos neonatales^{28,29}. El análisis longitudinal no encontró diferencias significativas en el cambio

de las puntuaciones de Z-IMC, Z-peso y Z-longitud/talla entre los hijos de mujeres tratadas con insulina o metformina, lo que indica que ambos tratamientos tienen efectos similares en el crecimiento pondoestatural. Esto ha sido demostrado en otros estudios^{11,12,15}. Otras investigaciones, por el contrario, observaron que los niños cuyas madres recibieron metformina tuvieron mayor peso y altura sin diferencias en el índice de masa corporal¹⁰, y un metaanálisis de 2 ensayos clínicos demostró diferencias en el IMC en niños de 5-9 años, y sin diferencia en el peso absoluto y en la altura¹⁴. Cabe señalar, que todos los estudios encontrados en la lite-

ratura no realizaron ajuste por los factores que podrían haber influido en el crecimiento como la alimentación y actividad física; el único ajuste que se realizó es por el tipo de tratamiento farmacológico que recibió la embarazada, aleatorizando dicho tratamiento en los ensayos clínicos o ajustando por las características maternas en los observacionales. Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la naturaleza observacional del mismo puede introducir sesgos y la muestra relativamente pequeña y la concentración en un único centro limitan la generalización de los resultados. No fue posible evaluar otras medidas de la composición corporal, sólo un estudio realizó estas mediciones¹⁴. Tampoco se realizó un ajuste por factores inherentes a los niños que pudieran haber influido su crecimiento. En este sentido, ningún estudio de la literatura realizó este tipo de ajuste¹⁰⁻¹⁴. Esta investigación tiene fortalezas, es uno de los primeros en nuestro país y en Latinoamérica en emplear datos longitudinales, es decir, un diseño que permite evaluar las variaciones a lo largo del tiempo, en contraste con los estudios previos que solo analizan datos en un único punto temporal¹⁰⁻¹⁴. Mientras que algunos estudios han demostrado diferencias significativas en estas medidas puntuales, el enfoque longitudinal no encontró tales diferencias. Las diferencias observadas en estudios que comparan un único punto en el tiempo pueden no ser adecuadas, ya que no tienen en cuenta las mediciones previas. Esto puede resultar en un mayor poder estadístico, aumentando la capacidad para detectar diferencias que podrían no ser significativas en un análisis longitudinal, el cual reduce la variabilidad entre sujetos al evaluar a los mismos individuos en múltiples ocasiones, proporcionando una visión más completa de las tendencias. Además,

la utilización del método de IPTW permitió emular un ensayo clínico, controlando el sesgo de indicación del tratamiento farmacológico, y ajustando por otros factores de confusión. Como conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que ambos tratamientos podrían tener un impacto similar en el crecimiento ponderoes-tatural de los hijos hasta un plazo de 6 años desde el nacimiento. Sin embargo, se necesitan más investigaciones en otras instituciones y de forma prospectiva para confirmar estos resultados.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Vigil-De Gracia P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017;85(11):380-90.
2. Pagotto V, Martínez MLP, Hernán Giunta D, et al. [Trends in the frequency of obesity and gestational diabetes in an eleven years period]. Rev Med Chil. 2020;148(8):1068-74.
3. Pagotto V, Posadas Martínez ML, Salzberg S, et al. [Gestational diabetes mellitus in a hospital in the city of Buenos Aires, Argentina: incidence, treatment, and frequency of screening for reclassification after childbirth]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba. 2022;79(3):248-53.
4. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;358(19):2003-15.
5. Recommendations | Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period | Guidance | NICE. [cited 2024 Jun 14]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/chapter/Recommendations#gestational-diabetes>
6. Weinstock D. Updated ACOG Guidance on Gestational Diabetes [Internet]. The ObG Project. 2023 [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://www.obgproject.com/2023/01/02/acog-releases-updated-guidance-gestational-diabetes/>
7. Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL, et al. Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs. Journal of Diabetes. 2016;8(6):770-81.
8. Tarry-Adkins JL, Robinson IG, Reynolds RM, et al, et al. Impact of Metformin Treatment on Human Placental Energy Production and Oxidative Stress. Front Cell Dev Biol. 2022;10:935403.
9. Owen MD, Baker BC, Scott EM, et al. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. Int J Mol Sci [Internet]. 2021;22(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22115759>
10. Ijäs H, Vääräsmäki M, Saarela T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. BJOG. 2015;122(7):994-1000.
11. Landi SN, Radke S, Engel SM, et al. Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes. JAMA Pediatr. 2019;173(2):160-8.
12. Paavilainen E, Tertti K, Nikkinen H, et al. Metformin versus insulin therapy for

- gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):402-10.
13. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, 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.
 14. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(8):e1002848.
 15. Martine Edith G, Johnson W, Petherick ES. Associations between maternal gestational diabetes metformin or insulin treatment and offspring growth trajectories from birth to 60 months of age: Findings from the Born in Bradford (BiB) study. *Diabet Med [Internet].* 2023 Nov [cited 2024 Sep 18];40(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10946820/>
 16. González Bernaldo de Quirós, Soriano E, Luna D, et al [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/servicios_attachs/1536.pdf
 17. Plazzotta F, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Sistemas de Información en Salud: Integrando datos clínicos en diferentes escenarios y usuarios. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(2):343-51.
 18. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 19. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Aguirre Condez A, Pérez Legórburu A, et al. Recién nacido de peso elevado. *Asociación Española de Pediatría.* 2008;10:85-90.
 20. Revollo G, Martínez J, Grandi C, et al. Prevalencias de bajo peso y pequeño para la edad gestacional en Argentina: comparación entre el estándar INTERGROWTH-21st y una referencia argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):5547-55.
 21. Urquia ML, Alazraqui M, Spinelli HG, et al. Referencias poblacionales argentinas de peso al nacer según multiplicidad del parto, sexo y edad gestacional. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;29:108-19.
 22. Nacimientos prematuros [Internet]. [www.who.int.](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth) 2018 [cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
 23. Los controles de salud [Internet]. Argentina.gob.ar. 2017 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/crecerconsalud/primermes/controlesdesalud>
 24. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, et al. [Growth references for weight and height for Argentinian girls and boys from birth to maturity: incorporation of data from the World Health Organisation from birth to 2 years and calculation of new percentiles and LMS values]. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):126-33.
 25. Corvoisier JA. Hospital Garrahan - Tablas de crecimiento [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.garrahan.gov.ar/tablas-de-crecimiento>
 26. Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G, et al. An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. *Clin Kidney J.* 2022;15(1):14-20.
 27. Twisk JWR. Longitudinal data analysis. A comparison between generalized estimating equations and random coefficient analysis. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(8):769-76.
 28. Wu R, Zhang Q, Li Z. A meta-analysis of metformin and insulin on maternal outcome and neonatal outcome in patients with gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2295809.
 29. Verma V, Mehendale AM. A Review on the Use of Metformin in Pregnancy and Its Associated Fetal Outcomes. *Cureus.* 2022;14(10):e30039.