

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA METFORMINA COMO MONOTERAPIA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

EFFICACY AND SAFETY OF METFORMIN AS MONOTHERAPY IN GESTACIONAL DIABETES: A LITERATURE REVIEW

Ana Carolina Silveira Simões¹
Ramon Fraga de Souza Lima²

RESUMO: Contemporaneamente a diabetes mellitus gestacional (DMG) afeta inúmeras gestantes e a sua incidência tem aumentado drasticamente com os hábitos alimentares e sedentarismo da população. O controle adequado desse cenário clínico é de vital importância devido a presença de diversas complicações feto-maternas causadas pelo descontrole glicêmico dessas mulheres. Esta revisão teve como objetivo analisar ensaios clínicos controlados a partir das plataformas PubMed e Portal Regional da Biblioteca Regional de Saúde (BVS), totalizando 28 artigos sobre o tema, os quais foram selecionados após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. A partir da análise dos estudos, notou-se que a metformina é um hipoglicemiante oral de eficácia e segurança consideráveis para manejo do DMG, apresentando benefícios comparáveis aos do uso da insulina. Além disso, em um número menor de artigos, também houveram relatos de algumas complicações, sendo as mais prevalentes entre elas, o nascimento de bebês pequenos para idade gestacional e o aumento no risco de partos prematuros.

Palavras-chave: Gestational diabetes. Metformin. Pregnancy.

ABSTRACT: Currently, gestational diabetes mellitus (GDM) affects numerous pregnant women, and its incidence has drastically increased due to the population's dietary habits and sedentary lifestyle. Adequate control of this clinical scenario is vital due to the presence of various fetal-maternal complications caused by glycemic dysregulation in these women. This review aimed to analyze controlled clinical trials from PubMed and the Regional Health Library Portal (BVS), totaling 28 articles on the topic, which were selected after applying inclusion and exclusion criteria. Analysis of the studies revealed that metformin is an oral hypoglycemic agent with considerable efficacy and safety for GDM management, presenting benefits comparable to those of insulin use. Additionally, in a smaller number of articles, reports of complications were also found, with the most prevalent being the birth of small-for-gestational-age babies and an increased risk of preterm births.

Keywords: Gestational diabetes. Metformin. Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição clínica que afeta uma parcela significativa de gestantes, e que tem se tornado ainda mais expressiva nos dias atuais devido a

¹Discente da Graduação de Medicina da Universidade de Vassouras.

²Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

crescente de casos de obesidade e sobrepeso materno [1]. Ela é caracterizada por uma intolerância à glicose, de qualquer grau, ou hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, podendo ou não persistir após o parto [2].

O controle glicêmico adequado nesses casos é essencial para minimizar possíveis complicações desse quadro clínico comum no campo da obstetrícia que promove riscos tanto para mãe quanto para o feto, que vão desde maior taxa de parto prematuro, maiores índices de hipoglicemia neonatal, aumento do risco materno de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 pós-parto [3], até maiores chances de quadros de pré-eclâmpsia, maior realização de partos cesáreos, bebês grandes para idade gestacional, e mais casos de distocia de ombro e macrosomia [1].

No geral, o tratamento inicial preconizado é a mudança na alimentação e adoção de práticas de exercícios físicos, no entanto, em casos que o controle glicêmico não responde a essa terapêutica, intervenções farmacológicas acabam sendo necessárias [4]. Nesse campo, atualmente a insulina é uma das primeiras opções de tratamento consideradas para gestantes com DMG, porém, a metformina, um hipoglicemiante oral amplamente utilizado para tratamento da diabetes mellitus tipo 2, tem despertado atenção como uma possível opção farmacológica para o diabetes gestacional [5]. Seu mecanismo de ação conta com a melhora da sensibilidade à insulina, aumento da captação periférica de glicose, redução da taxa sérica de insulina em jejum, redução média de peso, redução da gliconeogênese hepática, reesterificação de ácidos graxos livres, inibição da lipólise e estímulo à liberação de peptídeo semelhante ao glucagon-1, o qual age aumentando a secreção de insulina [6]. Entretanto, a literatura revela lacunas importantes. Enquanto estudos apontam que a metformina pode ser um medicamento tão eficaz quanto à insulina, com benefícios para saúde materna e fetal, e sem evidências de efeitos adversos significativos que contraindiquem seu uso, outros destacam uma limitação de dados sobre sua segurança a longo prazo e abordam potenciais consequências feto-maternas [4, 6, 7]. Portanto, é fundamental a condução de uma investigação mais detalhada sobre o uso da metformina, com o objetivo de avaliar não apenas sua eficácia e segurança, mas também as possíveis implicações da sua utilização como opção medicamentosa para o DMG.

Dessa forma, essa pesquisa visa explorar o uso da meformina no controle da DMG, analisando sua eficácia em comparação com outras abordagens terapêuticas, e as possíveis complicações feto-maternas associadas ao seu uso.

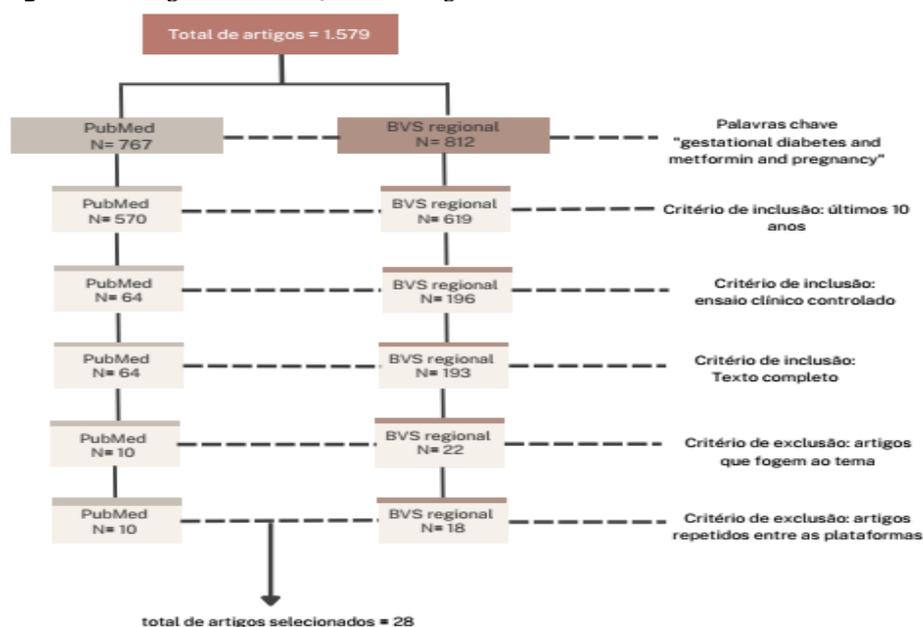
MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que traz a atualização temporal das referências sobre a utilização da metformina na DMG e seus impactos sobre o organismo, com a finalidade de contribuir com novas discussões sobre a temática. Realizou-se uma pesquisa bibliográfica a partir dos seguintes critérios de inclusão: textos completos, ensaios clínicos controlados e publicações nos últimos 10 anos (2014-2024). Foram desconsiderados estudos cujos títulos estivessem fora do tema abordado ou que na leitura do artigo na íntegra não abordassem a metformina ou que demonstrassem que o tratamento da DMG não eram o principal fator abordado nas análises apresentadas. Os artigos analisados foram pesquisados nas bases de dados PubMed e Portal Regional da Biblioteca Regional de Saúde (BVS). Foram usados os seguintes descritores: "gestational diabetes and metformin and pregnancy".

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1.579 artigos, sendo 767 provenientes da plataforma PubMed e 812 da plataforma BVS. Após a aplicação dos filtros de inclusão: artigos publicados entre 2014 e 2024, ensaio clínico controlado e artigos completos, foram selecionados 257 artigos no total, sendo 64 na base do Pubmed e 193 na base BVS. Foi feita a leitura dos artigos, excluindo-se todos os que estavam fora do tema abordado e os que estavam repetidos entre as plataformas, restando apenas 28 artigos selecionados para uso, sendo 10 do PubMed e 18 do BVS.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Dentre os estudos que demonstraram uma eficácia no tratamento da DMG com metformina, foram observados parâmetros que incluíram 5 artigos indicando maior controle da glicemia capilar pós-prandial em algumas refeições, 17 artigos indicando uma menor ocorrência de eventos hipoglicêmicos maternos e neonatais, 3 artigos indicando menores induções de parto, 5 artigos indicando menores ocorrências de partos cesáreos, 12 artigos indicando menor ganho de peso ao longo da gravidez e 9 artigos indicando menor peso médio fetal ao nascer.

Além disso, as complicações obstétricas e perinatais variaram entre 16 artigos em que não houveram relatos referentes ao uso da metformina e outros 12 artigos em que as complicações variavam entre níveis elevados de triglicerídeos e maior índice aterogênico, casos de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG), alguns episódios maternos de hipoglicemia leve, macrosomia, maior risco de parto prematuro, maior taxa de triglicerídeos séricos maternos no final da gravidez e maior nível de açúcar no sangue neonatal de uma a duas horas após o parto. Dentre os estudos em que não houveram relatos significativos, foram abordados apenas desconfortos gastrointestinais leves como repercussão nas gestantes em uso da metformina, efeito colateral comum a maioria dos indivíduos que fazem uso do medicamento e sem muita correlação clínica preocupante para os usuários.

Tabela 2. Caracterização dos artigos conforme autor, ano de publicação, tamanho da amostra, eficácia e complicações obstétricas e perinatais do uso da metformina.

Autor e Ano	Tamanho da Amostra	Eficácia	Complicações Obstétricas e Perinatais
Elisa P.; Harri N.; et al (2023)	311	O estudo mostrou que o uso de metformina não tem efeitos negativos para prole, apesar de maior concentração de adipocitocinas e concentração sérica de colesterol de lipoproteína de alta densidade	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Anita S.; Harriet G.S.; et al (2023)	317	Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor taxa de partos cesáreos e neonatos grandes para idade gestacional; Menor taxa de hipoglicemia neonatal e internações em unidade de terapia intensiva;	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Min P. Tew; Peng C. T.; et al	106	Menor peso médio fetal ao nascer	Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional;

(2022)			Macrossomia; Maior risco de parto prematuro;
Mandar K. S.; Mihika A. S.; et al (2022)	6.935	Menor nível glicêmico; Menor taxa de hipoglicemia neonatal; Menor peso fetal ao nascer; Menos admissões de neonatos em unidade de terapia intensiva;	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Vânia B. S.; Liliana F.; et al (2022)	2891	Eficácia parcial, devido a 23,7% dos casos necessitarem de adição de insulina para atingir o controle glicêmico	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Mikael H.; Hilikka N.; et al (2022)	165	Menor taxa de induções de parto;	Maior taxa de triglicerídeos séricos maternos;
Elisa P.; Kristiina T.; et al (2021)	172	Menor taxa de hipoglicemia neonatal; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor taxa de internações em unidade de terapia intensiva; Menor peso médio fetal ao nascer; Melhor perfil lipídico da prole; Melhor controle glicêmico;	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Maria J. P. C.; Maria M. V.; et al (2021)	200	Maior controle da glicemia capilar pós-prandial em algumas refeições (almoço ou jantar); Menos eventos hipoglicêmicos; Menor taxa de induções de parto e partos cesáreos; Menor ganho de peso materno	Não houveram relatos de complicações significativos ao uso da metformina
Ke He; Qing Guo; et al (2021)	4.545	Menor ganho de peso materno; Menor taxa de hipertensão gestacional; Menor taxa de hipoglicemia neonatal e materna; Menos admissões de neonatos em unidade de terapia intensiva;	Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional;
Dan-Qing Yu; Guan-Xin Xu; et al (2021)	4533	Menor taxa de hipoglicemia neonatal, macrossomia e admissão de neonatos em unidade	Não houveram relatos significativos de

		de terapia intensiva; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor ganho de peso materno;	complicações referentes ao uso da metformina
Paul P.; Leena P.; et al (2021)	78	Menor pressão arterial diastólica; Menores níveis de glicemia em jejum	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Denice S. F.; Lois E. D.; et al (2020)	502	Melhor controle glicêmico com menor média de HbA1c e glicose; Menor necessidade de insulina; Menor ganho de peso materno; Menor incidência de partos cesáreos; Recém-nascidos com medidas de adiposidade reduzidas e menor peso ao nascer	Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional; Alguns episódios maternos de hipoglicemia leve
Nayereh G.; Seyede H.M.V.; et al (2019)	286	Menor ganho de peso ao longo da gravidez; Menor incidência de partos cesáreos; Menor taxa de hipoglicemia neonatal;	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Lanlan Guo; Jing Ma; et al (2019)	7703	Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor taxa de hipoglicemia neonatal e materna; Menor peso fetal ao nascer	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Steve Hyer; Jyoti Balani; Hassan Shehata (2018)	450	Menor ganho de peso materno; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor taxa de hipoglicemia materna	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Zohar N.; Noé Z.; et al (2017)	104	Menor ganho de peso materno; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor glicemia pós-prandial	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina

<p>Neeta S.; Malti M.; Perumal V.; Nisha M.; Sunesh K.</p> <p>(2017)</p>	2.797	<p>Maior controle glicêmico; Menor taxa de hipoglicemia materna;</p>	<p>Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina</p>
<p>Hui-ling L.; Shu-juan Ma; Yan-ni Xiao; Hong-zhuan Tan</p> <p>(2017)</p>	4.723	<p>Menor taxa de macrossomia; Menor taxa de neonatos grandes para idade gestacional; Menor taxa de hipoglicemia neonatal; Menor taxa de hipertensão induzida pela gravidez; Menor índice de síndrome do desconforto respiratório; Menos admissões de neonatos em unidade de terapia intensiva;</p>	<p>Maior risco de parto prematuro</p>
<p>Zawiejska A.; Wender-Ozegowska E.; et al</p> <p>(2016)</p>	4000	<p>Maior controle glicêmico; Menor ganho de peso materno</p>	<p>Níveis elevados de triglicerídeos e maior índice aterogênico</p>
<p>Titus B.; Samuel A. O.; et al</p> <p>(2015)</p>	104	<p>Menor taxa de glicemia pós-prandial de duas horas</p>	<p>Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina</p>
<p>Li-Ping Z.; Xiao-Yan S.; et al</p> <p>(2015)</p>	1.592	<p>Menor taxa de hipertensão induzida pela gravidez; Menor taxa de glicemia pós-prandial de duas horas;</p>	<p>Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina</p>
<p>Kamal P. S.; Farhad R.; Margot B.</p> <p>(2015)</p>	1.514	<p>Menor nível glicêmico em jejum; Menor ganho de peso materno; Menor taxa de macrossomia; Menor taxa de hipoglicemia neonatal; Menos admissões de neonatos em unidade de terapia intensiva;</p>	<p>Maior risco de parto prematuro</p>
<p>Jahan A. A.; Nasim K.; et al</p> <p>(2015)</p>	297	<p>Menor ganho de peso materno; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor taxa de hipoglicemia materna; Menos admissões de</p>	<p>Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional;</p>

		neonatos em unidade de terapia intensiva;	
Yun-Fa J.; Xue-Yan C.; et al (2015)	461	Menor ganho de peso materno; Menor idade gestacional; Menor peso neonatal ao nascer; Menor taxa de hipoglicemia neonatal;	Maior risco de parto prematuro
Jahana A.; Nasim K.; Anjum A. H.; Sanower A. N. (2014)	5.050	Menor ganho de peso materno; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menor peso médio fetal ao nascer; Menor taxa de internações em unidade de terapia intensiva; Maior controle glicêmico;	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Safura R.; Safieh E.; Zahra A. (2014)	119	Menor taxa de hipoglicemia materna e neonatal; Menor peso neonatal ao nascer;	Maior nível de açúcar no sangue neonatal 1-2hrs pós-parto
Dana G. C.; Kristi W. K. (2014)	751	Menor taxa de hipoglicemia neonatal; Menor peso neonatal ao nascer;	Não houveram relatos significativos de complicações referentes ao uso da metformina
Nalinee P.; Naeti S.; Muhammad A.; (2014)	2.151	Menor risco de distocia de ombro; Menor taxa de hipoglicemia neonatal; Menor taxa de anomalias congênitas; Menor taxa de partos cesáreos; Menor risco de pré-eclâmpsia; Menores taxas de indução de parto; Menores níveis de glicemia pós-prandial;	Maior risco de parto prematuro

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

DISCUSSÃO

Tradicionalmente, a insulina permanece sendo a terapia farmacológica de primeira linha recomendada pela Associação Americana de Diabetes, porém, os antidiabéticos orais (ADO's) estão sendo cada vez mais estudados como uma opção para o manejo desse quadro clínico [8]. O destaque principal entre os ADO's considerados é a metformina, que consiste em uma biguanida de segunda geração que atua como um sensibilizador reduzindo a resistência à insulina e os níveis basais de insulina plasmática. Ela também suprime a produção hepática de

glicose, aumentando sua captação e utilização mediada por insulina [9]. Além disso, ela diminui a absorção intestinal de glicose e melhora o perfil lipídico ao diminuir a trigliceridemia por meio da supressão da oxidação dos ácidos graxos, levando a uma consequente diminuição da síntese e aumento da depuração da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) [6]. Somando-se a isso, é um medicamento que apresenta a vantagem da sua via de administração ser oral e ter um baixo custo, levando a maior adesão ao tratamento por parte dos pacientes [10].

Por conta desses fatores, ela tem se tornado uma alternativa cada vez mais considerada, especialmente quando as intervenções não farmacológicas se mostram ineficazes. Esse reconhecimento é apoiado por diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* e da *Society for Maternal-Fetal Medicine*, que tem visto a metformina como uma opção farmacológica segura em comparação com a insulina, principalmente no que diz respeito ao controle da glicemia capilar pós-prandial, ganho de peso materno ao longo da gestação, taxa de induções de parto, ocorrência de partos cesários, prevenção de complicações como macrossomia fetal, ocorrência de eventos hipoglicêmicos maternos e neonatais, e distúrbios hipertensivos da gravidez [7].

Devido a sua capacidade de atravessar a placenta, a metformina pode influenciar o ambiente metabólico fetal de maneiras complexas. A inibição das vias do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR) através da ativação da proteína quinase ativada (AMP quinase), por exemplo, pode desregular vias relacionadas à síntese de proteínas e ao crescimento celular fetal. Além disso, por conta da sua capacidade de inibição das vias relacionadas ao folato, a metformina pode afetar diretamente a função placentária e a transferência de nutrientes, resultando em um possível impacto na saúde fetal.

Também é importante notar que seu uso foi associado a uma maior incidência de bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), uma condição preocupante, pois esses recém-nascidos enfrentam um risco maior de complicações perinatais e potenciais consequências a longo prazo, incluindo problemas no desenvolvimento neuropsicomotor e aumento da susceptibilidade a doenças crônicas na vida adulta [11].

Dentre os estudos analisados na pesquisa, um artigo mostrou uma taxa de falha da monoterapia com metformina em 22-56% das mulheres com DMG [3], outro registrou repercussões gastrointestinais como um efeito adverso, as quais abrangem sintomas como náusea, vômitos, distensão abdominal e diarreia [9], mais dois apontaram o aumento de

potencial aterosclerótico e eventos de hipertrigliceridemia [5, 12], e outros cinco listaram a ocorrência de partos prematuros [13, 14, 15, 16, 17]

Em suma, a metformina se destaca como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da DMG, oferecendo uma capacidade de melhorar o controle glicêmico e reduzir complicações associadas. Entretanto, as preocupações em torno da segurança do seu uso a longo prazo, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento fetal e às potenciais consequências metabólicas, reforçam a necessidade da realização de mais pesquisas nesta área para esclarecer as suas consequências e garantir a segurança referente ao seu uso tanto para as gestantes quanto para os recém-nascidos [1].

CONCLUSÃO

O presente artigo, a partir dos dados analisados, sugere que a metformina seja considerada como uma opção eficaz para o tratamento da DMG, uma vez que ela apresentou um perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais geralmente limitados a desconfortos gastrointestinais leves, influência significativa na redução no ganho de peso materno, menores taxas de cesarianas, controle da glicemia capilar pós-prandial, redução significativa na ocorrência de eventos hipoglicêmicos maternos e neonatais, e menores taxas de eventos hipertensivos da gravidez.

914

Além disso, é imprescindível o cuidado longitudinal visando a prevenção de eventuais complicações obstétricas e perinatais, como o risco de recém-nascidos PIG, elevações nos níveis de triglicerídeos maternos, episódios hipoglicêmicos, ocorrência de partos prematuros e macrosomia.

Em suma, os resultados deste estudo apoiam a utilização da metformina como uma estratégia viável e benéfica para o controle da DMG, contribuindo para uma gestação mais saudável e segura, porém, é necessário que haja a realização de novos estudos sobre os efeitos a longo prazo da metformina na saúde materno-infantil, para assegurar que seus benefícios sejam maximizados e seus riscos associados minimizados.

REFERÊNCIAS

1. HE K, Guo Q, Ge J, Li J, Li C, Jing Z. The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T₂DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2022; 47 (2): 168-77.

2. YU DQ, Xu GX, Teng XY, Xu JW, Tang LF, Feng C, et al. Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis. *BMC endocrine disorders*. 2021;21(1):1-15.
3. SILVA VB, Fonseca L, Pereira MT, Vilaverde J, Pinto C, Pichel F, et al. Predictors of metformin monotherapy failure in gestational diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2022; 11(5).
4. GUO L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative efficacy and safety of metformin, glyburide, and insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2019;(1):9804708.
5. ZAWIEJSKA A, Wender-Ozegowska E, Grewling-Szmit K, Brazert M, Brazert J. Short-term antidiabetic treatment with insulin or metformin has a similar impact on the components of metabolic syndrome in women with gestational diabetes mellitus requiring antidiabetic agents: Results of a prospective, randomised study. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67(2):227-33.
6. HYER S, Balani J, Shehata H. Metformin in pregnancy: mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1954.
7. PICÓN-CÉSAR MJ, Molina-Veja M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):517.
8. PAAVILAINEN E, Tertti K, Nikkinen H, Veijola R, Vääräsmäki M, Loo, BM, 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.
9. SINGH N, Madhu M, Vanamail P, Malik N, Kumar S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes mellitus: A non-randomized study. *Indian Journal of Medical Research*. 2017;145(5):623-28.
10. NACHUM Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Gam Ze Letova Y, et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes care*. 2017;40(3):332-37.
11. FEIG DS., Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabets Endocrinol*. 2020;8(10): 834-44.
12. HUHTALA M, Nikkinen H, Paavilainen E, Niinikoski H, Vääräsmäki M, Loo BM, et al. Comparison of glucose metabolism and anthropometry in women with previous gestational diabetes treated with metformin vs. insulin: 9-year follow-up of two randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(5): 514-23.

13. TEW MP, Tan PC, Saaid R, Hong JG, Omar SZ. Metformin in gestational diabetes mellitus: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(3):508-15.
14. 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 PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(38).
15. SINGH KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 2015;55(4):303-8.
16. JIANG YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clinl Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2071-80.
17. 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;9(10).
18. GHOMIAN N, Vahed SHM, Firouz S, Yaghoubi MA, Mohebbi M, Sahebkar A. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):4695-701.
19. BEYUO T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, Bugyei KA, Oppong SA, Marfoh K. Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015;10(5).
20. AINUDDIN J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(2):290-9.
21. PAAVILAINEN E, Niinikoski H, Parkkola R, Koskensalo K, Nikkinen H, Veijola R, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes: adiposity variables and adipocytokines in offspring at age of 9 years. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;202:110780.
22. SEMERTZIDOU A, Grout-Smith H, Kalliala I, Garg A, Terzidou V, Marchesi J, et al. (2023). Diabetes and anti-diabetic interventions and the risk of gynaecological and obstetric morbidity: an umbrella review of the literature. *BMC Med.* 2023;21(1):152.
23. SHAH MK, Sha MA, Shah SD, Shah PK, Patel K, Gupta M. Comparison of neonatal and maternal outcomes of anti-diabetic drugs in the treatment of gestational diabetes mellitus: Findings from Bayesian network meta-analysis. *J Family Med and Prim Care.* 2022;11(5):1610-18.
24. PAUL P, Priyambada L, Abraham A, Manimegalai B, Paul TV, Princy, S, et al. Follow-up of offspring and mothers with gestational diabetes treated with metformin or glibenclamide: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(3): 446-7.

25. ZHAO LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, Cui YM. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1224-34.
26. AINUDDIN JA, Karim N, Zaheer S, Ali SS, Hasan AA. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: an active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. *J Diabetes Res.* 2015;(1):325851.
27. RUHOLAMIN S, Eshaghian S, Allame Z. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014;19(10):970.
28. CARROLL DG, Kelley KW. Review of metformin and glyburide in the management of gestational diabetes. *Pharm pract.* 2014;12(4):528.