

Epigenética no Diabetes Mellitus Gestacional: Da Programação Fetal às Doenças Metabólicas na Vida Adulta

Epigenetics in Gestational Diabetes Mellitus: From Fetal Programming to Metabolic Diseases in Adulthood

Epigenética en la Diabetes Mellitus Gestacional: De la Programación Fetal a las Enfermedades Metabólicas en la Vida Adulta

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente as evidências sobre os mecanismos epigenéticos envolvidos na programação fetal induzida pelo diabetes mellitus gestacional (DMG) e suas repercussões metabólicas tardias na prole. **Método:** Realizou-se revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, abrangendo estudos publicados entre 2016 e 2026, além de trabalhos clássicos relacionados ao conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). **Resultados:** As evidências indicam que alterações na metilação do DNA, modificações de histonas, RNAs não codificantes e perfis metabolômicos podem contribuir para mudanças persistentes na expressão gênica e no metabolismo energético. Contudo, esses efeitos resultam da interação entre ambiente intrauterino, predisposição genética e exposições pós-natais. **Conclusão:** A integração de dados epigenéticos e metabolômicos amplia a compreensão do DMG e pode favorecer a identificação precoce de risco e o desenvolvimento de estratégias preventivas de precisão.

DESCRIPTORES: Diabetes Gestacional; Epigênese Genética; Metabolômica; Desenvolvimento Fetal.

ABSTRACT

Objective: To critically analyze the evidence regarding the epigenetic mechanisms involved in fetal programming induced by gestational diabetes mellitus (GDM) and their long-term metabolic repercussions in the offspring. **Method:** An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, including studies published between 2016 and 2026, as well as landmark studies related to the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept. **Results:** The findings indicate that changes in DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs, and metabolomic profiles may contribute to persistent alterations in gene expression and energy metabolism. However, these effects result from the interaction between the intrauterine environment, genetic susceptibility, and postnatal exposures. **Conclusion:** The integration of epigenetic and metabolomic data broadens the understanding of GDM and may support early risk identification and the development of precision preventive strategies.

DESCRIPTORS: Diabetes, Gestational; Epigenesis, Genetic; Metabolomics; Fetal Development.

RESUMEN

Objetivo: Analizar críticamente las evidencias sobre los mecanismos epigenéticos implicados en la programación fetal inducida por la diabetes mellitus gestacional (DMG) y sus repercusiones metabólicas tardías en la descendencia. **Método:** Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante búsquedas en las bases PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, incluyendo estudios publicados entre 2016 y 2026, además de trabajos clásicos relacionados con el concepto de los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD). **Resultados:** Los hallazgos indican que las alteraciones en la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, los ARN no codificantes y los perfiles metabolómicos pueden contribuir a cambios persistentes en la expresión génica y el metabolismo energético. Sin embargo, estos efectos resultan de la interacción entre el ambiente intrauterino, la susceptibilidad genética y las exposiciones posnatales. **Conclusión:** La integración de datos epigenéticos y metabolómicos amplía la comprensión de la DMG y puede favorecer la identificación precoz del riesgo y el desarrollo de estrategias preventivas de precisión.

DESCRIPTORES: Diabetes Gestacional; Epigénesis Genética; Metabolómica; Desarrollo Fetal.

Maria Eduarda Souza Ramos

Graduanda em Medicina na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8338-8046>

Kethilyn Aparecida Ricardo

Graduanda em Medicina nas Faculdades Pequeno Príncipe
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0940-7842>

Lara Crystina da Silva Rabelo

Graduanda em Fisioterapia na Faculdade Anhanguera
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5805-3088>

Nayara de Assis Furtado da Silva

Graduanda em Medicina na Universidade Católica de Pernambuco
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2664-4965>

Giovanna do Valle Oliveira

Graduanda em Medicina na Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – Canoas
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3705-7258>

Larissa Lima Fernandes de Miranda

Graduanda em Medicina na Universidade Católica de Brasília
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0349-5250>

Pedro Henrique Teixeira Marques dos Santos

Graduando em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8925-3926>

Evelynn Dalila do Nascimento Melo

Mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-1171>

Recebido em: 11/08/2026

Aprovado em: 14/09/2026

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma das complicações metabólicas mais frequentes da gestação, caracterizando-se por intolerância à glicose diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez. Sua incidência tem aumentado mundialmente, impulsionada pela obesidade, pela idade materna avançada e por outros fatores de risco metabólicos, configurando-se como problema de saúde pública pelas repercussões maternas, fetais e neonatais ⁽¹⁾.

Além das complicações obstétricas imediatas, evidências recentes mostram que a exposição intrauterina à hiperglicemia pode induzir alterações biológicas persistentes, modificando o desenvolvimento fetal e aumentando a suscetibilidade da prole a doenças metabólicas. Esse conceito fundamenta-se na hipótese das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD), segundo a qual estímulos ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento exercem influência duradoura sobre a estrutura e a função de órgãos e sistemas ^(2,3).

Entre os mecanismos propostos, destacam-se as modificações epigenéticas, metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, capazes de modular a expressão gênica sem alterar sua sequência. Identificadas na placenta, no sangue do cordão umbilical e em tecidos fetais, associam-se a resistência à insulina, obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares na descendência ^(4,5).

Avanços na metabolômica ampliaram a compreensão das alterações metabólicas maternas e fetais associadas

ao DMG, permitindo identificar biomarcadores precoces e vias envolvidas na programação intrauterina. A integração entre epigenética e metabolômica é promissora para elucidar mecanismos fisiopatológicos e subsidiar prevenção, diagnóstico precoce e medicina de precisão ^(6,7).

Diante desse cenário, esta revisão tem como objetivo sintetizar as evidências científicas acerca do papel dos mecanismos epigenéticos na programação fetal induzida pelo diabetes mellitus gestacional, destacando sua interação com as alterações metabolômicas e as repercussões metabólicas em longo prazo para a prole.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura, desenvolvida para sintetizar e discutir criticamente as evidências sobre o papel dos mecanismos epigenéticos na programação fetal induzida pelo DMG e sua interação com alterações metabolômicas e repercussões tardias para a prole.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, por serem reconhecidas pela abrangência e qualidade da indexação de estudos biomédicos. Complementarmente, foram consultadas diretrizes internacionais e documentos de sociedades científicas, incluindo a *American Diabetes Association* (ADA) e a *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), quando pertinentes ao tema.

Utilizaram-se descritores controlados (Medical Subject Headings, MeSH) e termos livres, combinados por operadores booleanos, incluindo: *Gestational Diabetes Mellitus*, *Epigenetics*, *DNA*

Methylation, *Histone Modification*, *MicroRNA*, *Non-coding RNA*, *Placenta*, *Metabolomics*, *Fetal Programming*, *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD), *Offspring* e *Cardiometabolic Disease*. As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados.

Foram considerados estudos publicados entre janeiro de 2016 e junho de 2026, em inglês, português e espanhol, incluindo artigos originais, estudos observacionais, ensaios clínicos, experimentais, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas relevantes sobre mecanismos epigenéticos, alterações metabolômicas, programação fetal ou desfechos metabólicos relacionados ao DMG, além de artigos clássicos fundamentais para o conceito DOHaD. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem texto completo, resumos de congressos, cartas ao editor, editoriais e trabalhos sem relação direta com o objetivo desta revisão.

Os estudos selecionados foram analisados qualitativamente e organizados em eixos temáticos: fisiopatologia do DMG; fundamentos da programação fetal; mecanismos epigenéticos (metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes); alterações metabolômicas maternas, placentárias e fetais; repercussões metabólicas tardias para a prole; e perspectivas envolvendo abordagens multiômicas e medicina de precisão. A síntese priorizou os achados mais consistentes e atuais, destacando convergências, divergências, limitações metodológicas e lacunas do conhecimento.

Por se tratar de uma revisão da literatura baseada em dados secundários já publicados, sem contato direto com seres humanos ou animais, o estudo não

exigiu submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Fisiopatologia do Diabetes Mellitus Gestacional

O DMG caracteriza-se por um estado de intolerância à glicose diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, resultante da incapacidade das células β pancreáticas em compensar o aumento fisiológico da resistência à insulina induzido pela gravidez ⁽¹⁾. Durante a gestação normal, hormônios placentários, como o lactogênio placentário humano, o hormônio do crescimento placentário, a progesterona, o estrogênio e o cortisol, promovem um estado progressivo de resistência insulínica, especialmente no segundo e terceiro trimestres, garantindo maior disponibilidade de glicose para o crescimento fetal. No entanto, quando a adaptação pancreática é insuficiente, instala-se hiperglicemia materna persistente, condição que caracteriza o DMG ⁽⁸⁾.

A fisiopatologia do DMG é multifatorial e envolve a interação entre predisposição genética, obesidade, inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações na secreção de adipocinas e citocinas inflamatórias ^(9,10). Mulheres com DMG frequentemente apresentam aumento das concentrações circulantes de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), associados à redução da sinalização da insulina nos tecidos periféricos. Simultaneamente, observa-se diminuição da adiponectina e aumento da leptina, contribuindo para o agravamento da resistência insulínica e da disfunção metabólica ⁽⁹⁾.

A placenta desempenha papel central nesse processo, atuando como órgão de troca materno-fetal e como órgão endócrino e imunometabólico. Em gestações com DMG, alterações na

expressão de transportadores de glicose (GLUT1), aminoácidos e lipídios, somadas a estresse oxidativo, inflamação e disfunção vascular placentária, favorecem maior transferência de nutrientes ao conceito, contribuindo para hiperinsulinismo fetal, macrosomia e alterações precoces do metabolismo energético ^(4,11).

Mecanismos Epigenéticos Envolvidos na Programação Fetal

A epigenética compreende alterações potencialmente reversíveis, e por vezes mitoticamente estáveis, na regulação da expressão gênica sem modificação da sequência do DNA. Durante o desenvolvimento fetal, esses mecanismos participam da diferenciação celular e da organogênese, num período de elevada plasticidade biológica e susceptibilidade ambiental, no qual a hiperglicemia materna do DMG pode alterar programas regulatórios importantes para a saúde futura da prole ^(2,3).

Essa relação é sustentada pelo conceito DOHaD, segundo o qual condições ambientais em períodos críticos do desenvolvimento podem induzir adaptações estruturais, fisiológicas e moleculares persistentes. No DMG, o ambiente intrauterino, hiperglicemia, hiperinsulinemia fetal, inflamação, estresse oxidativo e maior oferta de substratos energéticos, pode modificar a regulação gênica durante a formação dos órgãos. Embora inicialmente adaptativas, essas respostas podem aumentar a susceptibilidade a obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e alterações cardiovasculares, sobretudo quando o ambiente pós-natal potencializa o risco já estabelecido ^(2,3,4).

Os principais mecanismos epigenéticos relacionados à programação fetal incluem a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais de histonas e a regulação da expressão gênica por RNAs não codificantes, especialmente microRNAs (miRNAs) e RNAs longos não codificantes (*long non-coding*

RNAs, *lncRNAs*). Esses processos atuam de forma interdependente e dinâmica, convertendo sinais metabólicos e ambientais em alterações da atividade gênica relacionadas ao crescimento fetal, à angiogênese, à resposta inflamatória, à função mitocondrial e à sensibilidade à insulina ^(4,5).

A metilação do DNA é o mecanismo mais investigado no DMG. Envolve a adição de grupos metil à posição 5 da citosina, predominantemente em dinucleotídeos CpG, podendo alterar a acessibilidade da cromatina e a atividade transcricional; seu efeito depende da localização genômica, do tipo celular e do contexto regulatório. Estudos em placenta, sangue do cordão umbilical e outros tecidos fetais demonstraram alterações em regiões associadas à homeostase glicêmica, à diferenciação adipocitária, à sinalização da insulina, à inflamação e ao desenvolvimento cardiovascular ^(12,13,4).

Entre os genes descritos encontram-se *LEP*, *ADIPOQ*, *IGF2*, *H19*, *PPARGC1A* e *MEST*, envolvidos no crescimento fetal, no metabolismo energético, na adipogênese e na regulação da sensibilidade à insulina. A expressão alterada desses genes pode contribuir para um fenótipo metabólico mais suscetível ao acúmulo de adiposidade, à resistência à insulina e ao diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, essas associações não demonstram, isoladamente, causalidade, permanência ao longo da vida ou transmissão entre gerações, pois os padrões de metilação também são influenciados pelo tecido analisado, pela composição celular, pela obesidade materna, pelo tratamento do DMG e pelas exposições pós-natais ^(12,13,4).

As modificações pós-traducionais de histonas, acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação, também podem participar da programação fetal, alterando a organização da cromatina e a acessibilidade do DNA aos fatores de transcrição. Em modelos experimentais de DMG, a hiperglicemia, o estresse

oxidativo e a lipotoxicidade modificam enzimas reguladoras da cromatina, afetando genes do metabolismo lipídico, da inflamação, da sinalização da insulina e da função mitocondrial, o que dá plausibilidade biológica à persistência de fenótipos metabólicos, embora a evidência em humanos ainda seja limitada⁽⁵⁾.

Os RNAs não codificantes constituem outra dimensão importante da regulação epigenética no DMG. Os miRNAs regulam simultaneamente múltiplos RNAs mensageiros, interferindo em proliferação, diferenciação celular, apoptose, angiogênese e metabolismo energético. Alterações placentárias de miR-21, miR-29, miR-132, miR-222, miR-330 e miR-518d associam-se a resistência à insulina, inflamação, disfunção endotelial e transporte placentário de nutrientes, mas sua aplicação clínica ainda é limitada pela heterogeneidade das plataformas e métodos utilizados^(14,5).

Os lncRNAs também regulam a expressão gênica ao interagir com fatores de transcrição, proteínas modificadoras da cromatina e RNA mensageiro. Estudos identificaram expressão diferencial de lncRNAs em placentas de gestantes com DMG, sugerindo papel na proliferação e invasão trofoblástica, na angiogênese, na resposta inflamatória e na adaptação metabólica fetal, embora seus mecanismos funcionais permaneçam parcialmente esclarecidos e pouco replicados entre populações^(15,16).

A placenta ocupa posição central nessa interface entre exposição materna e programação fetal, atuando como sistema endócrino, imunológico e metabólico responsivo às condições maternas. Alterações epigenéticas placentárias podem modificar a expressão de transportadores de glicose, aminoácidos e lipídios, além da produção de citocinas, hormônios e fatores angiogênicos, alterando a disponibilidade de substratos para o feto e a maturação de tecidos metabolicamente ativos^(5,17).

A placenta também libera exossomos e outras vesículas extracelulares contendo proteínas, lipídios, miRNAs e RNAs não codificantes. Em gestações com DMG, alterações na concentração e composição dessas vesículas podem modificar a comunicação materno-fetal e vias de sinalização da insulina, inflamação, função endotelial e metabolismo energético, embora não esteja estabelecido se exercem papel causal ou funcionam apenas como marcadores da disfunção placentária^(5,17).

À luz do modelo DOHaD, os mecanismos epigenéticos podem ser vistos como memória molecular das exposições durante o desenvolvimento, mas não como destino biológico imutável, já que o epigenoma permanece sensível à alimentação, ao crescimento e a outras condições ambientais após o nascimento. As marcas associadas ao DMG representam, portanto, elementos de suscetibilidade que interagem com a predisposição genética e com exposições pós-natais^(2,3,4).

Os mecanismos epigenéticos não atuam isoladamente: a interação entre predisposição genética, estado nutricional materno, inflamação, microbioma intestinal e alterações metabólicas produz uma rede regulatória complexa, responsável pela heterogeneidade dos fenótipos associados ao DMG. Essa perspectiva fundamenta o emprego de abordagens multiômicas, que integram dados genômicos, epigenômicos, transcriptômicos, proteômicos e metabolômicos para identificar vias biológicas e biomarcadores preditivos^(6,7).

Repercussões Metabólicas de Longo Prazo na Prole

As evidências epidemiológicas atuais indicam que filhos de mulheres com DMG têm maior probabilidade de desenvolver alterações metabólicas ao longo da vida, com aumento da adiposidade corporal, obesidade central, resistência à insulina, intolerância à glicose e maior suscetibilidade ao diabetes tipo

2. Essas associações tendem a diminuir após ajuste para índice de massa corporal materno, ganho de peso gestacional, predisposição genética e ambiente familiar, indicando que a exposição intrauterina integra uma rede multifatorial de risco cardiometabólico^(18,19).

A obesidade infantil é o desfecho tardio mais frequentemente relacionado à exposição ao DMG. Estudos longitudinais mostram que a descendência exposta apresenta maior índice de massa corporal, percentual de gordura e adiposidade abdominal do que filhos de mães normoglicêmicas, associação que se torna mais evidente na infância tardia e na puberdade^(18,20).

Essa relação também é modulada por fatores pós-natais. Em coorte prospectiva recente, maior gravidade do DMG associou-se a maior risco de obesidade na pré-adolescência, mas a alimentação no primeiro ano de vida modificou essa associação, sugerindo que o risco metabólico não é necessariamente irreversível e pode ser atenuado por práticas alimentares e estilo de vida na infância⁽²¹⁾.

Além da adiposidade, filhos expostos ao DMG podem apresentar menor sensibilidade à insulina e alterações precoces da homeostase glicêmica, muitas vezes subclínicas até a puberdade. A combinação de resistência à insulina, ganho excessivo de peso e capacidade limitada de compensação das células β pancreáticas pode favorecer a progressão para intolerância à glicose e diabetes tipo 2 em indivíduos suscetíveis^(20,19).

Os componentes da síndrome metabólica também têm sido investigados: além da adiposidade abdominal e das alterações glicêmicas, alguns estudos descrevem maior frequência de pressão arterial elevada e perfis lipídicos desfavoráveis, com resultados menos consistentes que os de obesidade e resistência à insulina, possivelmente por diferenças nos critérios diagnósticos e no tempo de acompanhamento⁽¹⁹⁾.

As repercussões cardiovasculares de longo prazo permanecem incertas: estudos observacionais identificaram alterações subclínicas da função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial e estrutura cardíaca em expostos ao diabetes materno, mas com amostras pequenas e seguimento insuficiente para avaliar eventos clínicos, o que impede estimar com precisão a contribuição independente do DMG para doença cardiovascular na vida adulta ^(22,19).

Outro desfecho emergente é a doença hepática esteatótica: revisão sistemática e metanálise de 2024 identificou maior risco de esteatose hepática entre descendentes de gestações com DMG, mas com número limitado de estudos e heterogeneidade metodológica, sendo a associação ainda preliminar ⁽²³⁾.

A análise dos efeitos tardios também deve considerar o tratamento do DMG: embora reduza complicações obstétricas e neonatais, não está estabelecido se o controle glicêmico materno normaliza o risco metabólico da descendência, e estudos com insulina e metformina mostram resultados heterogêneos quanto a crescimento e adiposidade ^(24,25).

Essas incertezas decorrem de limitações metodológicas: a maioria das evidências provém de estudos observacionais, sujeitos a confusão residual por obesidade materna, alimentação familiar, nível socioeconômico e predisposição genética, além de diferenças nos critérios diagnósticos e no tempo de acompanhamento, que reduzem a comparabilidade e dificultam inferências causais ^(18,19).

DISCUSSÃO

Em conjunto, os achados revisados sustentam a plausibilidade biológica do modelo DOHaD como referencial para compreender as repercussões metabólicas do DMG, evidenciando que alterações epigenéticas, metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não

codificantes, convergem para modular vias relacionadas à homeostase glicêmica, à adipogênese e à função vascular ⁽²⁻⁵⁾.

Contudo, a maior parte dessas evidências é associativa e observacional, não permitindo estabelecer causalidade entre marcas epigenéticas específicas e desfechos metabólicos. A heterogeneidade entre tecidos, plataformas e métodos de normalização dificulta a replicação dos achados e limita sua aplicação como biomarcadores clínicos ^(12-14,16).

No que se refere às repercussões clínicas, a associação entre exposição ao DMG e obesidade infantil, resistência à insulina e intolerância à glicose mostrou-se relativamente consistente entre os estudos, enquanto os desfechos cardiovasculares e hepáticos permanecem menos estabelecidos, sustentados por amostras menores e seguimento mais curto ^(19,22,23). Além disso, a magnitude das associações tende a diminuir após ajuste para fatores maternos e pós-natais, como índice de massa corporal, alimentação infantil e nível socioeconômico, reforçando que a programação fetal interage com, e não substitui, determinantes ambientais e comportamentais do risco metabólico ^(18,21).

Chama atenção, ainda, a incerteza quanto ao impacto do tratamento do DMG sobre o risco metabólico da prole: embora o controle glicêmico materno reduza desfechos obstétricos adversos, não há evidências suficientes de que normalize completamente a programação fetal, o que reforça a necessidade de seguimento pós-natal da descendência independentemente do tratamento instituído durante a gestação ^(24,25).

Diante desse cenário, a integração de dados epigenéticos, metabólicos e clínicos por meio de abordagens multiômicas surge como estratégia promissora para identificar biomarcadores precoces e subfenótipos de risco, mas sua tradução para a prática clínica depende da padronização metodológica entre plataformas e da validação externa em

coortes prospectivas de maior duração e diversidade populacional ^(6,7).

CONCLUSÃO

O diabetes mellitus gestacional transcende as complicações obstétricas imediatas, configurando-se como condição capaz de promover alterações biológicas persistentes com repercussões intergeracionais. As evidências revisadas demonstram que a exposição fetal à hiperglicemia desencadeia interação complexa entre mecanismos epigenéticos e alterações metabólicas, resultando em modificações duradouras na expressão gênica, no metabolismo energético e na função de múltiplos órgãos, o que explica, ao menos em parte, o aumento do risco de obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares na prole.

A integração entre epigenética e metabólica, no contexto das abordagens multiômicas, representa um avanço significativo para a compreensão da heterogeneidade do diabetes mellitus gestacional e de seus mecanismos fisiopatológicos. Além de ampliar o conhecimento sobre a origem das doenças cardiometabólicas, essas ferramentas oferecem perspectivas promissoras para a identificação precoce de biomarcadores, estratificação de risco e desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas individualizadas, alinhadas aos princípios da medicina de precisão.

A tradução desses avanços para a prática clínica ainda enfrenta desafios, como a padronização metodológica, a validação externa dos biomarcadores e estudos longitudinais que esclareçam a interação entre fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e pós-natais. Pesquisas futuras que integrem dados clínicos e multiômicos em diferentes populações serão essenciais para consolidar essas abordagens no cuidado materno-fetal e reduzir a carga das doenças metabólicas na prole.

Referências

1. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165-72.
2. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(6 Suppl):588S-95S.
3. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004;305(5691):1733-6.
4. Higa R, Leonardi ML, Jawerbaum A. Intrauterine programming of cardiovascular diseases in maternal diabetes. *Front Physiol*. 2021;12:760251.
5. Pal S, Firdous SM, Obi EA. Genetic and epigenetic insights into gestational diabetes mellitus: implications for early diagnosis and management. *Precis Nutr Endocr Health*. 2026;1:27.
6. Kinouchi K, Itoh H. Endocrinology in maternal-fetal synchronization and developmental origins of susceptibility to metabolic diseases. *Endocr J*. 2026;73(3):367-73.
7. Matera M, Biagioli V, Cavecchia I, Illiceto MT, Pennazzi L, Morandin M, et al. Maternal microbiome in fetal programming: a One Health perspective on translational implications for early-life health. *Microorganisms*. 2026;14(6):1214.
8. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342.
9. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):743-54.
10. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):S112-9.
11. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-94.
12. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev*. 2013;71(Suppl 1):S88-94.
13. Finer S, Mathews C, Lowe R, Smart M, Hillman S, Foo L, et al. Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genet*. 2015;24(11):3021-9.
14. Trejo-Gonzalez NL, Palomar-Morales M, Baiza-Gutman LA, Diaz-Rosas G, Ortega-Camarillo C, Contreras-Ramos A. Circulating microRNAs associated with changes in the placenta and their possible role in the fetus during gestational diabetes mellitus: a review. *Metabolites*. 2025;15(6):367.
15. Fan Y, Chen X, Yang S, Tu H, Zhang Y, Wang M, et al. The value of lncRNAs as a biomarker for the diagnosis of gestational diabetes: a meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2025;57(1):67-74.
16. Kouchaki R, Dermani FK, Datta I, Moghbelinejad S, Gheibi N, Movahed F, et al. Roles of long non-coding RNAs in gestational diabetes mellitus: mechanisms and biomarker potential. *Clin Transl Discov*. 2026;6(3):e70134.
17. Zhou J, Wang D, Yu M, Zhai X, Song Y, Liu J, et al. The role of exosomes in offspring metabolic programming in gestational diabetes: mechanisms and potential applications. *Int J Biol Sci*. 2026;22(8):4116.
18. Meek CL. An unwelcome inheritance: childhood obesity after diabetes in pregnancy. *Diabetologia*. 2023;66(11):1961-70.
19. Juan J, Tian Z, Lu Y, Shou C, Yang H. Long-term maternal and offspring adverse effects of gestational diabetes mellitus. *Matern Fetal Med*. 2023;10:1097.
20. Seneviratne SN, Rajindrajith S. Fetal programming of obesity and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2022;13(7):482-97.
21. Sun B, Lo JC, Greenspan LC, King AS, Davis JN, Faith MS, et al. Fetal exposure to gestational diabetes severity and postnatal infant feeding in the first year of life associated with preadolescent obesity: a prospective cohort. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33(5):996-1010.
22. Senesi P, Luzi L, Sonaglioni A, Alberti F, Cipponeri E, Ferrulli A. Gestational diabetes as an inter-generational cardiometabolic risk factor: spotlight on emerging exerkines. *Cardiovasc Diabetol*. 2026.
23. Foo RX, Ma JJ, Du R, Goh GBB, Chong YS, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus and development of inter-generational non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) after delivery: a systematic review and meta-analysis. *Eclinical-Medicine*. 2024;72:102625.
24. Dunne F, Newman C, Alvarez-Iglesias A, Ferguson J, Smyth A, Browne M, et al. Early metformin in gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(16):1547-56.
25. Sun L, Du P, Xi Z. Comparison of pregnancy outcomes and physical conditions of infants in patients with gestational diabetes mellitus treated with metformin and insulin: a meta-analysis study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2026;26(1):172.