

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

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

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

Estudiante de Medicina en la Facultad de Minas (FAMINAS-BH)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8338-8046>

Kethilyn Aparecida Ricardo

Estudiante de Medicina en las Facultades Pequeno Príncipe
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0940-7842>

Lara Crystina da Silva Rabelo

Estudiante de Fisioterapia en la Facultad Anhanguera
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5805-3088>

Nayara de Assis Furtado da Silva

Estudiante de Medicina en la Universidad Católica de Pernambuco
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2664-4965>

Giovanna do Valle Oliveira

Estudiante de Medicina en la Universidad Luterana de Brasil (ULBRA) – Canoas
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3705-7258>

Larissa Lima Fernandes de Miranda

Estudiante de Medicina en la Universidad Católica de Brasília
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0349-5250>

Pedro Henrique Teixeira Marques dos Santos

Estudiante de Medicina en la Pontificia Universidad Católica de Campinas (PUC-Campinas)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8925-3926>

Evelynn Dalila do Nascimento Melo

Máster por la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-1171>

Recibido en: 11/08/2026

Aprobado en: 14/09/2026

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones metabólicas más frecuentes del embarazo, que se caracteriza por una intolerancia a la glucosa diagnosticada por primera vez durante la gestación. Su incidencia ha aumentado a nivel mundial, impulsada por la obesidad, la edad materna avanzada y otros factores de riesgo metabólicos, lo que la convierte en un problema de salud pública debido a sus repercusiones maternas, fetales y neonatales ⁽¹⁾.

Además de las complicaciones obstétricas inmediatas, pruebas recientes muestran que la exposición intrauterina a la hiperglucemia puede provocar alteraciones biológicas persistentes, modificando el desarrollo fetal y aumentando la susceptibilidad de la descendencia a padecer enfermedades metabólicas. Este concepto se basa en la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD), según la cual los estímulos ambientales durante períodos críticos del desarrollo ejercen una influencia duradera sobre la estructura y la función de los órganos y sistemas ^(2,3).

Entre los mecanismos propuestos, destacan las modificaciones epigenéticas, la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los ARN no codificantes, capaces de modular la expresión génica sin alterar su secuencia. Identificadas en la placenta, en la sangre del cordón umbilical y en tejidos fetales, se asocian a la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares en la descendencia ^(4,5).

Los avances en metabolómica han ampliado la comprensión de las alteraciones metabólicas maternas y fetales asociadas a la DMG, lo que ha permitido identificar

biomarcadores precoces y las vías implicadas en la programación intrauterina. La integración entre la epigenética y la metabolómica resulta prometedora para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos y respaldar la prevención, el diagnóstico precoz y la medicina de precisión ^(6,7).

Ante este panorama, esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia científica sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en la programación fetal inducida por la diabetes mellitus gestacional, destacando su interacción con las alteraciones metabólicas y las repercusiones metabólicas a largo plazo para la descendencia.

MÉTODO

Se trata de una revisión integradora de la literatura, desarrollada para sintetizar y analizar críticamente la evidencia sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en la programación fetal inducida por la DMG y su interacción con las alteraciones metabólicas y las repercusiones a largo plazo para la descendencia.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, reconocidas por la amplitud y la calidad de su indexación de estudios biomédicos. De forma complementaria, se consultaron directrices internacionales y documentos de sociedades científicas, entre ellas la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA) y la *Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia* (FIGO), cuando resultaban pertinentes para el tema.

Se utilizaron descriptores controlados (Medical Subject Headings, MeSH) y términos libres, combinados mediante operadores booleanos, entre los que se incluyen: *diabetes mellitus gestacional*, *epigenética*, *metilación del ADN*, *modificación de his-*

tonas, *microARN*, *ARN no codificante*, *placenta*, *metabolómica*, *programación fetal*, *orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad* (DOHaD), *descendencia* y *enfermedad cardiometabólica*. Las estrategias de búsqueda se adaptaron a las características específicas de cada base de datos.

Se tuvieron en cuenta los estudios publicados entre enero de 2016 y junio de 2026, en inglés, portugués y español, incluyendo artículos originales, estudios observacionales, ensayos clínicos, estudios experimentales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas relevantes sobre mecanismos epigenéticos, alteraciones metabólicas, programación fetal o resultados metabólicos relacionados con la DMG, además de artículos clásicos fundamentales para el concepto DOHaD. Se excluyeron los estudios duplicados, las publicaciones sin texto completo, los resúmenes de congresos, las cartas al editor, los editoriales y los trabajos sin relación directa con el objetivo de esta revisión.

Los estudios seleccionados se analizaron cualitativamente y se organizaron en ejes temáticos: fisiopatología de la DMG; fundamentos de la programación fetal; mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes); alteraciones metabólicas maternas, placentarias y fetales; repercusiones metabólicas tardías en la descendencia; y perspectivas relacionadas con enfoques multiómicos y la medicina de precisión. La síntesis ha dado prioridad a los hallazgos más consistentes y actuales, destacando las convergencias, las divergencias, las limitaciones metodológicas y las lagunas de conocimiento.

Al tratarse de una revisión bibliográfica basada en datos secundarios ya publicados, sin contacto directo con seres humanos ni animales, el estudio no requirió su presentación ante un Comité de Ética en

Investigación.

RESULTADOS

Fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional

La DMG se caracteriza por un estado de intolerancia a la glucosa diagnosticado por primera vez durante el embarazo, como resultado de la incapacidad de las células β pancreáticas para compensar el aumento fisiológico de la resistencia a la insulina inducido por la gestación ⁽¹⁾. Durante un embarazo normal, las hormonas placentarias, como la lactógena placentaria humana, la hormona del crecimiento placentaria, la progesterona, el estrógeno y el cortisol, favorecen un estado progresivo de resistencia a la insulina, especialmente en el segundo y tercer trimestre, lo que garantiza una mayor disponibilidad de glucosa para el crecimiento fetal. Sin embargo, cuando la adaptación pancreática es insuficiente, se instala una hiperglucemia materna persistente, afección que caracteriza a la DMG ⁽⁸⁾.

La fisiopatología de la DMG es multifactorial e implica la interacción entre la predisposición genética, la obesidad, la inflamación crónica de bajo grado, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y las alteraciones en la secreción de adipocinas y citocinas inflamatorias ^(9,10). Las mujeres con DMG suelen presentar un aumento de las concentraciones circulantes de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR), asociadas a una reducción de la señalización de la insulina en los tejidos periféricos. Al mismo tiempo, se observa una disminución de la adiponectina y un aumento de la leptina, lo que contribuye al agravamiento de la resistencia a la insulina y de la disfunción metabólica ⁽⁹⁾.

La placenta desempeña un papel fundamental en este proceso, actuando como órgano de intercambio materno-fetal y como órgano endocrino e inmunometabólico. En los embarazos con DMG, las alteraciones en la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT1), aminoácidos

y lípidos, sumadas al estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción vascular placentaria, favorecen una mayor transferencia de nutrientes al feto, lo que contribuye al hiperinsulinismo fetal, la macrosomía y las alteraciones precoces del metabolismo energético ^(4,11).

Mecanismos epigenéticos implicados en la programación fetal

La epigenética abarca alteraciones potencialmente reversibles, y en ocasiones mitóticamente estables, en la regulación de la expresión génica sin modificación de la secuencia del ADN. Durante el desarrollo fetal, estos mecanismos participan en la diferenciación celular y la organogénesis, en un periodo de elevada plasticidad biológica y susceptibilidad ambiental, en el que la hiperglucemia materna de la DMG puede alterar programas reguladores importantes para la salud futura de la descendencia ^(2,3).

Esta relación se sustenta en el concepto DOHaD, según el cual las condiciones ambientales en periodos críticos del desarrollo pueden inducir adaptaciones estructurales, fisiológicas y moleculares persistentes. En la DMG, el entorno intrauterino —hiperglucemia, hiperinsulinemia fetal, inflamación, estrés oxidativo y mayor oferta de sustratos energéticos— puede modificar la regulación génica durante la formación de los órganos. Aunque inicialmente son adaptativas, estas respuestas pueden aumentar la susceptibilidad a la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y las alteraciones cardiovasculares, sobre todo cuando el entorno posnatal potencia el riesgo ya establecido ^(2,3,4).

Los principales mecanismos epigenéticos relacionados con la programación fetal incluyen la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y la regulación de la expresión génica por ARN no codificantes, especialmente los microARN (miARN) y los ARN largos no codificantes (ARN largos no codificantes, lncARN). Estos procesos actúan de forma interdependiente y dinámica, convirtiendo las señales metabólicas y ambientales en alteraciones de la actividad génica relacio-

nadas con el crecimiento fetal, la angiogénesis, la respuesta inflamatoria, la función mitocondrial y la sensibilidad a la insulina ^(4,5).

La metilación del ADN es el mecanismo más investigado en la DMG. Implica la adición de grupos metilo a la posición 5 de la citosina, predominantemente en dinucleótidos CpG, lo que puede alterar la accesibilidad de la cromatina y la actividad transcripcional; su efecto depende de la localización genómica, del tipo celular y del contexto regulador. Estudios realizados en la placenta, la sangre del cordón umbilical y otros tejidos fetales han demostrado alteraciones en regiones asociadas a la homeostasis glucémica, la diferenciación adipocitaria, la señalización de la insulina, la inflamación y el desarrollo cardiovascular ^(12,13,4).

Entre los genes descritos se encuentran *LEP*, *ADIPOQ*, *IGF2*, *H19*, *PPARGC1A* y *MEST*, implicados en el crecimiento fetal, el metabolismo energético, la adipogénesis y la regulación de la sensibilidad a la insulina. La expresión alterada de estos genes puede contribuir a un fenotipo metabólico más susceptible a la acumulación de grasa, a la resistencia a la insulina y a la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, estas asociaciones no demuestran, por sí solas, causalidad, permanencia a lo largo de la vida ni transmisión intergeneracional, ya que los patrones de metilación también se ven influidos por el tejido analizado, la composición celular, la obesidad materna, el tratamiento de la DMG y las exposiciones posnatales ^(12,13,4).

Las modificaciones postraduccionales de las histonas —acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación— también pueden intervenir en la programación fetal, alterando la organización de la cromatina y la accesibilidad del ADN a los factores de transcripción. En modelos experimentales de DMG, la hiperglucemia, el estrés oxidativo y la lipotoxicidad modifican las enzimas reguladoras de la cromatina, afectando a genes relacionados con el metabolismo lipídico, la inflamación, la señalización de la insulina y la función

mitocondrial, lo que confiere plausibilidad biológica a la persistencia de fenotipos metabólicos, aunque la evidencia en humanos sigue siendo limitada⁽⁵⁾.

Los ARN no codificantes constituyen otra dimensión importante de la regulación epigenética en el DMG. Los miARN regulan simultáneamente múltiples ARN mensajeros, interfiriendo en la proliferación, la diferenciación celular, la apoptosis, la angiogénesis y el metabolismo energético. Las alteraciones placentarias de miR-21, miR-29, miR-132, miR-222, miR-330 y miR-518d se asocian con la resistencia a la insulina, la inflamación, la disfunción endotelial y el transporte placentario de nutrientes, pero su aplicación clínica sigue estando limitada por la heterogeneidad de las plataformas y los métodos utilizados^(14,5).

Los lncARN también regulan la expresión génica al interactuar con factores de transcripción, proteínas modificadoras de la cromatina y ARN mensajero. Algunos estudios han identificado una expresión diferencial de los lncARN en las placetas de mujeres embarazadas con DMG, lo que sugiere un papel en la proliferación y la invasión trofoblástica, en la angiogénesis, en la respuesta inflamatoria y en la adaptación metabólica fetal, aunque sus mecanismos funcionales siguen sin estar del todo claros y se han replicado en pocas poblaciones^(15,16).

La placenta ocupa un lugar central en esta interfaz entre la exposición materna y la programación fetal, actuando como un sistema endocrino, inmunológico y metabólico que responde a las condiciones maternas. Las alteraciones epigenéticas placentarias pueden modificar la expresión de transportadores de glucosa, aminoácidos y lípidos, así como la producción de citocinas, hormonas y factores angiogénicos, lo que altera la disponibilidad de sustratos para el feto y la maduración de los tejidos metabólicamente activos^(5,17).

La placenta también libera exosomas y otras vesículas extracelulares que contienen proteínas, lípidos, miARN y ARN no codificantes. En los embarazos con DMG,

las alteraciones en la concentración y la composición de estas vesículas pueden modificar la comunicación materno-fetal y las vías de señalización de la insulina, la inflamación, la función endotelial y el metabolismo energético, aunque no se ha establecido si desempeñan un papel causal o si solo actúan como marcadores de la disfunción placentaria^(5,17).

A la luz del modelo DOHaD, los mecanismos epigenéticos pueden considerarse como una memoria molecular de las exposiciones durante el desarrollo, pero no como un destino biológico inmutable, ya que el epigenoma sigue siendo sensible a la alimentación, al crecimiento y a otras condiciones ambientales tras el nacimiento. Las marcas asociadas a la DMG representan, por lo tanto, elementos de susceptibilidad que interactúan con la predisposición genética y con las exposiciones posnatales^(2,3,4).

Los mecanismos epigenéticos no actúan de forma aislada: la interacción entre la predisposición genética, el estado nutricional materno, la inflamación, el microbioma intestinal y las alteraciones metabólicas da lugar a una compleja red reguladora, responsable de la heterogeneidad de los fenotipos asociados a la DMG. Esta perspectiva sustenta el uso de enfoques multiómicos, que integran datos genómicos, epigenómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabólicos para identificar vías biológicas y biomarcadores predictivos^(6,7).

Repercusiones metabólicas a largo plazo en la descendencia

Las pruebas epidemiológicas actuales indican que los hijos de mujeres con DMG tienen una mayor probabilidad de desarrollar alteraciones metabólicas a lo largo de su vida, con un aumento de la adiposidad corporal, obesidad central, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y una mayor susceptibilidad a la diabetes tipo 2. Estas asociaciones tienden a disminuir tras ajustar los datos por el índice de masa corporal materno, el aumento de peso durante el embarazo, la predisposición genética y

el entorno familiar, lo que indica que la exposición intrauterina forma parte de una red multifactorial de riesgo cardiometabólico^(18,19).

La obesidad infantil es el resultado tardío más frecuentemente relacionado con la exposición al DMG. Los estudios longitudinales muestran que los hijos expuestos presentan un mayor índice de masa corporal, porcentaje de grasa y adiposidad abdominal que los hijos de madres normoglucémicas, asociación que se hace más evidente en la infancia tardía y en la pubertad^(18,20).

Esta relación también está modulada por factores posnatales. En una cohorte prospectiva reciente, una mayor gravedad de la DMG se asoció a un mayor riesgo de obesidad en la preadolescencia, pero la alimentación durante el primer año de vida modificó esta asociación, lo que sugiere que el riesgo metabólico no es necesariamente irreversible y puede atenuarse mediante prácticas alimentarias y un estilo de vida adecuados durante la infancia⁽²¹⁾.

Además de la adiposidad, los hijos expuestos al DMG pueden presentar una menor sensibilidad a la insulina y alteraciones precoces de la homeostasis glucémica, a menudo subclínicas hasta la pubertad. La combinación de resistencia a la insulina, aumento excesivo de peso y capacidad limitada de compensación de las células β pancreáticas puede favorecer la progresión hacia la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 en individuos susceptibles^(20,19).

También se han investigado los componentes del síndrome metabólico: además de la adiposidad abdominal y las alteraciones glucémicas, algunos estudios describen una mayor frecuencia de hipertensión arterial y perfiles lipídicos desfavorables, con resultados menos consistentes que los de la obesidad y la resistencia a la insulina, posiblemente debido a diferencias en los criterios diagnósticos y en el tiempo de seguimiento⁽¹⁹⁾.

Las repercusiones cardiovasculares a largo plazo siguen siendo inciertas: los estudios observacionales han identificado alteraciones subclínicas de la función

endotelial, la rigidez arterial, la presión arterial y la estructura cardíaca en personas expuestas a la diabetes materna, pero con muestras pequeñas y un seguimiento insuficiente para evaluar los eventos clínicos, lo que impide estimar con precisión la contribución independiente de la DMG a la enfermedad cardiovascular en la edad adulta ^(22,19).

Otro resultado emergente es la enfermedad hepática esteatótica: una revisión sistemática y un metaanálisis de 2024 identificaron un mayor riesgo de esteatosis hepática entre los descendientes de embarazos con DMG, pero con un número limitado de estudios y heterogeneidad metodológica, por lo que la asociación sigue siendo preliminar ⁽²³⁾.

El análisis de los efectos tardíos también debe tener en cuenta el tratamiento de la DMG: aunque reduce las complicaciones obstétricas y neonatales, no está claro si el control glucémico materno normaliza el riesgo metabólico de la descendencia, y los estudios con insulina y metformina muestran resultados heterogéneos en cuanto al crecimiento y la adiposidad ^(24,25).

Estas incertidumbres se deben a limitaciones metodológicas: la mayor parte de la evidencia procede de estudios observacionales, sujetos a confusión residual por la obesidad materna, la alimentación familiar, el nivel socioeconómico y la predisposición genética, además de diferencias en los criterios diagnósticos y en el tiempo de seguimiento, lo que reduce la comparabilidad y dificulta las inferencias causales ^(18,19).

DISCUSIÓN

En conjunto, los hallazgos revisados respaldan la plausibilidad biológica del modelo DOHaD como marco de referencia para comprender las repercusiones metabólicas de la DMG, poniendo de manifiesto que las alteraciones epigenéticas —metilación del ADN, modificaciones de las histonas y ARN no codificantes— convergen para modular vías relacionadas con la homeostasis glucémica, la adipogénesis

y la función vascular ⁽²⁻⁵⁾.

Sin embargo, la mayor parte de estas pruebas son de carácter asociativo y observacional, lo que no permite establecer una causalidad entre marcas epigenéticas específicas y los resultados metabólicos. La heterogeneidad entre tejidos, plataformas y métodos de normalización dificulta la replicación de los hallazgos y limita su aplicación como biomarcadores clínicos ^(12-14,16).

En lo que respecta a las repercusiones clínicas, la asociación entre la exposición al DMG y la obesidad infantil, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa se ha mostrado relativamente consistente entre los estudios, mientras que los resultados cardiovasculares y hepáticos siguen estando menos consolidados, debido a que se basan en muestras más reducidas y un seguimiento más breve ^(19,22,23). Además, la magnitud de las asociaciones tiende a disminuir tras ajustar por factores maternos y posnatales, como el índice de masa corporal, la alimentación infantil y el nivel socioeconómico, lo que refuerza la idea de que la programación fetal interactúa con los determinantes ambientales y conductuales del riesgo metabólico, pero no los sustituye ^(18,21).

Llama la atención, asimismo, la incertidumbre sobre el impacto del tratamiento de la DMG en el riesgo metabólico de la descendencia: aunque el control glucémico materno reduce los resultados obstétricos adversos, no hay pruebas suficientes de que normalice completamente la programación fetal, lo que refuerza la necesidad de un seguimiento posnatal de la descendencia, independientemente del tratamiento instaurado durante la gestación ^(24,25).

Ante este panorama, la integración de datos epigenéticos, metabólicos y clínicos mediante enfoques multiómicos se perfila como una estrategia prometedora para identificar biomarcadores precoces y subfenotipos de riesgo, pero su aplicación a la práctica clínica depende de la estandarización metodológica entre plataformas y de la validación externa en cohortes prospectivas de mayor duración y diversidad

poblacional ^(6,7).

CONCLUSIÓN

La diabetes mellitus gestacional va más allá de las complicaciones obstétricas inmediatas, ya que constituye una afección capaz de provocar alteraciones biológicas persistentes con repercusiones intergeneracionales. Las pruebas científicas revisadas demuestran que la exposición fetal a la hiperglucemia desencadena una interacción compleja entre mecanismos epigenéticos y alteraciones metabólicas, lo que da lugar a modificaciones duraderas en la expresión génica, el metabolismo energético y la función de múltiples órganos, lo que explica, al menos en parte, el aumento del riesgo de obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en la descendencia.

La integración entre la epigenética y la metabólica, en el contexto de los enfoques multiómicos, representa un avance significativo para comprender la heterogeneidad de la diabetes mellitus gestacional y sus mecanismos fisiopatológicos. Además de ampliar el conocimiento sobre el origen de las enfermedades cardiometabólicas, estas herramientas ofrecen perspectivas prometedoras para la identificación precoz de biomarcadores, la estratificación del riesgo y el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas individualizadas, en consonancia con los principios de la medicina de precisión.

La aplicación de estos avances a la práctica clínica sigue enfrentándose a retos, como la estandarización metodológica, la validación externa de los biomarcadores y los estudios longitudinales que aclaren la interacción entre factores genéticos, epigenéticos, ambientales y posnatales. Las futuras investigaciones que integren datos clínicos y multiómicos en diferentes poblaciones serán esenciales para consolidar estos enfoques en la atención materno-fetal y reducir la carga de las enfermedades metabólicas en la descendencia.

Referencias

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.