



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

**RELAÇÃO ENTRE DIABETES GESTACIONAL E OCORRÊNCIA
DO AUTISMO**

MILRE OLIVEIRA SILVA

GOIÂNIA – GO

2024

MILRE OLIVEIRA SILVA

RELAÇÃO ENTRE DIABETES GESTACIONAL E OCORRÊNCIA DO AUTISMO

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à
Pontifícia Universidade Católica de Goiás como
requisito para a conclusão do curso de Ciências
Biológicas – Modalidade Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Marques
Cardoso.

GOIÂNIA – GO

2024

RELAÇÃO ENTRE DIABETES GESTACIONAL E OCORRÊNCIA DO AUTISMO

RELATIONSHIP BETWEEN GESTATIONAL DIABETES AND THE OCCURRENCE OF AUTISM

SILVA, Milre Oliveira¹

CARDOSO, Alessandra Marques^{2*}

1. Acadêmica de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil. Contato telefônico: (31) 99653-5120. E-mail: myllreoliveira@outlook.com

2. Biomédica, Mestra e Doutora em Medicina Tropical, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Professora da Faculdade da Polícia Militar, Servidora da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

*Autora correspondente: Dra. Alessandra Marques Cardoso. Endereço: Escola de Ciências Médicas e da Vida, PUC Goiás, Área IV, Avenida Universitária, Nº 1440, Setor Universitário, CEP 74.605-010, Goiânia-GO, Brasil. Contato telefônico: (62) 98469-1569, E-mail: alemarques5@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A origem do transtorno do espectro autista (TEA) é de conhecimento multifatorial, no qual inclui uma associação de fatores de risco principalmente genéticos/epigenéticos e ambientais, estão relacionadas no desenvolvimento de TEA, desse modo a enigmática etiologia do TEA ainda carece de maiores esclarecimentos.

Objetivo: O presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a relação do Diabetes gestacional (DG) e ocorrência do autismo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com base no modelo PRISMA, com seleção de estudos na base de dados PubMed/Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), através de combinações múltiplas por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, (transtorno autístico OR autistic disorder) AND ("Diabetes Gestacional" OR "Diabetes, Gestational"). em espanhol e inglês, no período de 2019 a 2024. **Resultados:** Foram selecionados 10 artigos científicos que atendiam aos critérios de inclusão. **Discussão:** Existe uma íntima relação entre o DG e ocorrência do autismo, uma vez que está nítido que um diabetes gestacional mal controlado podem gerar impactos negativos tanto para o feto como ao recém-nascido, causando inúmeros prejuízos nos envolvidos, no qual os fatores riscos inerentes da DG contribuem para o aumento dos perigos de distúrbios no neurodesenvolvimento da descendência. Além do mais foi relatado previamente um possível marcador para triagem do TEA, porém é um estudo que possui barreiras para uma prática clínica, em razão do coorte ser limitado. Quanto aos possíveis mecanismos fisiopatológicos mencionados anteriormente não estão elucidados, uma vez que é de extrema importância compreendê-lo. **Conclusão:** São necessários pesquisas aprofundadas em busca de um melhor esclarecimento, afim de buscar maneiras de minimizar os prejuízos e para uma melhor qualidade de vida dos pacientes no espectro do transtorno autista.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional; Transtorno autístico; Neurodesenvolvimento.

ABSTRAC

Introduction: The origin of autism spectrum disorder (ASD) is multifactorial, which includes an association of mainly genetic/epigenetic and environmental risk factors, which are related to the development of ASD. Therefore, the enigmatic etiology of ASD

still needs further clarification. **Objective:** The present study aimed to carry out an integrative review of the literature on the relationship between gestational diabetes and the occurrence of autism. **Methods:** This is an integrative literature review based on the PRISMA model, with selection of studies in the PubMed/Medline database and Virtual Health Library (VHL), using Health Sciences Descriptors (DeCS), through combinations multiples using the Boolean operators “AND” and “OR”, (autistic disorder OR autistic disorder), (neurodevelopment OR neurodevelopment) AND ("Gestational Diabetes" OR "Diabetes, Gestational"). in Spanish and English, from 2019 to 2024. **Results:** 10 scientific articles that met the inclusion criteria were selected. **Discussion:** There is a close relationship between GD and the occurrence of autism, since it is clear that poorly controlled gestational diabetes can have negative impacts on both the fetus and the newborn, causing countless losses to those involved, in which the risk factors The inherent characteristics of GD contribute to increasing the dangers of neurodevelopmental disorders in offspring. Furthermore, a possible marker for ASD screening was previously reported, but it is a study that has barriers to clinical practice, due to the limited cohort. The possible pathophysiological mechanisms mentioned above have not been elucidated, as it is extremely important to understand them. **Conclusion:** In-depth research is needed in search of better clarification, in order to find ways to minimize losses and improve the quality of life of patients on the autism spectrum.

Keywords: Gestational Diabetes; Autistic Disorder; neurodevelopment.

Sumário

Introdução.....	7
Metodologia.....	8
Resultados e discussão.....	10
Hipóteses que relacionam o diabetes gestacional à ocorrência do autismo.....	14
Impactos do diabetes gestacional no desenvolvimento fetal.....	15
Desenvolvimento do autismo em recém nascidos e crianças cujas mães tiveram diabetes gestacional.....	16
Considerações finais.....	18
Referências.....	19

Introdução

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é definido com déficits seja na comunicação, interação social, padrões de comportamentos repetitivos, além de atividade de interesses restritos. É notável que no decorrer das últimas décadas a prevalência de TEA tem aumentado consideravelmente, sendo que 1 a cada 54 crianças nos EUA está no espectro do autismo. A origem do TEA é de conhecimento multifatorial, no qual inclui uma associação de fatores de risco principalmente genéticos/epigenéticos e ambientais, estão relacionadas no desenvolvimento de TEA, desse modo a enigmática etiologia do TEA ainda carece de maiores esclarecimentos^{1,2}.

O diabetes gestacional evidencia-se como uma alteração que afeta a secreção e a função da insulina, levando à hiperglicemia. Sendo que a nível global 15% das gestações são complicadas por disfunções como diabetes mellitus gestacional (DMG), diabetes mellitus tipo 1 preexistente (DM1) ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esta condição reflete riscos significativos gerando impactos negativos para a mãe, no desenvolvimento fetal e ao recém-nascido, assim resultando-se um dos desafios que requer maior atenção obstétrica³⁻⁵.

Estudos tem mostrado que a hiperglicemia materna no decorrer da gestação foi correlacionada com riscos maiores de distúrbios na descendência, como o transtorno do espectro do autismo (TEA), além do mais a hiperglicemia pode causar efeitos desfavoráveis no desenvolvimento do feto, como malformações congênitas, macrossomia fetal e mortalidade. Os possíveis mecanismos que correlacionam o diabetes gestacional a ocorrência do autismo ainda é incerta, mas muitos estudos discutiram que o estresse oxidativo, a inflamação intensa e fatores epigenéticos são vistos como possíveis eventos em potencial^{5,7,10}.

Nesse contexto o presente trabalho objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a relação do Diabetes Mellitus Gestacional e ocorrência do autismo.

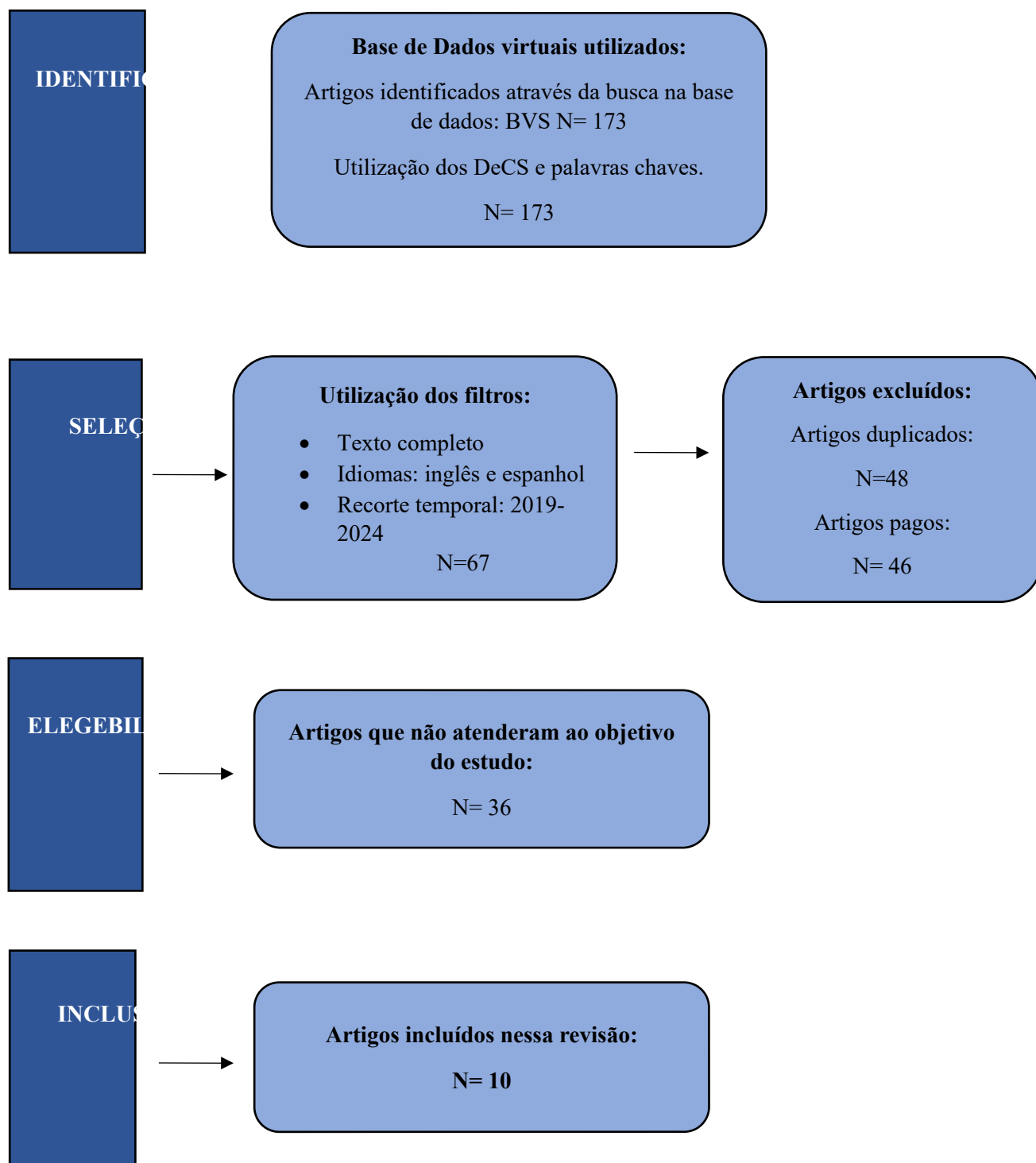
Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com base no modelo PRISMA, com seleção de estudos na base de dados PubMed/Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), através de combinações múltiplas por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, (transtorno autístico OR autistic disorder), (neurodevelopment OR neurodevelopment) AND ("Diabetes Gestacional" OR "Diabetes, Gestational").

Foram adotados como critérios de inclusão: texto completos, nos idiomas inglês e espanhol, no período de 2019 a 2024, artigos de pesquisa, Diabetes Gestacional e Transtorno autístico com o tema principal: A relação do Diabetes Gestacional e o autismo. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos pagos e artigos que não atenderam ao objetivo da pesquisa.

Foram encontrados inicialmente 173 artigos sem filtros, após a aplicação dos filtros esse número de artigo foi limitado a 67 artigos. Em seguida utilizando a aplicação dos critérios de exclusão por artigos duplicados e artigos pagos esse número foi reduzido para 46, após o critério de elegibilidade foram encontrados 36 artigos, no qual não atenderam ao objetivo da pesquisa, após esse estreitamento foram incluídos 10 artigos para a elaboração deste trabalho. A **Figura 1** apresenta detalhadamente a seleção das referências.

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos científicos.



Fonte: Próprios autores

Resultados e discussão

O quadro 1 apresenta os objetivos e os principais achados obtidos durante a revisão da literatura. A apresentação dos estudos encontra-se em ordem crescente da cronologia de publicação nos países: Estados Unidos, Suécia, Inglaterra, Coreia do Sul e Suíça.

Quadro 1. Aspectos gerais dos principais estudos revisados contemplando autores, ano de publicação, local do estudo, objetivos, principais achados

AUTORES/ANO	PAÍS	OBJETIVO DO ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
Wang <i>et al.</i> , 2019 ⁶	EUA	Investigar o efeito potencial do diabetes materno no comportamento semelhante ao autismo na prole.	A exposição transitória à hiperglicemia induz estresse oxidativo persistente e diminuição da superóxido dismutase 2 (SOD2) em experimentos com células <i>in vitro</i> .
Howe <i>et al.</i> , 2020 ⁷	EUA	Analisar a associação entre DMG materno e metilação do DNA do sangue do cordão umbilical no consórcio Pregnancy and Childhood Epigenetics (PACE)	O DMG materno foi associado a níveis mais baixos de metilação no sangue do cordão umbilical em duas regiões, incluindo o promotor de OU2L13, um gene associado ao transtorno do espectro do autismo e o corpo genético de CYP2E1, que é regulado positivamente no diabetes tipo 1 e tipo 2.
Chen <i>et al.</i> , 2021 ³	Suécia	Avaliar o momento do diagnóstico de DMG e utilizar um desenho de estudo de base familiar, empregando comparações de descendentes paternos para avaliar evidências de mecanismos alternativos para explicar a relação entre diabetes materno e risco de NDDs na prole.	O DMG diagnosticado entre 27 e 30 semanas de gestação foi geralmente associado ao maior risco de transtornos do neurodesenvolvimento na prole em comparação com o DMG diagnosticado mais cedo ou mais tarde.
Katz <i>et al.</i> , 2021 ¹	EUA	Avaliar sistematicamente as evidências atuais de uma associação entre condições relacionadas à síndrome metabólica materna e o risco de TEA na prole, com foco em estudos metodicamente rigorosos.	A exposição intrauterina do feto a um ambiente nutritivo modificado, com altas concentrações de glicose e leptina, também pode contribuir para alteração no seu desenvolvimento cerebral.
Rowland <i>et al.</i> , 2021 ⁹	Inglaterra	Realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre a prevalência e o risco de TDAH e TEA em filhos de mulheres afetadas especificamente pelo DMG. Tanto o TEA quanto o TDAH são transtornos do neurodesenvolvimento comumente	O risco inicial de distúrbios do neurodesenvolvimento na população em geral é relativamente baixo, por tanto o risco absoluto de um distúrbio do neurodesenvolvimento nos filhos de mães com DMG ainda é relativamente baixo, uma vez que há muitas crianças expostas ao DMG durante a gravidez que não

		diagnosticados.	desenvolvem um distúrbio do neurodesenvolvimento.
Ornoy <i>et al.</i> , 2021 ⁸	Suíça	Discutir os efeitos do diabetes materno durante a gravidez (DMGP e DMG) na saúde embrionária e fetal, na saúde do recém-nascido e no neurodesenvolvimento a longo prazo	O diabetes traz um impacto negativo significativo no desenvolvimento do embrião e do feto, durante o curso da gestação. A DMG mal controlada induz complicações perinatais semelhantes como alterações no padrão de crescimento e desvios do neurodesenvolvimento.
Perea <i>et al.</i> , 2022 ⁴	Coreia do sul	avaliar a influência do diabetes materno no risco de distúrbios do neurodesenvolvimento na prole nos períodos pré-natal e pós-natal.	Um estudo de coorte nacional finlandês, incluindo 649.043 recém-nascidos, não encontrou nenhum efeito claro do DMG no risco de TEA em mães com peso normal. Sendo assim, o conhecimento sobre o impacto do DMG no desenvolvimento cerebral fetal permanece incerto.
Yu <i>et al.</i> , 2022 ²	Inglaterra	Investigar o efeito potencial e os mecanismos de supressão de RORA no comportamento semelhante ao autismo (ALB) através de modelo de camundongo mediado por diabetes materno.	O diabetes materno contribui para o autismo na prole através da supressão de RORA e aromatase, a expressão de RORA em PBMC pode ser um marcador potencial para triagem de TEA.
Rodolaki <i>et al.</i> , 2023 ⁵	Suíça	Explorar os potenciais mecanismos fisiopatológicos subjacentes através dos quais o diabetes materno leva a resultados neurocomportamentais adversos.	A exibição intrauterina a insultos hiperglicêmicos pode predispor os indivíduos ao desenvolvimento de problemas neurocognitivos e comportamentais na próxima geração. Em virtude da resposta inflamatória periférica exagerada e neuro inflamação no cérebro da prole.
Liu <i>et al.</i> , 2024 ¹⁰	EUA	Examinar as associações de diabetes mellitus gestacional com distúrbios individuais do neurodesenvolvimento em descendentes jovens e investigar se as associações variam de acordo com raça/ etnia.	A hiperglicemia descontrolada durante a gravidez pode interferir diretamente no desenvolvimento do cérebro fetal por meio de modificações epigenéticas, inflamação crônica, estresse oxidativo e a hipóxia.

Fonte: Próprios autores

Legenda: DMG = Diabetes Mellitus Gestacional; TEA = Transtorno do espectro autista; TDAH= Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; RORA = Receptor alfa órfão relacionado ao ácido retinóico; SOD2 = Superóxido dismutase 2; PBMC = mononucleares do sangue periférico; CYP2E1= gene

citocromo; **NDDs** = Neurodesenvolvimento; **PACE** = Pregnancy and Childhood Epigenetics; **DMGP**= Diabetes Mellitus pré gestacional; **OR2L13**= Gene associado ao transtorno do espectro do autismo

Hipóteses que relacionam o diabetes gestacional à ocorrência do autismo

Estudos demonstram que o DG está ligado a um risco aumentado para TEA, mas esse mecanismo ainda não está elucidado completamente. Inúmeros mecanismos, como o estresse oxidativo, fatores epigenéticos, inflamação intensa, alterações estruturais do cérebro e hipóxia são fatores potenciais implícitos à ação do DG no cérebro em desenvolvimento^{5,7,10}.

Um possível mecanismo para TEA estimulado pelo diabetes materno é o aumento do estresse oxidativo, no qual retrata um desequilíbrio na homeostase do estado redox intracelular, resultando o acúmulo de espécies oxidantes, visto que essas espécies provocam danos na estrutura do DNA, disfunções mitocondriais, alterações no enovelamento das proteínas e demais danos. Esse aumento derivado da hiperglicemia materna exerce uma importante atribuição na embriopatia diabética, além de proporcionar apoptose celular como alteração na expressão gênica⁶.

O DG conduz a um estado de inflamação sistêmica o que leva a ativação do sistema imunológico da mãe, isso ocorre devido a produção de citocinas e quimiocinas pró inflamatórias. Essa ativação do sistema imune ocorre tanto em fase aguda e crônica, sendo liberadas grandes quantidades de citocinas pró inflamatórias, assim podendo penetrar a placenta, quando em contato com o feto ativam as células imunológicas, assim liberando moléculas e citocinas capazes de causar inflamação a nível cerebral. Essa atividade pró inflamatória aliada ao efeito tóxico da hiperglicemia acaba prejudicando a maturação do sistema nervoso central, assim acarretando complicação no neurodesenvolvimento⁵.

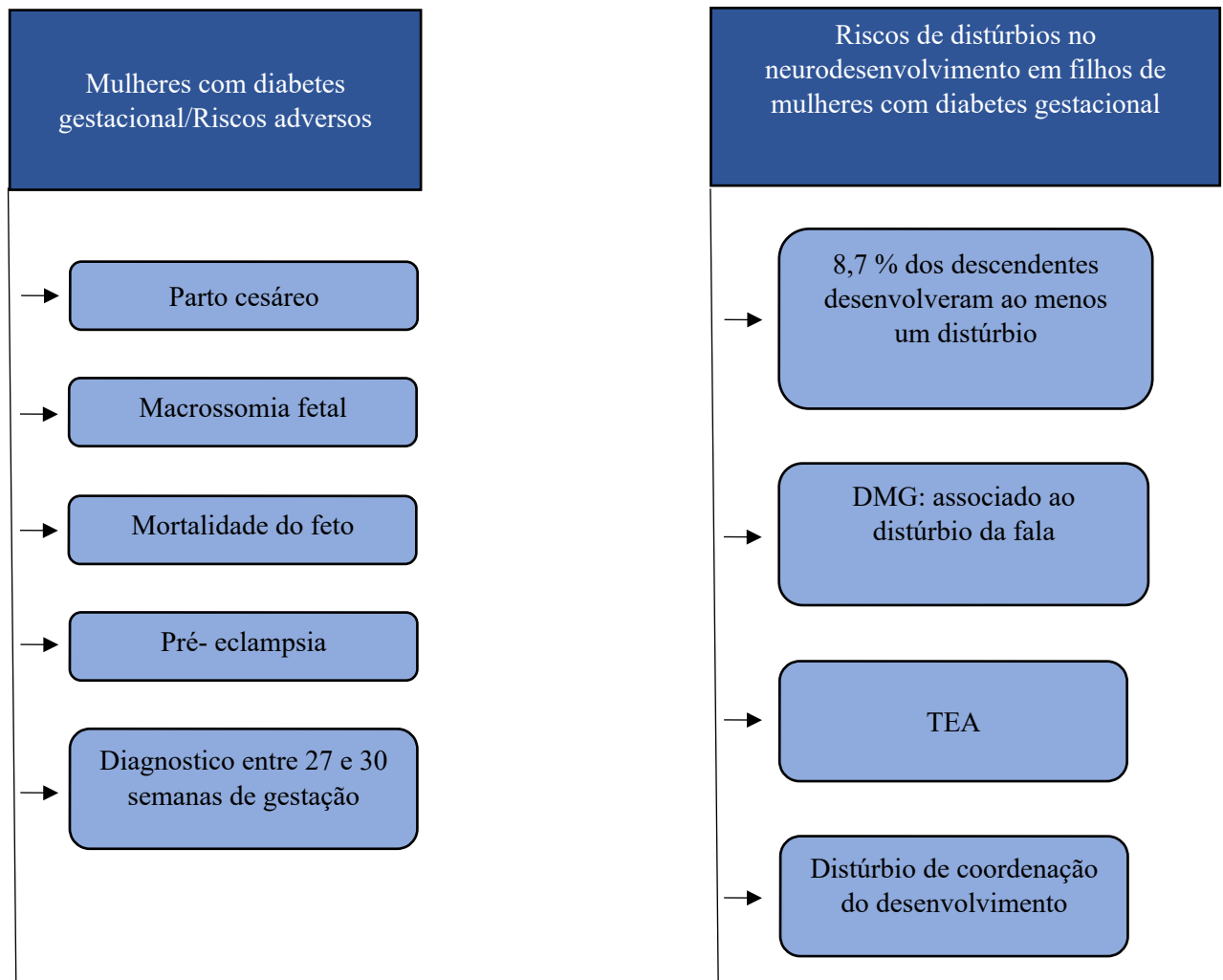
Em um estudo conduzido por Howe *et al.*⁷, foram analisados genes em amostras de sangue no cordão umbilical e da placenta, no qual descobriram modificações em genes relacionados ao metabolismo e a obesidade. Dado isso, as alterações epigenéticas estão ligadas mais no efeito que o diabetes gestacional pode causar futuramente em distúrbios metabólicos⁷.

Sabe-se que os possíveis mecanismos entre diabetes e o TEA não estão elucidados completamente, uma vez que o diabetes é um fator de risco para diversas complicações durante a gravidez e o controle glicêmico é um divisor de águas no desenvolvimento fetal⁸.

Impactos do diabetes gestacional no desenvolvimento fetal

A figura 2 esquematiza os riscos do DG tanto para as mães quanto no neurodesenvolvimento dos descendentes, uma vez que os riscos inerentes do DG contribuem para o aumento dos riscos de distúrbios no neurodesenvolvimento.

Figura 2. Diagrama de riscos relacionados do diabetes gestacional e os distúrbios no neurodesenvolvimento



Fonte: Próprios autores

Legenda: DMG = Diabetes Mellitus Gestacional; TEA = Transtorno do espectro autista;

O controle glicêmico é ideal durante o curso da gestação diabética, onde visa minimizar as complicações causadas pela hiperglicemia, sendo uma delas a malformação congênita, sendo as mais comuns as anomalias cardíacas e tubo neural.

Estudos avaliaram que o risco de malformação congênita no DG, verificou-se riscos para malformações cardíacas, esse risco foi maior para mães que fizeram o uso de insulina para controlar os níveis de glicose na circulação, do que para mães que apenas seguiram uma dieta restritiva, nesse mesmo estudo foi identificado um maior risco para morte fetal. Outro estudo retrospectivo analisou cerca de 125 mulheres com riscos aumentados para desenvolver DMG, verificou-se que o diagnóstico prévio estava relacionado a um risco aumentado de anomalias congênitas, reforçando estudos anteriores sobre a malformação cardíacas⁸.

Durante o desenvolvimento do feto, sabe-se que a nutrição e outros fatores contribuem para o crescimento fetal. Alguns fatores ambientais seja ele pré-natal ou pós natal, podem interferir o desenvolvimento dos filhos de mães diabéticas. O DG em si já é um fator de risco para a macrosomia, em razão da hiperglicemia da mãe, cerca de 15 a 45% dos casos de recém nascidos de mães diabéticas é 3 vezes maior do que em mães não diabéticas, mas vai depender de como está controlada essa diabetes. A macrosomia fetal está relacionada a mortalidade perinatal, morbidade neonatal, distrofia do ombro dentre outros fatores e risco, mas em especial é uma das principais causas de desordens graves principalmente no período de trabalho de parto, onde a mãe corre risco de vida⁸.

Desenvolvimento do autismo em recém-nascidos e crianças cujas mães tiveram diabetes gestacional

Durante o desenvolvimento do córtex cerebral que ocorre no útero na terceira semana de gestação, são descritos com excessivas atividades sinápticas, arborizações dendríticas e a determinação neuronal, sabe-se que alguns cientistas descreveram que o mecanismo de estresse oxidativo no cérebro tem uma participação em diversos distúrbios neurocomportamentais⁸.

Em um estudo foi analisado o neurodesenvolvimento de 79 crianças entre 6 e 18 meses, notou-se tendências para pontuações um tanto elevadas na linguagem e aos 18 meses pontuações diminuídas no desenvolvimento motor, características essas presentes em crianças diagnosticadas com TEA. Outro estudo de coorte de base populacional avaliaram 2.369.680 indivíduos nascidos de 1987 a 2010, dos quais 45.678 indivíduos (1,93%) foram diagnosticados com TEA^{3,8}.

A maioria dos estudos em decorrência do neurodesenvolvimento de crianças nascidas de mães com DG, demonstrou a relação positiva de DG e o aumento da taxa de

TEA. Outro estudo avaliou essa relação entre o DG e o TEA em 793 crianças de uma coorte de 66.445 gestações onde encontraram a probabilidade de 1,72%. Outros estudos não evidenciaram relação entre diabetes na gestação, em revisões e metanálises também não encontraram uma relação forte entre diabetes materno e TEA, onde analisaram 85 estudos. Segundo Rowland, o risco inicial de TEA é relativamente baixo, no qual há muitas crianças expostas ao DG durante a gravidez e muitos não desenvolvem esse distúrbio no neurodesenvolvimento^{8,9}.

Na pesquisa feita por Yu *et al.*², foram realizados 3 estudos sendo um *in vitro*, *in vivo* e em humanos no qual investigaram mecanismo da RORA e seu efeito potencial no desenvolvimento do TEA. No estudo *in vitro* por meio de células progenitoras neurais humanas demonstrou que a expressão de RORA foi anulada mediante modificação epigenética motivada pela hiperglicemia no RORApromotor. Enquanto que o *estudo in vivo* em camundongos manifestou que a falta pré natal de RORA copiava o comportamento similar ao do autismo permeado pelo diabetes materno, já em humanos observaram que a curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi estabelecida pelo software SPSS 22 usando níveis RORA de mRNA, estabeleceu-se como um ótimo marcador autista para triagem de pacientes com TEA, fundamentando nos níveis de mRNA RORA em PBMC, uma vez que a curva apresentou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 80% na triagem do TEA. Apesar da expressão de RORA em PBMC ser um marcador competente na triagem do TEA, o estudo possui barreiras na prática clínica, em razão do coorte ser limitado, mas outros estudos estão em progresso a fim de determinar com mais de aprovação/falha, corte/desligamento para o diagnóstico de TEA².

Considerações finais

Existe uma íntima relação entre o DG e o autismo, uma vez que está nítido que um DG mal controlado podem gerar impactos negativos tanto para o feto como ao recém-nascido, causando inúmeros prejuízos nos envolvidos, no qual os fatores riscos inerentes da DG contribuem para o aumento dos perigos de distúrbios no neurodesenvolvimento da descendência. Além do mais foi relatado previamente um possível mercado para triagem do TEA, porém é um estudo que possui barreiras para uma prática clínica, em razão da coorte ser limitada. Quanto aos possíveis mecanismos fisiopatológicos mencionados anteriormente não estão elucidados completamente, sendo que é de extrema importância compreendê-lo. No entanto são necessárias pesquisas aprofundadas em busca de um melhor esclarecimento, afim de buscar maneiras de minimizar os prejuízos e para uma melhor qualidade de vida dos pacientes no espectro do transtorno autista.

Referências

1. Katz, J.; Reichenberg, A.; Klevzon, A. Prenatal and perinatal metabolic risk factors for autism. *Current Opinion in Psychiatry*.2021;34(2)94-104
2. Yu, H.; Niu,Y.; Jia,G.; Liang,Y.; Chen, B.; Sun, R.; Wang, M.; Huang, S.; Zeng, J.; Lu, J.; Li, L.; Guo, X.; Yao, P. Maternal diabetes-mediated RORA suppression in mice contributes to autism-like offspring through inhibition of aromatase. *Commun Biol*.2022;5(51)
3. Chen, S.; Zhao, S.; Dalman, C.; Karlsson, H.; Gardner, R. Association of maternal diabetes with neurodevelopmental disorders: autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability. **Int J Epidemiol**.2020;50(2)459-474
4. Perea, V.; Urquizu, X.; Valverde, M.; Macias, M.; Carmona, A.; Esteve, E.; Escribano, G.; Pons, N.; Giménez, O.; Gironés, T.; Simó-servat, A.; Domenech, A.; Alonso-Carril, N.; Quirós, C.; Amor, A.; López, E.; Barahona, M. Influence of Maternal Diabetes on the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring in the Prenatal and Postnatal Periods. **Diabetes Metab J**.2022; 46(6) 912–922
5. Rodolaki, K.; Pergialiotis, V.; Iakovidou, N.; Boutsikou, T.; Iliodromiti, Z.; Kanaka-Gantebein, C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. **Front Endocrinol**.2023;14(3)
6. Wang, X.; Lu, J.; Xie, W.; Lu, X.; Liang, Y.; Li, M.; Wang, Z.; Huang, X.; Tang, M.; Pfaff, D.; Tang, Y.; Yao, P. Maternal diabetes induces autism-like behavior by hyperglycemia-mediated persistent oxidative stress and suppression of superoxide dismutase. **Proc Natl Acad Sci U S A**.2019;116(47)23743–23752
7. Howe, C. G. Cox, B.; Fore, R.; Jungius, J.; Kvist, T.; Lent, S.; Miles, H. E.; Salas, L. A.; Rifas-Shiman, S.; Starling, A. P.; Yousefi, P.; Ladd-Acosta, C.; Baccarareli, A.; Binder, E.B.; Chatzi, V.; Czamara, D.; Dabelea, D.; Demeo, D.L.; Ghantous, A.; Herceg, Z.; Kajantie, E.; Lahti, J.M.T.; Lawlor, D.A.; Litonjua, A.; Nohr, E.A.; Oken, E.; Pizzi, C.; Plusquin, M.; Raikkonen, K.; Relton, C.L.; Sharp, G.C.; Sorensen, T.I.A.; Sunyer, J.; Vrijheid, M.; Zhang, W.; Hivert, M.;Breton, C.V. Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Newborn DNA Methylation: Findings From the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. **Diabetes Care**,2020;43(1)98-105
8. Ornoy, A.; Becker, M.; Weinstein-Fudim, L.; Ergaz, Z. et al. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. **Int J Mol Sci**.2021; 22(6)2965
9. Rowland, J.; Wilson, C. A. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**,2021;11(1)
10. Liu, X.; Zhu, Y.; Seamans, M.; Nianogo, R.; Janzen, C.; Fei, Z.; Chen, L. Gestational diabetes mellitus and risk of neurodevelopmental disorders in young offspring: does the risk differ by race and ethnicity? **Am J of Obstet Gynecol**.2024;691)101217