VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Efectos de la diabetes gestacional y su tratamiento con metformina sobre las neurotrofinas placentarias y fetales

Effects of Gestational Diabetes and its Treatment with Metformin on Placental and Fetal Neurotrophins

Daniela Estrada Cortes, Jorge Core Gerardo Rojas Cisneros, Karla Jannet Guerrero Padrón, Luis Alberto Esparza Amador, Valeria Báez González, Lucero Giovana Salazar Monreal, Maria Luisa Lazo de la Vega Monroy
Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus león, Universidad de Guanajuato.
mlazo@ugto.mx

Resumen

La Diabetes Mellitus Gestacional (GDM) representa un problema de salud pública a nivel mundial, caracterizado por un estado hiperglucémico materno capaz de alterar el ambiente intrauterino y con ello alterar procesos claves del desarrollo fetal, incluyendo el neurodesarrollo. Aunque la metformina es una de las principales estrategias farmacológicas para el manejo de la GDM, su facilidad para atravesar la barrera placentaria y alcanzar concetraciones signtificativas en circulación fetal ha generado gran interés, pues se desconoce con precisión los riesgos que esta exposición podría implicar en la función placentaria y en la porgramación fetal, especialmente en el neurodesarrollo, dado que estudios experimentales han mostrado que la metformina puede modular factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), proteína importante en el neurodesarrollo, pues promueve la neurogénesis y la plasticidad sináptica. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la GDM y su tratamiento con metformina sobre la neurotrofina BDNF. Se analizaron muestras de tejido placentario y de suero de cordón umbilical de tres grupos de mujeres con embarazo fisiológico (grupo C), con GDM sin tratamiento farmacológico (grupo GDM) y GDM tratadas con metformina (grupo GDM-Met). Se determinaron las concentraciones de BDNF mediante ensayo inmunoenzimático tipo ELISA. La concentración media de BDNF en suero de cordón umbilical fue de 23 287.4 ± 11 357.1 pg/mL, sin deferencias significativas entre los tres grupos de estudio (p=0.551). De manera similar, la concentración media de BDNF en placenta fue de 5058.6 ± 2036.6 pg/mg de proteína, sin diferencias significativas entres los grupos de estudio (p=0.5602). Estos resultados siguieren que ni la GDM ni su tratamiento con metformina modifican los niveles de BDNF a nivel placentario ni en cordón umbilical en el momento del parto, lo cual podria explicarse por mecanismos compensatorios que preservan el equilibrio de esta neurotrofina ante un ambiente hiperglucémico. Además, estos hallazgos resultan relevantes respecto a la seguridad de la administración de metformina durante el embarazo y aportan evidencia en el contexto de DOHaD sobre la relación entre el ambiente metabólico materno y el desarrollo neurológico de la descendencia. Sin embargo, son necesarios más estudios que evalúen los posibles mecanismos moleculares implicados.

Palabras clave: DOHaD, Diabetes; Metformina; Neurotrofinas; BDNF, Placenta.

Introducción

De acuerdo a los Origenes Durante el Desarrollo de la Salud y la enfermedad (Development Origins of Health and Disease, DOHaD, por sus siglas en inglés) existen periodos críticos durante el desarrollo, como el embarazo, en los que la exposición a factores adversos tienen el potencial de generar modificaciones funcionales y/o estructurales que influyen en la salud futura de la descendencia, incluyendo la aparición de enfermedades a lo largo de toda su vida (Nobile *et al.,* 2022). En este contexto, la Diabetes Mellitus Gestacional (GDM) representa uno de los factores adversos más relevantes, debido a que el ambiente hiperglucémico materno mantiene el ambiente intrauterino en desequilibrio, alterando procesos clave del desarrollo fetal, como la diferenciación celular, la señalización hormonal, el crecimiento, la programación metabólica e inmunológica (Al Bekai *et al.,* 2025). De manera que el estudio de la DG permite comprender

como una alteración materna puede modificar la trayectoria de salud del binomio madre-recién nacido (Sinha *et al.,* 2021). Aunque la metformina consituye una de las principales estrategias farmacológicas para el manejo de la DG, sin embargo, dado que atraviesa la barrera placentaria, su papel dentro del marco DOHaD no se limita solamente al control metabólico, sino que se desconoce del todo su influencia sobre los procesos de programación fetal en la descendencia (Toft & Økland, 2024).

Antecedentes y justificación

La GDM se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se presenta o se detecta por primera vez durante el embarazo y se asocia con una mayor morbilidad feto-materna, así como con complicaciones a largo plazo en la madre y el feto (Kautzky-Willer *et al.,* 2016). La prevalencia de la Diabetes Mellitus Gestacional en México ha ido en aumento y se complica en el 8 al 12% de los embarazos, asociandose con resultados adversos maternos y neonatales (Medina-Pérez *et al.,* 2017). En general, los riesgos específicos de la diabetes durante el embarazo incluyen aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal y síndrome de dificultad respiratoria neonatal, entre otros (Chai *et al.,* 2025). Asimismo, la diabetes surante el embarazo incrementa el riesgo de obesidad, hipertensión y diabetes tipo 2 en la descendencia en etapas posteriores de la vida. Los estudios observacionales muestran, además, un mayor riesgo de embriopatía diabética, particularmente anencefalia, microcefalia, cardiopatía congénita, anomalías renales y regresión caudal, cuyo riesgo es directamente proporcional a las elevaciones de hemoglobina glicada (HbA1c) durante las primeras 10 semanas de gestación (ElSayed *et al.,* 2024).

Además de los efectos metabólicos y perinatales, se ha evidenciado que la DGM puede tener un impacto negativo sobre el neurodesarrollo de la descendencia, ya que la hiperglucemia materna no controlada durante el embarazo podría afectar la neurogenésis, la sinaptogenésis y la mielinización, mediante mecanismos que van desde la neuroinflamación, estrés oxidativo y alteraciones epigenéticas (Rodolaki *et al.,* 2023). Estudios recientes han reportado que lo hijos de madres con DGM presentan mayor riesgo del retraso en el desarrollo motor fino y cognitivo desdes los 6 y 18 meses de vida (Cao *et al.,* 2025), asi como puntuaciones mas bajas de coeficiente intelectual y mayor prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el trastorno por déficit de atención (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA), en comparación con hijos de madres sin DGM (Camprubi Robles *et al.,* 2015; Pretorius *et al.,* 2025). A nivel molecular, se ha identifcado que BNDF, una proteína importante para la plasticidad sináptica, supervivencia neuronal, síntesis de neurotransmisores y diferenciación neuronal, podría vincularse entre el ambiente matabólico adverso durante la DGM y las alteraciones del neurodesarrollo, debido a que se ha reportado correlación entre los niveles séricos de BDNF y los desenlaces neurológicos de hijos de madres con DG (Su *et al.,* 2021).

Por otro lado, ante un dignóstico de DGM, el manejo inicial consiste en intervenciones no farmacológicas con modificaciones en los patrones de alimentación, actividad fisica y monitoreo de la glucosa (ElSayed *et al.,* 2024). Sin embargo, cuando estas estrategias no permiten alcanzar los objetivos glucémicos, es necesario iniciar tratamiento farmacológico. De acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), la insulina continúa siendo el tratamiento farmacológico de primera elección debido a su eficacia para alcanzar el control glucémico y a que no atraviesa la barrera placentaria (ElSayed *et al.,* 2024; Wang *et al.,* 2025), evitando la exposición fetal directa a la insulina. No obstante, su utilización presenta ciertas limitaciones clínicas, entre ellas la necesidad de administración subcutánea, ajustes frecuentes de dosis durante el embarazo, costos, entrenamiento para su aplicación y riesgo de episodios de hipoglucemia materna, factores que pueden afectar la aceptación y adherencia al tratamiento (Chen *et al.,* 2025). Debido a estas limitaciones asociadas al uso de insulina, ha incrementado el interés de emplear medicamentos orales como alternativas para el manejo de la DGM, siendo la metformina como primera elección. Este medicamento actúa disminuyendo la gluconeogénesis hepática y mejorando la sensibilidad periférica a la insulina (Mason *et al.,* 2025), sin embargo, existe variabilidad entre las guías internacionales respecto a su indicación: mientras que la ADA no recomienda la metformina como tratamiento farmacológico de primera línea (ElSayed *et al.,* 2024), la guía del National Institute for Health and care Excellence (NICE) la considera una alternativa aceptable cuando los cambios en el estilo de vida no logran el control glucémico adecuado (Villanueva *et al.,* 2026). Uno de los ensayo clínicos aleatorizados más relevantes de esta área, el *Metformin in Gestational Diabetes* (MIG) *trial* demostró que en mujeres con DGM, el tratamiento con metformina (sola o combinada con insulina suplementaria) no se asoció con un aumento de las complicaciones perinatales en comparación con la insulina, además las pacientes mostraron una preferencia por el tratamiento con metformina (Rowan *et al.,* 2008). No obstante, dado que la metformina, a diferencia de la insulina, sí atraviesa la barrera placentaria y

puede alcanzar concentraciones significativas en la circulación fetal, exponiendolo directamente, y hasta el momento se desconoce con precisión los riesgos que esta exposición podría implicar en la función placentaria y en la programación fetal, especialmente en el neurodesarrollo (Charles *et al.,* 2006; Gordon *et al.,* 2024)

Aunque la evidencia disponible no es consistente respecto a si la exposición intrauterina a metformina puede interferir en el neurodesarrollo de la descendencia (Gordon *et al.,* 2024), estudios experimentales recientes sugieren que la metformina podría interferir en la proliferación de progenitores neuronales, migración neuronal y maduración de las neuronas corticales (Oner *et al.,* 2024). Por otro lado, estudios con modelos animales de neurodegeneración han mostrado que la metformina puede modular factores neurotróficos, incluyendo BDNF, a través de vías relacionadas con la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) (Katila *et al.,* 2020). Sin embargo, los estudios sobre el efecto de la metformina en la expresión de BDNF en un ambiente hiperglucémico son limitados. Todo lo anterior refuerzan la relevancia de estudiar biomarcadores como el BDNF dentro del marco DOHaD, para no solo generar conocimiento al respecto, sino también para ofrecer una posible via mecanística de como la exposición a un ambiente hiperglucémico y el tratamiento con metformina durante la gestación podría programar el neurodesarrollo de la descendencia.

Objetivo

Evaluar el efecto de la DG y su tratamiento con metformina sobre la neurotrofina BDNF.

Materiales y métodos

Población y muestras de estudio

Tejido placentario y sangre de cordón umbilical de productos de mujeres con embarazo fisiológico, con diagnóstico de GDM tratadas con y sin metformina, con edad entre 18 y 35 años, embarazo a término (37 a 34 semanas de gestación), primigestas y multigestas, con productos únicos nacidos por parto eutócico o cesárea y sin sufrimiento fetal. Sin consumo de alcohol o tabaco durante la gestación, sin enfermedad hipertensiva, sin sindrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, sin restricción del crecimiento intrauterino, sin enfermedades del tejido conectivo o procesos infecciosos y sin contraindicaciones para el uso de metformina.

Los grupos de estudio se clasificaron en:

Grupo C: Embarazo fisiológico son complicaciones (n=13).

Grupo GDM: Embarazo con diagnóstico de DG solo con asesoramiento de dieta o dieta más ejercicio (n=13).

Grupo GDM-Met: Embarazo con diagnóstico de DG tratada con metformina (n=13).

Consideraciones éticas

Cada procecimiento de este estudio se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki versión 2024, la Ley General de Salud, el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Todas las mujeres participantes firmaron una Carta de consentimiento informado antes del reclutamiento y se les proporcionó una hoja de información. Asimismo, el estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades Materno Infantil de León, Guanajuato (HEMIL) con folio No. 152/2023 y CEI 20-2023 y por el Comité de Ética para la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG P49-2022 y adenda CEPIG-A01-2024).

Homogenización de tejido placentario

A cada fragmento aproximadamente de 100 mg de tejido placentario se le adicionaron 400 µL de solución de lisis RIPA (25 mM Tris HCl, NP-40 al 1%, SDS al 0.1%, 1 mM de EDTA, 150 mM de cloruro de sodio, 2.5 mM de pirofosfato de sodio, 1 mM de NaF, 1 mM de ortovanadato de sodio y una pastilla de inhibidor de proteasas). El tejido se homogenizó con un polytron en hielo, posteriormente se mezcló en vortex cada 15 minutos durante un periodo de 2 horas para favorecer la extracción de porteínas. Estos homogenados fueron centrifugados a 14 000 rpm durante 15 minutos a 4° C, se recuperó el sobrenadante y se distribuyó en alicuotas que fueron almacenadas a -20°C hasta su análisis.

La cuantificación de porteínas en los homogenados se realizó mediante el método de Lowry, para lo cual se hizo una curva estándar de proteína, empleando BSA en un rango de 0 a 20 mg/mL.

Cuantificación de neurotrofina BDNF

La concentración de la neurotrofina BDNF se realizó en muestras de suero de cordón umbilical y homogenados placentarios. El suero de cordón umbilical se obtuvo a partir de la centrifugación de sangre sin antocoagulante, mientras que los homogenados placentarios se obtuvieron a partir de biopsias de placenta y con ayuda de un polytron. Posteriormente, se cuantificó la concentración total de proteínas en los homogenados por el método de Lowry.

Las concentraciones de BDNF se cuantificaron mediante Ensayo Inmunoenzimático tipo ELISA, de acuerdo a las instrucciones y condiciones del fabricante (Total BDNF ELISA Kit- Quantikine, R&D Systems, Bio-Techne, Catalog Number DBNT00):

1. Se colocaron 50 µL de diluyente RD1-123 a cada pocillo.

2. Se adicionaron 50 µL de muestra (suero de cordón umbilical u homogenado de placenta) o estándar por pocillo y enseguida se cubrió la placa para su incubación durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de microplacas.

3. Se realizaron cuatro lavados con el buffer de lavado que incluia el kit, se invirtió la placa y se secó con toallas de papel limpias.

4. Se agregaron 200 µL del conjugado de BDNF a cada pocillo, se cubrió nuevamente la placa y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en agitador.

5. Se repitieron los lavados del paso 3.

6. Se agregaron 200 µL de solución de sustrato a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, protegiendo la placa de la luz colocando papel aluminio.

7. Se añadieron 50 µL de solución de paro a cada pocillo de la placa.

8. Se determinó la densidad óptica de cada pocillo mediante un lector de microplacas a 450 nm y con correción de onda a 540 nm

Una ves obtenidas las concentraciones de BDNF con la curva estándar, los resultados se multiplicaron por su factor de dilución (dil 1:50 para muestras de suero de cordón umbilical y dil 1:100 para muestras de placenta) y solo para las muestras de placenta se realizó posteriormente la normalización de los datos por la concentración total de proteínas (método de Lowry).

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media media ± desviación estándar de acuerdo a la distribución de los datos, la cual fue evaluada mediante la prueba estadística de Shapiro-Wilk debido al tamaño de muestra. Posteriormente, se aplicó la prueba estadística de ANOVA de una vía para determinar si existen diferencias significativas en la concentración de BDNF de suero de cordón umbilical y placenta entre los grupos de estudio.

Resultados

La concentración media de BDNF en suero de cordón umbilical incluyendo los tres grupos de estudio fue de 23 287. 4 ± 11 357. 1 pg/mL; mientras que para el grupo control fue de 25 479. 2 ± 10 468.0 pg/mL, 20 622. 3 ± 2903.3 g/mL para el grupo GDM y 23 761.7 ± 11 788.7 g/mL para el grupo GDM-Met; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio (p=0.5551, Figura 1A). Por otro lado, la concentración media de BDNF en placenta fue de 5058.6 ± 2036.6 pg/mg de proteína (incluyendo los tres grupos de estudio), 46021.1 ± 1945.2 pg/mg de proteína para el grupo control, 5065.7 ± 2262.5 pg/mg de proteína para el grupo GDM y 5478.1 ± 1953.3 pg/mg de proteína para el grupo GDM-Met; no se encontraron diferencias signficativas entre los grupos de estudio (p=0.5602, Figura 1B).

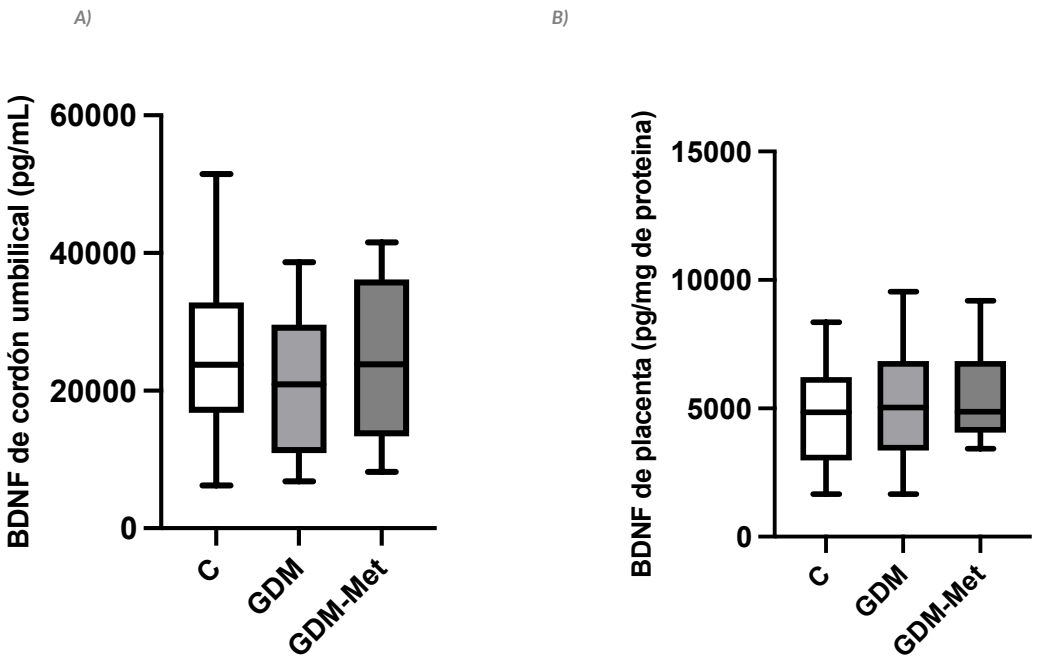

Figura 1. Concentración de BDNF en los grupos de estudio. *A) Concentración de BDNF en suero de cordón umbilical y B) Concentración placentaria de BDNF.*

Discusión

De acuerdo a los resultados de este estudio, no se encontraon diferencias significativas de la concentración de BDNF en suero de cordón umbilical ni en placenta de mujeres con embarazo fisiológico, DGM sin tratamiento farmacológico y DGM con metformina, sugiriendo que ni la hiperglucemia asocidada a la DGM ni su tratamiento con metformina modifican la concentración de esta neurotrofina en el momento del parto. Estos resultados son consistentes con lo reportado por (Bayman *et al.,* 2022), quienes tampoco encontaron

diferencias significativas de los niveles de BDNF en cordón umbilical entre gestantes con y sin DGM. Por su parte (Jadhav *et al.,* 2021) evaluaron los niveles de BDNF en placentas de mujeres con DG y mujeres sin DG, encontrando que los niveles son similares en ambos grupos, sin embargo, adicionalmente midieron los niveles del factor de crecimiento nervioso (NGF) que si fue significativamente mejor en el grupo de DG, por lo que sugieren que no todas las neurotrofinas responden igual a la DG y que BDNF placentario podría ser estable frente a un ambiente hiperglucémico materno en comparación con otros factores neurotróficos.

Nuestros hallazgos también son consistentes con lo evidenciado por (Jaskolski *et al.,* 2022), ya que tampoco encontraron diferencias significativas en los niveles maternos de BDNF (medidos en sangre materna) entre mujeres con embarazo fisiológico, mujeres con DGM manejada con dieta y DG bajo tratamiento con insulina. No obstante y a diferencia de nuestro estudio, si reportaron niveles de BDNF significativamente más bajos en el grupo de DGM tratado con insulina, en comparación con el grupo control. Esto siguiere que el efecto de la DGM sobre los niveles de BDNF en cordón umbilical podria estar influenciado por el tipo de tratamiento. Además, se debe considerar que los investigadores incluyeron análisis de regresión múltiple ajustando por variables como edad gestacional, el sexo del recién nacido, tipo de parto y tipo de manejo (dieta o insulina); variables que son importantes considerar para futuras investigaciones.

Estudios previos han reportado que los hijos de madres con DGM presentan menores niveles séricos de BDNF, a los 12 meses de edad en comparación con los hijos de madres sin DG, junto con un desarrollo del lenguaje significativamente más bajo a esa misma edad, sugiriendo una posible correlación entre ambos hallazgos (Su *et al.,* 2021). Existen investigaciones que pueden apoyar el resultado de Su *et al*, pues han descrito que el ambiente adverso caracteristico de la DGM puede interferir en el neurodesarrollo a través de mecanismos como la neuroinflamación y estrés oxidativo (Rodolaki *et al.,* 2023), lo que podría verse reflejado en la presencia de estos trastornos en los primeros meses de vida.

La ausencia de diferencias significativas en nuestro estudio podria explicarse por varios factores. En primer lugar, es posible que existan mecanismo compensatorios a nivel placentario que preserven el suministro fetal de BDNF pese a un desequilibrio glucémico materno, incluso cuando existe un control metabólico dado por el tratamiento nutricional o farmacológico. En segundo lugar, el momento de la medición de BDNF, si bien, en este estudio se midió al nacimiento, algunos estudios reportan que el momento en el que se mide es crucial, pues se siguiere que los niveles de BDNF son variables a lo largo de la gestación. Se ha reportado que los niveles de BDNF sérico materno disminuyeron considerablemente del primer al tercer trimestre, y posteriormente aumentaron durante el posparto (Christian *et al.,* 2016). Además, evidencian que los niveles de BDNF parecen ser particularmente relevantes para el desarrollo placentario temprano y predictivos de variables antropométricas como el peso al nacer (Christian *et al.,* 2016; Valencia-Ortega *et al.,* 2024).

En cuanto al papel de la metformina, nuestros hallazgos son relevantes en cuanto a la seguridad de la metformina durante el embarazo y es consistente con la evidencia previa que no ha reportado efectos teratogénicos asociados a este fármaco y sobre su perfil de seguridad (Toft & Økland, 2024). En cuanto al tipo de tratamiento farmacológico para la DG y su influencia sobre los niveles de BDNF la evidencia es limitada y poco consistente, investigaciones como la de (Gordon *et al.,* 2024) proponen que la metformina puede interferir en el neurodesarrollo de la descendencia, y algunos estudios experimentales recientes sugieren que la metformina podría interferir en la proliferación de progenitores neuronales, migración neuronal y maduración de las neuronas corticales (Oner *et al.,* 2024) a través de vías relacionadas con AMPK-CREB (Katila *et al.,* 2020) y la subsecuente transcripción de BDNF (Cao *et al.,* 2022), este mecanismo placentaria la hipótesis de que la metformina podría incrementar los niveles de BDNF durante la DG o incluso ejercer un efecto protector. También es posible que la duración con el tratamiento y la dosis durante el embarazo, asi como el momento de la evaluación (al parto) no sean suficientes para inducir un cambio signiticativo en los niveles de BDNF a nivel placentario o en cordón umbilical. No obstante, es importante seguir evaluando sus posibles interacciones con rutas metabólicas implicadas en el desarrollo y la programación fetal, especialmente la vía AMPK-CREB.

En conjunto, los hallazgos actuales indican que la placenta y la sangre de cordón umbilical respresentan compartimentos biológicos complementarios para estudiar el comportamiento de BDNF durante la DGM. Sin embargo, son escasos los estudios que evalúan de manera simultanea ambas matrices y prácticamente ninguno ha evaluado la expresión de BDNF en sangre materna, cordón umbilical y placenta de mujeres con embarazo normoevolutivo, DGM sin tratamiento, DGM con insulina y DGM con metformina. En ese sentido, este trabajo busca aportar evidencia sobre un posible efecto del tipo de tratamiento sobre el perfil neurotrófico

materno-fetal y su relación con la adaptación placentaria y los resultados neurológicos al nacer o posterior a ello.

Conclusión

Los resultados de este estudio muestran que tanto en el cordón umbilical como en la placenta, los niveles de BDNF fueron similares entre el grupo de mujeres con embarazo fisiológico, embarazo con DG sin tratamiento farmacológico y mujeres con DG bajo tratamiento con metformina. Por lo que no se evidenció un efecto en función de la DG ni de su tratamiento con metformina sobre esta neurotrofina. Este hallazgo puede sugerir que existen mecanismos compensatorios que mantiene el suministro fetal de BDNF pese al desequilibrio glucémico. Por otro lado, refuerza la seguridad de la metformina como tratamiento eficaz para la DG sin comprometer el ambiente neurotrófico fetal. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela considerando el tamaño muestral y el momento de evaluación de BDNF, además, estos resultados son un primer paso a la exploración de esta línea de investigación. Aun asi, esta investigación ofrece un panorama tranquilizador, ya que metformina no parece alterar una pieza clave del neurodesarrollo del recién nacido.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo técnico de la Dra. Yolanda Alvarado Caudillo. Asimismo, agradecemos SECIHTI por el financiamiento ortorgado para el desarrollo de este proyecto (CBF-2025-G-1167), asi como la beca de estancia posdoctoral concedida (No. De Becario 831630).

Bibliografía/Referencias

Al Bekai, E., Beaini, C. E., Kalout, K., Safieddine, O., Semaan, S., Sahyoun, F., Ghadieh, H. E., Azar, S., Kanaan, A., & Harb, F. (2025). The hidden impact of gestational diabetes: unveiling offspring complications and long-term effects. *Life*, 15(3), 440.

Bayman, M. G., Inal, Z. O., Hayiroglu, F., Ozturk, E. N. Y., & Gezginc, K. (2022). Foetal umbilical cord brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in pregnancy with gestational diabetes mellitus. J*ournal of Obstetrics and Gynaecology,* 42(5), 1097–1102.

Camprubi Robles, M., Campoy, C., Garcia Fernandez, L., Lopez-Pedrosa, J. M., Rueda, R., & Martin, M. J. (2015). Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(11), e0142583.

Cao, G., Gong, T., Du, Y., Wang, Y., Ge, T., & Liu, J. (2022). Mechanism of metformin regulation in central nervous system: Progression and future perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy,* 156, 113686.

Cao, Y., Fan, T., Lu, R., Liu, J., Weng, T., Huang, K., Gao, H., Yan, S., Gao, G., & Yang, F. (2025). Effect of gestational diabetes on neurodevelopment outcome of the offsprings-Ma'an shan birth cohort study. *BMC pediatrics*, 25(1), 879.

Chai, T. Y., George, J., Pasupathy, D., Cheung, N. W., & Rudland, V. L. (2025). The maternal and fetal consequences of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and gestational diabetes mellitus. *Nutrients*, 17(10), 1730.

Charles, B., Norris, R., Xiao, X., & Hague, W. (2006). Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Therapeutic drug monitoring*, 28(1), 67–72.

Chen, H. C., Lai, Y. H., & Jiang, Y. D. (2025). Overcoming barriers in continuous glucose monitoring: Challenges and future directions in diabetes management. *Journal of Diabetes Investigation*, 16(5), 769–774.

Christian, L. M., Mitchell, A. M., Gillespie, S. L., & Palettas, M. (2016). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) across pregnancy and postpartum: associations with race, depressive symptoms, and low birth weight. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 69–76.

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Bruemmer, D., Collins, B. S., Ekhlaspour, L., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., Khunti, K., & Lingvay, I. (2024). 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care,* 47(Suppl 1), S282–S294.

Gordon, H. G., Atkinson, J. A., Tong, S., Mehdipour, P., Cluver, C., Walker, S. P., Lindquist, A. C., & Hastie, R. M. (2024). Metformin in pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 231(3), 308–314. e306.

Jadhav, A., Khaire, A., Gundu, S., Wadhwani, N., Chandhiok, N., Gupte, S., & Joshi, S. (2021). Placental neurotrophin levels in gestational diabetes mellitus. I*nternational Journal of Developmental Neuroscience*, 81(4), 352–363.

Jaskolski, M. R., Diedrich, A. K., Odainic, A., Schmidt, S. V., Schmitz, M.-T., Strizek, B., Gembruch, U., Merz, W. M., & Flöck, A. (2022). Brain-derived neurotrophic factor in gestational diabetes: analysis of maternal serum and cord blood pairs and comparison of dietary-and insulin-dependent GDM. *Metabolites*, 12(6), 482.

Katila, N., Bhurtel, S., Park, P.-H., Hong, J. T., & Choi, D.-Y. (2020). Activation of AMPK/aPKCζ/CREB pathway by metformin is associated with upregulation of GDNF and dopamine. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114193.

Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., Bancher-Todesca, D., Berger, A., Repa, A., Lechleitner, M., & Weitgasser, R. (2016). Gestationsdiabetes (GDM). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(Suppl 2), 103–112.

Mason, T., Alesi, S., Fernando, M., Vanky, E., Teede, H. J., & Mousa, A. (2025). Metformin in gestational diabetes: physiological actions and clinical applications. *Nature Reviews Endocrinology*, 21(2), 77–91.

Medina-Pérez, E. A., Sánchez-Reyes, A., Hernández-Peredo, A. R., Martínez-López, M., Jiménez-Flores, C. N., Serrano-Ortiz, I., Maqueda-Pineda, A. V., Islas-Cruz, D. N., & Cruz-González, M. (2017). Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina interna de México*, 33(1), 91–98.

Nobile, S., Di Sipio Morgia, C., & Vento, G. (2022). Perinatal origins of adult disease and opportunities for health promotion: a narrative review. *Journal of Personalized Medicine,* 12(2), 157.

Oner, M., Chen, M.-C., Cheng, P.-T., Li, Y.-H., Cheng, Y.-C., Celik, A., Soong, S.-W., Hsu, L.-W., Lin, D.-Y., & Prince, G. S. H. (2024). Impact of metformin on neocortical development during pregnancy: Involvement of ERK and p35/CDK5 pathways. Chemosphere, 358, 142124.

Pretorius, R. A., Avraam, D., Guxens, M., Julvez, J., Harris, J. R., Nader, J. T., Cadman, T., Elhakeem, A., Strandberg-Larsen, K., & Marroun, H. E. (2025). Is maternal diabetes during pregnancy associated with neurodevelopmental, cognitive and behavioural outcomes in children? Insights from individual participant data meta-analysis in ten birth cohorts. *BMC pediatrics*, 25(1), 76.

Rodolaki, K., Pergialiotis, V., Iakovidou, N., Boutsikou, T., Iliodromiti, Z., & Kanaka-Gantenbein, C. (2023). The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1125628.

Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., & Moore, M. P. (2008). Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 2003–2015.

Sinha, N., Lydia Walker, G., & Sen, A. (2021). Looking at the future through the mother's womb: gestational diabetes and offspring fertility. *Endocrinology*, 162(12), bqab209.

Su, C.-H., Liu, T.-Y., Chen, I.-T., Ou-Yang, M.-C., Huang, L.-T., Tsai, C.-C., & Chen, C.-C. (2021). Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes. *Pediatrics & Neonatology*, 62(3), 298–304.

Toft, J. H., & Økland, I. (2024). Metformin use in pregnancy: What about long-term effects in offspring?. *Acta Obstet Gynecol Scan*d.103(7), 1238–1241.

Valencia-Ortega, J., Galicia-Hernandez, V., Castillo-Santos, A., Molerés-Orduña, M., Arceo-Cerna, C., Perichart-Perera, O., Rodríguez-Cano, A. M., Rodríguez-Hernández, C., Estrada-Gutierrez, G., & Camacho-Arroyo, I. (2024). Maternal organokines throughout pregnancy as predictors of neonatal anthropometric characteristics and adiposity. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1423950.

Villanueva, G., Cogo, E., Buckley, B., Petkovic, J., Probyn, K., McIntosh, H., Bergman, H., Christou, M., Pelone, F., & Kazi, F. (2026). Optimizing diabetes care in pregnancy: A systematic review of glycemic targets, treatment initiation, and glucose-lowering pharmacological management for T1DM, T2DM, and GDM. *Pregnancy*, 2(2), e70224.

Wang, G., Shen, W.-B., Chen, A. W., Reece, E. A., & Yang, P. (2025). Diabetes and early development: epigenetics, biological stress, and aging. *American Journal of Perinatology*, 42(08), 977–987.