

## Relação entre diabetes gestacional e ocorrência do autismo

Relationship between gestational diabetes and the occurrence of autism

Milre Oliveira Silva<sup>1</sup>

Alessandra Marques Cardoso<sup>2</sup>

### Resumo

A origem do transtorno do espectro autista (TEA) é multifatorial e inclui uma associação de fatores de risco, principalmente genéticos/epigenéticos e ambientais. O presente estudo objetivou pesquisar sobre a relação entre o diabetes gestacional (DG) e a ocorrência do autismo. 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): transtorno autístico, diabetes gestacional, *autistic disorder* e *gestational diabetes*, através de combinações múltiplas por meio dos operadores booleanos AND e OR, no período de 2019 a 2024. Foram selecionados 10 artigos científicos que atendiam aos critérios de inclusão propostos. Observou-se que existe uma estreita relação entre o DG e a ocorrência do autismo, uma vez que o diabetes gestacional mal controlado pode gerar impactos negativos tanto para o feto como para o recém-nascido, causando prejuízos, sendo que fatores de riscos inerentes do DG contribuem para o aumento dos riscos de distúrbios no neurodesenvolvimento da descendência. Além do mais, foi relatado previamente um possível marcador para triagem do TEA, porém trata-se de um estudo que apresenta barreiras para a prática clínica, em razão da coorte ser limitada. Quanto aos possíveis mecanismos fisiopatológicos, estes não estão completamente elucidados, sendo importante compreendê-los. Desse modo, são necessárias pesquisas aprofundadas a fim de encontrar maneiras de minimizar os prejuízos e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos no espectro do transtorno autista.

**Palavras-chave:** Diabetes Gestacional; Transtorno Autístico; Neurodesenvolvimento.

<sup>1</sup> Acadêmica de Biomedicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

<sup>2</sup> Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

## Abstract

The origin of autism spectrum disorder (ASD) is multifactorial, which includes an association of mainly genetic/epigenetic and environmental risk factors. The present study aimed to research about the relationship between gestational diabetes and the occurrence of autism. This is an integrative literature review based on the PRISMA model, with selection of studies in the PubMed/Medline database and Virtual Health Library, using Health Sciences Descriptors: autistic disorder and neurodevelopment, through combinations multiples using the Boolean operators AND and OR, from 2019 to 2024. A total of 10 scientific articles that met the inclusion criteria were selected. It was observed that 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. In this way 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 individuals on the autism spectrum.

**Keywords:** Gestational Diabetes; Autistic Disorder; Neurodevelopment.

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) compreende um conjunto de déficits na comunicação e interação social, bem como a ocorrência de padrões de comportamentos repetitivos, além da restrição de interesses. É notável que no decorrer das últimas décadas a prevalência de TEA tem aumentado consideravelmente, sendo que uma em cada 54 crianças nos EUA está no espectro do autismo. A origem do TEA é multifatorial e inclui uma associação de fatores de risco, principalmente genéticos/epigenéticos e ambientais<sup>1,2</sup>.

O diabetes gestacional (DG) evidencia-se como uma alteração que afeta a secreção e a função da insulina, levando à hiperglicemia. Estima-se 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). Essa condição reflete riscos significativos, gerando impactos negativos para a mãe, para o feto e para o recém-nascido, resultando em um desafio que requer maior atenção obstétrica<sup>3-5</sup>.

Estudos tem evidenciado que a hiperglicemia materna no decorrer da gestação está correlacionada a riscos aumentados de distúrbios na descendência, como por exemplo o TEA. Além do mais, a hiperglicemia pode causar efeitos negativos no desenvolvimento do feto, como malformações congênitas, macrossomia fetal e mortalidade. Os possíveis mecanismos que correlacionam o DG a ocorrência do autismo ainda não estão completamente elucidados, porém



alguns estudos apresentaram que o estresse oxidativo, a inflamação intensa e os fatores epigenéticos são vistos como possíveis eventos em potencial<sup>5,6-10</sup>.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou pesquisar sobre a relação entre o DG e a ocorrência do TEA.

## MÉTODOS

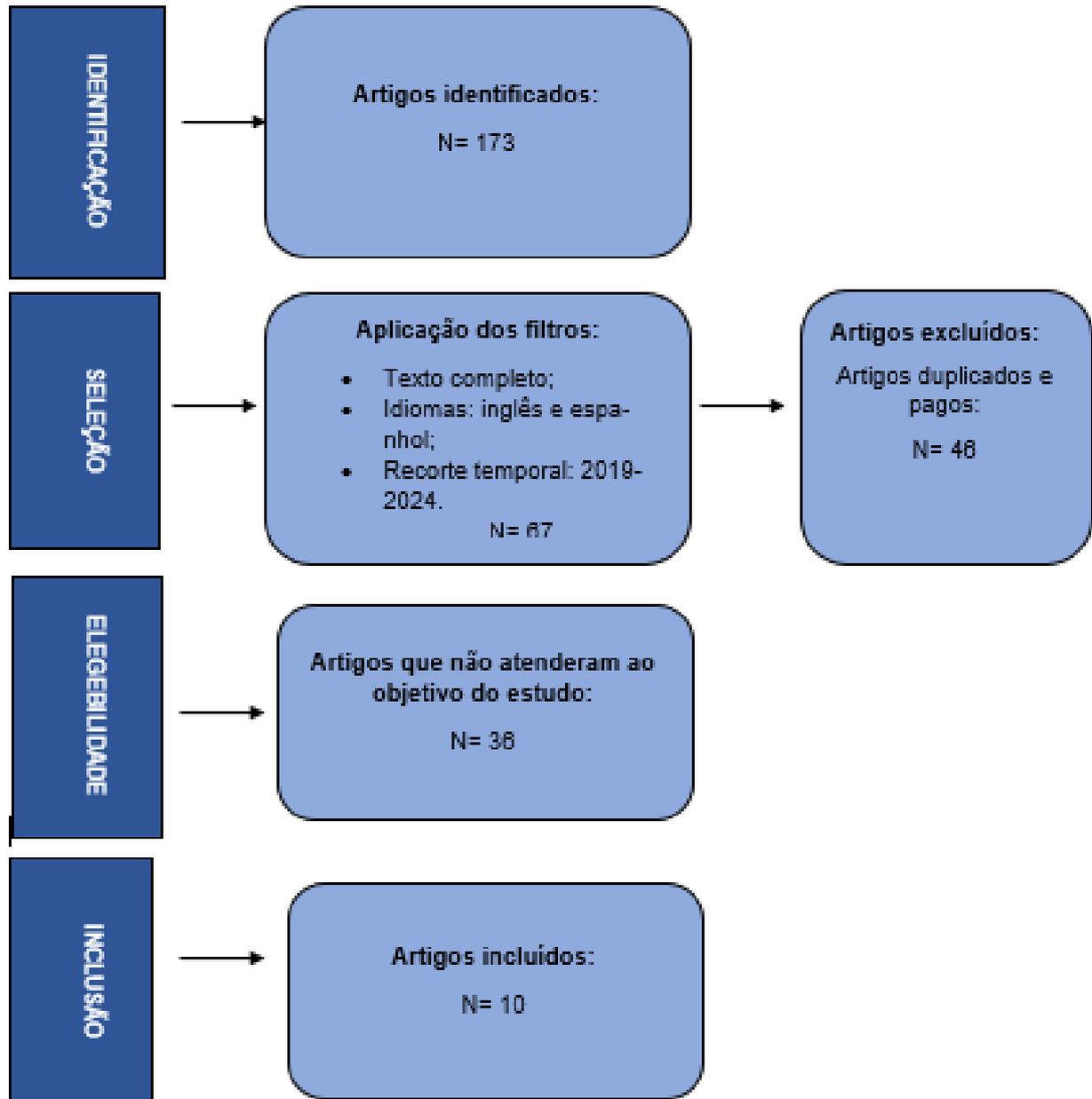
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com base no modelo PRISMA, com seleção de estudos na base de dados PubMed/Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): transtorno autístico, diabetes gestacional, *autistic disorder e gestational diabetes*, através de combinações múltiplas por meio dos operadores booleanos AND e OR, no período compreendido entre 2019 e 2024.

Foram adotados como critérios de inclusão artigos completos nos idiomas inglês e espanhol, publicados entre 2019 e 2024. Já os critérios de exclusão foram artigos duplicados, pagos e que não atenderam ao objetivo da pesquisa.

Inicialmente foram encontrados 173 artigos, mas após a aplicação dos filtros esse número chegou a 67. Em seguida, aplicando-se os critérios de exclusão, o número foi reduzido para 46. Após adoção dos critérios de elegibilidade restaram 36 artigos, sendo que destes, 10 atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. 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: Próprias autoras.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 apresenta os objetivos e os principais achados obtidos a partir da análise da literatura científica especializada. 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 <sup>6</sup>	<b>EUA</b>	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 enzima superóxido dismutase 2 (SOD2) em experimentos com células <i>in vitro</i> .
Howe <i>et al.</i> , 2020 <sup>7</sup>	<b>EUA</b>	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 <sup>3</sup>	<b>Suécia</b>	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 <sup>1</sup>	<b>EUA</b>	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 <sup>9</sup>	<b>Inglaterra</b>	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 diagnosticados.	O risco inicial de distúrbios do neurodesenvolvimento na população em geral é relativamente baixo, portanto o risco absoluto de um distúrbio do neurodesenvolvimento em filhos de mães com DMG ainda é relativamente baixo, uma vez que há muitas crianças expostas ao DMG durante a gravidez que não apresentam distúrbio no neurodesenvolvimento.
Ornoy <i>et al.</i> , 2021 <sup>8</sup>	<b>Suíça</b>	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. DMG mal controlado induz a complicações perinatais semelhantes como alterações no padrão de crescimento e desvios do neurodesenvolvimento.
Perea <i>et al.</i> , 2022 <sup>4</sup>	<b>Coreia do sul</b>	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 <sup>2</sup>	<b>Inglaterra</b>	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 <sup>5</sup>	<b>Suíça</b>	Explorar os potenciais mecanismos fisiopatológicos subjacentes através dos quais o diabetes materno leva a resultados neurocomportamentais adversos.	A exposição 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 neuroinflamação no cérebro da prole.
Liu <i>et al.</i> , 2024 <sup>10</sup>	<b>EUA</b>	Examinar as associações de DMG 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:** Próprias autoras.

**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 DG à ocorrência do TEA

Estudos revelam que o DG está relacionado a um risco aumentado para TEA, porém 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<sup>5,7,10</sup>.

Um possível mecanismo para TEA estimulado pelo diabetes materno é o aumento do estresse oxidativo, o 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 gênica<sup>6</sup>.

O DG conduz a um estado de inflamação sistêmica, levando a ativação do sistema imunológico da mãe, e 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 neurodesenvolvimento<sup>5</sup>.

Em um estudo conduzido por Howe *et al.*<sup>7</sup>, 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 metabólicos<sup>7</sup>.

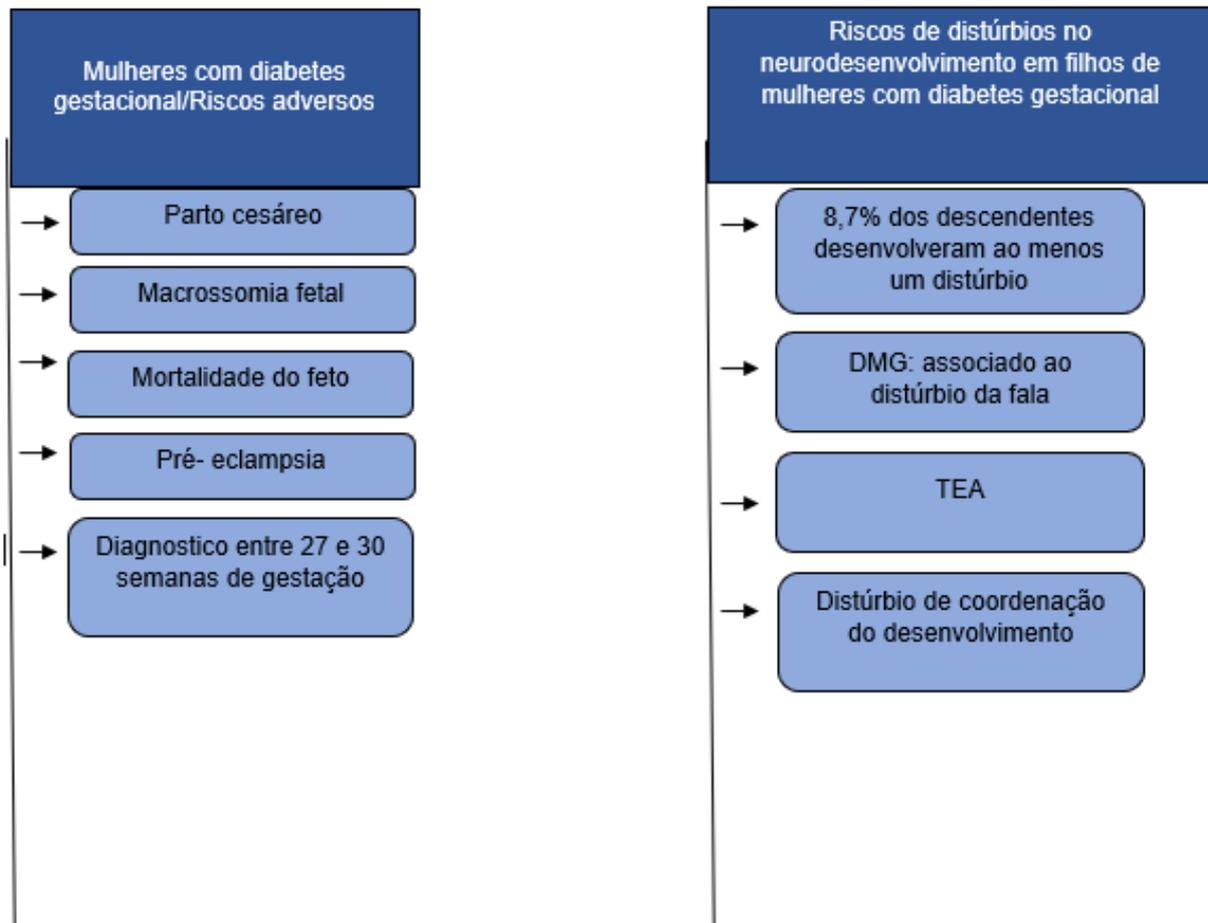


Sabe-se que os possíveis mecanismos entre diabetes e TEA não estão elucidados completamente, uma vez que o diabetes é um fator de risco para diversas complicações durante a gravidez e o controle glicêmico é um divisor de águas no desenvolvimento fetal<sup>8</sup>. O Quadro 1 descreve os principais achados de 16 artigos selecionados, por ordem decrescente de publicação, a saber: autores, ano de publicação, objetivos, manifestações clínicas e microrganismos envolvidos.

### Impactos do DG 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:** Próprias autoras.

**Legenda:** MG = Diabetes Mellitus Gestacional; TEA = Transtorno do Espectro Autista.

O controle glicêmico é ideal durante o curso da DG, visando minimizar as complicações causadas pela hiperglicemia, sendo uma delas a malformação congênita, sendo mais comuns as anomalias cardíacas e do tubo neural. Estudos avaliaram que o risco de malformação congênita no DG 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, e 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 cardíacas<sup>8</sup>.

Durante o desenvolvimento do feto, sabe-se que a nutrição e outros fatores contribuem para o crescimento fetal. Alguns fatores ambientais, sejam eles pré-natal ou pós-natal, podem interferir o desenvolvimento da prole de mães diabéticas. O DG em si já é um fator de risco para a macrossomia, em razão da hiperglicemia da mãe, cerca de 15% a 45% dos casos de recém-nascidos de mães diabéticas é três vezes maior do que em mães não diabéticas, a depender de como está controlada essa diabetes. A macrossomia fetal está relacionada a mortalidade perinatal, morbidade neonatal, distrofia do ombro, dentre outros fatores e risco, mas em especial é considerada uma das principais causas de desordens graves, principalmente no período de trabalho de parto, onde a mãe corre risco de morte<sup>8</sup>.

### **Desenvolvimento do TEA em recém-nascidos e crianças de mães que tiveram DG**

Durante o desenvolvimento do córtex cerebral, o 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 neurocomportamentais<sup>8</sup>.

Em um estudo foi analisado o neurodesenvolvimento de 79 crianças entre 6 e 18 meses, notando-se tendências para pontuações 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 avaliou 2.369.680 indivíduos nascidos entre 1987 e 2010, dos quais 45.678 (1,93%) foram diagnosticados com TEA<sup>3,8</sup>.

A maioria dos estudos sobre neurodesenvolvimento de crianças nascidas de mães com DG demonstra relação positiva entre DG e 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, analisando 85 estudos. Segundo Rowland, o risco inicial de TEA é relativamente baixo pois muitas crianças são expostas ao DG e não desenvolvem esse distúrbio no neurodesenvolvimento<sup>8,9</sup>.



Na pesquisa feita por Yu *et al.*<sup>2</sup> foram conduzidos três estudos no intuito de investigar o mecanismo do receptor alfa órfão relacionado ao ácido retinóico (RORA) e seu efeito potencial no desenvolvimento do TEA. No estudo *in vitro* por meio de células progenitoras neurais humanas, demonstrou-se que a expressão de RORA foi anulada mediante modificação epigenética motivada pela hiperglicemia no RORA promotor. Enquanto que no *estudo in vivo*, realizado em camundongos, constatou-se que a falta pré-natal de RORA copiava o comportamento similar ao do autismo permeado pelo diabetes materno, já na pesquisa realizada em humanos, observaram que a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi estabelecida pelo software SPSS22 usando níveis RORA de mRNA, estabelecendo-se como um ótimo marcador autista para triagem de pacientes com TEA, fundamentando nos níveis de mRNA RORA em mononucleares do sangue periférico (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 da coorte ser limitada. Entretanto, outros estudos estão em progresso a fim de determinar com maior precisão essa questão<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

Existe uma relação entre o DG e o autismo, uma vez que quadros de DG mal controlados podem gerar impactos negativos tanto para o feto como para o recém-nascido, causando prejuízos nos envolvidos, no qual os fatores riscos inerentes à DG contribuem para o aumento dos riscos de distúrbios no neurodesenvolvimento da prole. Além do mais, foi relatado previamente um possível marcador para triagem do TEA, porém existem barreiras para uma prática clínica em razão da coorte do estudo ser limitada. Quanto aos possíveis mecanismos fisiopatológicos, ainda não estão elucidados completamente, sendo de extrema importância compreendê-los. Contudo, são necessárias pesquisas aprofundadas em busca de um melhor esclarecimento no intuito de buscar maneiras de minimizar os prejuízos, em busca de melhor qualidade de vida dos pacientes no espectro do transtorno autista.

## REFERÊNCIAS

1. Katz J, Reichenberg A, Kolevzon 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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):23743-52.
7. Howe CG, Cox B, Fore R, Jungius J, Kvist T, Lent S, et al. 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 CA. 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;6(1)101217.

**Contato para correspondência:**

Alessandra Marques Cardoso

**E-mail:**

alemarques5@yahoo.com.br

**Conflito de interesse:** Não**Financiamento:** Recursos Próprios