

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Diabetes Pré-gestacional e Patologia Cardíaca Fetal

Catarina Sofia Cardoso Maduro

M

2020



Diabetes Pré-gestacional e Patologia Cardíaca Fetal

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Catarina Sofia Cardoso Maduro

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: catarina-sofia@outlook.com

Orientador: Prof. Doutor Luís Guedes Martins

Assistente hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia e Professor Auxiliar Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, University of Porto, 4050-313 Porto, Portugal

Centro Hospitalar do Porto EPE, Centro Materno Infantil do Norte, Departamento da Mulher e da Medicina Reprodutiva, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Unidade de Investigação e Formação – Centro Materno Infantil do Norte, 4099-001 Porto, Portugal

Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, 4200-319 Portugal

Endereço: luís.guedes.martins@gmail.com

Coorientador: Dr. Luís Diogo Nunes Ferreira de Castro

Interno de Formação Específica de Ginecologia e Obstetrícia

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto EPE, Centro Materno Infantil do Norte, Departamento da Mulher e da Medicina Reprodutiva, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Endereço: luís.fcastro9@gmail.com

Estudante

Catarina Sofia Cardoso Maduro

Orientador

Luís Guedes Martins

Coorientador

Luís Ferreira de Castro

Universidade do Porto

junho de 2020

Título: Diabetes Pré-gestacional e Patologia Cardíaca Fetal.

Autores:

C. Maduro¹, L. Ferreira-de-Castro², *L. Guedes-Martins^{1,2,3,4}

Afiliações:

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 4050-313 Porto, Portugal

²Centro Hospitalar do Porto EPE, Centro Materno Infantil do Norte, Departamento da Mulher e da Medicina Reprodutiva, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

³Unidade de Investigação e Formação – Centro Materno Infantil do Norte, 4099-001 Porto, Portugal

⁴Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, 4200-319 Portugal

* **E-mail do autor correspondente:** luis.guedes.martins@gmail.com (Tel: +351965130529)

Cabeçalho: Diabetes e Cardiopatias congénitas.

Conflitos de interesse: Nenhum declarado.

Contabilização de palavras do manuscrito, tabelas e figuras: 5359 words and 1 figure.

Dedicatória

À minha família e amigos por todo o apoio incondicional ao longo desta jornada.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Luís Guedes Martins, por toda a dedicação e apoio que disponibilizou ao longo da realização deste trabalho e que foi crucial em todas as etapas.

Ao Dr. Luís Ferreira de Castro, pelo aconselhamento e auxílio fornecidos no decorrer deste percurso.

Resumo

Estudos têm demonstrado consistentemente um aumento significativo do risco de cardiopatias congênitas em descendência de mães diabéticas, relativamente a gestações não diabéticas.

Evidências apontam para que todos os tipos de PGD tenham competência para gerar malformações cardíacas, de uma forma mais acentuada do que na Diabetes Gestacional e, parece haver um risco aumentado para todos os fenótipos de CHDs na presença de matDM.

Atualmente encontra-se em estudo a aplicação de algumas terapias, na tentativa de reduzir os riscos inerentes a gravidezes diabéticas, contudo ainda não foi possível comprovar a sua eficácia na totalidade.

Esta revisão tem como objetivo uma melhor compreensão dos mecanismos que regem a associação entre PGD e CHDs e de que forma a matDM interfere com o desenvolvimento cardíaco fetal, visto ainda existir um vasto caminho a percorrer na investigação deste complexo processo.

Palavras-chave: diabetes pré-gestacional, diabetes mellitus, hiperglicemia, defeitos cardíacos congénitos.

Abstract

Studies have consistently shown a significant increase in the risk of CHDs in offspring of diabetic mothers, compared to non-diabetic pregnancies.

Evidence points that all types of PGD have the competence to generate cardiac malformations, in a more accentuated way than in Gestational Diabetes and there seems to be an increased risk for all CHD phenotypes in the presence of matDM.

Currently, the application of some therapies is under study, in an attempt to reduce the risks inherent to diabetic pregnancies, however, it has not yet been possible to fully prove their effectiveness.

This review aims to better understand the mechanisms that govern the association between PGD and CHDs and how matDM interferes with fetal cardiac development, as there is still a long way to go in the investigation of this complex process.

Keywords: pregestational diabetes, diabetes mellitus, hyperglycemia, congenital heart defects.

Lista de abreviaturas

CHD- Defeitos cardíacos congénitos

DM- Diabetes mellitus

HgA1c- Hemoglobina A1c

MatDM- Diabetes mellitus materna

PGD- Diabetes mellitus pré-gestacional

Índice

Introdução	1
Métodos	2
Hiperglicemia materna e desenvolvimento cardíaco fetal	3
Efeito da Diabetes pré-gestacional na função placentar e função cardíaca fetal no primeiro trimestre	5
Risco de defeitos cardíacos congênitos em descendência exposta a Diabetes Materna	7
Diabetes Mellitus Pregestacional e resultados obstétricos	9
Discussão	12
Conclusão	15
Bibliografia	16

Lista de figuras

Figura 1- Efeito da PGD no desenvolvimento cardíaco fetal.

Introdução

A Diabetes pré-gestacional (PGD) está associada a um aumento do risco de defeitos congénitos, morbidade e mortalidade perinatal^{1,2}.

Os defeitos cardíacos congénitos (CHDs), com uma incidência de 40,000 nascimentos/ano nos Estados Unidos³, representam os defeitos congénitos mais prevalentes^{1,3-9}.

CHDs representam uma das grandes causas de morte não infecciosas em lactentes⁸ e veiculam um aumento dos custos de saúde¹⁰, pelo que se destaca o papel da ecocardiografia fetal no rastreio deste tipo de anomalias^{5,7}.

Está descrito que, em todo o mundo, cerca de 130 milhões de mulheres, com idades compreendidas entre 20-49 anos recebem o diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) e cerca de 21 milhões de nascimentos são complicados pela Diabetes materna (matDM)⁸.

Estatísticas realizadas na Europa e Estados Unidos referem que a PGD atinge 0,3% das grávidas^{2,6}.

Tem-se verificado um aumento crescente da prevalência da mesma ao longo do tempo, sobretudo pela Diabetes tipo II^{1,5,9}.

A PGD pode ameaçar o normal desenvolvimento cardíaco fetal a vários níveis, o que explica o vasto espectro de CHDs, desde pequenos defeitos estruturais e/ou funcionais a doença cardíaca major, com sequelas potenciais a longo prazo^{2,8,10-12}.

Estudos apontam para um risco três vezes superior de padecer de CHDs em descendentes de mulheres com PGD, comparativamente a descendentes de mulheres não diabéticas^{5,8,9}. Do mesmo modo, verifica-se uma prevalência superior para cada fenótipo de CHDs nessa população^{3,4}.

Apesar de aparente associação entre PGD enquanto fator de risco ambiental para CHDs^{3,4,6,8-10,13}, ainda existe um vasto caminho a percorrer na investigação deste complexo processo e dos mecanismos pelos quais a matDM interfere com o desenvolvimento cardíaco fetal^{4,8,10,11,13}.

Sabe-se que, em gestações associadas a matDM prévia, a hiperglicemia atua como teratogénico primário^{1,5,8,10,11,13}. A sua presença em estadios iniciais do desenvolvimento embrionário do sistema cardiovascular, propicia a ocorrência de embriopatias, culminando com defeitos cardíacos^{2,3,4,8,12,14}.

Apesar do papel claro da hiperglicemia, outros fatores inerentes à matDM, nomeadamente, disfunção placentar, distúrbios metabólicos como a obesidade, e o aumento do stress oxidativo aparentam ser intervenientes que também modulam a perturbação da cardiogénese^{5, 11, 15}.

A literatura indica que estas anomalias cardíacas possuem uma base multifatorial, englobando assim uma componente genética, para além da componente ambiental na qual se insere a PGD^{8,9}.

Novos estudos serão necessários para compreender de que forma ocorre esta interface genes-ambiente e o porquê de lactentes que tenham sido expostos a agentes teratogénicos como a hiperglicemia sejam vulneráveis a perturbações do desenvolvimento cardíaco fetal⁸. Poderão estar envolvidos mecanismos genéticos que potenciem a suscetibilidade a determinados fatores ambientais, algo que será necessário esclarecer em investigações futuras⁸.

Verifica-se uma correlação entre CHDs e os níveis de glicemia materna numa fase precoce da gestação, pelo que este risco aumenta em gestações que tiveram por base um mau controlo glicémico ou registaram episódios repetidos de complicações agudas da Diabetes^{5, 9, 10}.

Neste cenário, a questão que se coloca é qual deve ser o limiar de Hemoglobina A1c (HbA1c) considerado adequado para uma mulher com PGD possa engravidar sem incremento de risco, a qual permanece por responder⁵.

É ainda do conhecimento geral que, a associação conhecida entre CHDs e PGD não é alterada consoante o tipo de PGD^{4, 5, 10} ou o tipo de tratamento implementado no contexto da Diabetes^{4,10}.

Destaca-se, mais uma vez, uma lista significativa de respostas por encontrar, nomeadamente, o porquê de a teratogenia da hiperglicemia ter um impacto mais profundo em determinados órgãos⁵. Ou até mesmo, o facto de o risco de CHDs em gestações de mulheres diabéticas não igualar o mesmo risco em mulheres não diabéticas, apesar de um ótimo controlo glicémico⁵. Por fim, que mecanismos explicam a existência de gestações em contexto de matDM, que registam valores de HbA1c muito superiores ao considerado aceitável para uma gestação sem defeitos congénitos, e que seguem um curso normal⁵.

Métodos

Esta revisão bibliográfica foi construída com base em pesquisa bibliográfica nas plataformas PubMed e Medline, sendo restrita a artigos escritos em Língua Inglesa. As palavras-chave utilizadas foram diabetes pregestacional (pregestational diabetes), diabetes mellitus (diabetes mellitus), hiperglicemia (hyperglycemia) e defeitos cardíacos congênitos (congenital heartdefects). Adicionalmente, foi realizada pesquisa de referências de todos os estudos analisados para obter informação adicional.

Hiperglicemia materna e desenvolvimento cardíaco fetal

O meio envolvente do feto no útero influencia o seu desenvolvimento durante a gestação, com impacto concomitante na possibilidade de desenvolver doença ao longo da vida. Os efeitos fetais resultantes de condições deletérias in útero parecem ser proporcionais à agressividade das mesmas¹⁶.

Em situações normais, verifica-se a manutenção de um equilíbrio do grau de glicemia fetal. Numa fase final da gestação, constata-se uma queda acentuada da absorção de glicose nas células cardíacas do feto, com vista à promoção de uma adequada cardiogénese embrionária, o que pode ser comprovado em estudos implementados neste contexto por Nakano¹⁷.

Durante a gestação têm lugar modificações no metabolismo da glicose, das quais se destacam o acréscimo das necessidades maternas de insulina e da resistência à mesma no último trimestre, assim como de hormonas inibidoras da sua ação, estimulando um aumento da quantidade de insulina fornecida pelo pâncreas¹⁸.

Vários estudos evidenciam uma correlação forte entre matDM e um risco significativamente aumentado de CHDs na descendência da grávida afetada^{5, 8, 9, 19}.

A hiperglicemia é o principal fator de teratogenia em gravidezes diabéticas, pelo que a sua presença previamente à concepção e aquando do primeiro trimestre se associa a perturbação do desenvolvimento cardíaco embrionário^{8, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25}, como evidenciado em ensaios com células in vitro²⁰. Pensa-se que, também a hiperinsulinemia fetal, inerente a gestações diabéticas, possa estar na base da embriopatia diabética²⁶.

O espetro de cardiopatias congénitas associado à PGD envolve anomalias no *looping*, do situs, conotruncais, septais^{8, 22}, valvulares, transposição dos grandes vasos, ventrículo direito de dupla saída, tetralogia de Fallot^{18, 24, 27} e descontinuação do arco aórtico²⁰. São particularmente

frequentes as malformações do trato de saída cardíaco²¹ e do septo auriculoventricular¹⁹. Gutierrez constatou uma associação entre o meio hiperglicémico aquando da gestação e expansão do compartimento ventricular, diminuição da área do miocárdio do ventrículo e dilatação da aorta ascendente, em fases tardias da gravidez^{23, 27}.

Estudos apontam para uma correlação entre PGD e cardiomiopatia hipertrófica fetal^{18, 24, 28, 29}, possivelmente pela hiperinsulinemia que o feto adquire, em contexto de hiperglicemia^{18, 28}. A literatura descreve um aumento evidente da espessura de várias estruturas cardíacas, especialmente do septo interventricular, em gestações diabéticas, comparativamente a fetos normais^{18, 28}, traduzindo-se em perturbação da função cardíaca^{18, 24, 28}.

Vários mecanismos foram implicados nesta associação entre PGD e CHDs⁸. A hiperglicemia tem um papel promotor de stress oxidativo, pelo incremento de espécies reativas de oxigénio e azoto^{8, 22, 23, 27}, o que propiciará a ocorrência de modificações genéticas e anomalias do padrão usual de apoptose nas células cardíacas^{23, 27}, particularmente da crista neural¹⁸, a qual se revela uma peça fulcral no desenvolvimento cardíaco⁸. Por outro lado, em meio hiperglicémico, observa-se a alteração de múltiplas vias de sinalização com repercussões no desenvolvimento cardíaco: (1) exacerbação da expressão do fator de crescimento Tgf- β 1, originando uma acumulação excessiva de proteínas da matriz extracelular nos tecidos cardíacos²⁷; (2) descida dos níveis de óxido nítrico, o qual é essencial para o adequado funcionamento das células endoteliais cardíacas, e cuja redução gera inibição de outras vias de sinalização dependentes do seu efeito²²; (3) estimulação desmedida da biossíntese de nucleótidos via pentose fosfato, a qual é responsável pela metabolização da glicose, impedindo a adequada maturação das células cardíacas¹⁷. A literatura relata uma associação entre níveis elevados de glicose e consequente disfunção vascular placentar, por desregulação do fator de crescimento vascular endotelial, com consequente impacto na cardiogénese^{18, 19, 20}. Não obstante, apesar de um ótimo controlo glicémico, existe um risco residual de padecer de CHDs^{8, 18, 22, 24, 27, 28}. Constatou-se em ensaios clínicos que uma subida pouco proeminente dos níveis de glicose na progenitora se associa a defeitos como Tetralogia de Fallot na descendência de mães com PGD^{8, 22}, o que pressupõe que a hiperglicemia seja potenciada por outras condições no seu processo teratogénico²².

Estudos apontam para uma interação genes-ambiente, pelo que fatores externos inerentes ao meio envolvente do feto poderão atuar em bloco com a predisposição genética, na modulação da embriogénese cardíaca^{8, 30}.

Em suma, a forma como o feto reage à hiperglicemia materna está subjugada a diversos intervenientes, como fase do desenvolvimento em que houve contacto com a hiperglicemia materna, extensão desta, presença de patologias concomitantes e contexto genético, induzindo modificações epigenéticas com repercussões consideráveis na cardiogénese fetal^{8, 22}.

Efeito da Diabetes pré-gestacional na função placentar e função cardíaca fetal no primeiro trimestre

A literatura sugere que o desenvolvimento placentar durante o primeiro trimestre corresponde a um estadio de marcada suscetibilidade, pelo que pode ser conturbado pela PGD^{31, 32}. A ocorrência de uma interface entre o sistema vascular placentar e os vasos fetais expõe a placenta a desequilíbrios endócrinos fetais, com possíveis repercussões nocivas a nível materno-fetal³¹. Uma complicação frequentemente associada à presença de hiperglicemia materna no primeiro trimestre é o abortamento³³. Os fetos expostos aos efeitos da hiperglicemia apresentam um risco cinco vezes superior de morte *in útero*³⁴. Por este motivo, as mulheres diabéticas devem receber cuidados pré-natais desde o primeiro trimestre, de modo a manter um controlo metabólico regular, minimizando os riscos associados^{35, 36, 37, 38}.

Sabe-se que os níveis de oxigénio, e conseqüentemente das suas espécies reativas, crescem de forma significativa na placenta, ao longo do primeiro trimestre da gravidez, especialmente na presença de PGD, com eventuais conseqüências no crescimento placentar³⁹. Estudos sugerem que este aumento da tensão de oxigénio amplifique os efeitos da hiperglicemia ao nível do trofoblasto, culminando com a diminuição da proliferação do mesmo durante esse período da gestação³⁹. Com efeito, o feto receberá um aporte nutricional deficitário, traduzindo-se num atraso no desenvolvimento do mesmo³⁹. Parece haver uma associação entre a diminuição da proliferação do trofoblasto e distúrbios como a restrição de crescimento intra-uterino, pre-eclâmpsia e o abortamento³⁹. Configura-se assim o papel crucial da placenta na evolução do feto, numa fase inicial da gestação³⁹.

Alguns autores referem um declínio dos índices vasculares placentares e dos níveis séricos da Proteína Plasmática A Associada à Gravidez (PAPP-A) no âmbito da PGD, comparativamente a gestações normais, associado a efeitos nefastos na gravidez³¹. Essa desorganização provocada na evolução placentar a nível vascular parece estar na dependência embrionária, uma vez que

se apurou uma semelhança dos níveis do índice de pulsatilidade da artéria uterina entre grávidas diabéticas e não diabéticas³¹. Verifica-se concomitantemente uma relação inversa entre o nível de controlo glicémico materno e os valores de PAPP-A³¹. É de salientar também uma correspondência entre os índices de vascularização placentar e a proliferação do trofoblasto³¹.

É notória a maior propensão para anomalias congénitas em gravidezes diabéticas, à custa dos elevados níveis de glicose maternos numa fase inicial da gestação⁴⁰. Pensa-se que a hiperglicemia materna veicule modificações no fluxo sanguíneo estabelecido entre a mãe e a placenta e o feto e a placenta, o que pode ter efeitos moleculares promotores de CHD⁸. As anomalias placentares parecem propiciar inflamação e stress oxidativo, com perturbação de vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento cardíaco fetal⁸.

Sabe-se que a hiperglicemia tem impacto na proliferação e migração dos tecidos celulares da crista neural⁴¹. Estes são importantes para uma adequada evolução da função cardíaca fetal ao longo da gravidez⁴¹, pelo que essa interferência no primeiro trimestre danifica a organogénese, fomentando o aparecimento de CHDs³⁴.

Russel e seus colaboradores demonstraram a presença de irregularidades da função cardíaca fetal no primeiro trimestre na PGD, evidenciadas em ecografias, relativamente a gravidezes não diabéticas⁴². É de notar uma deterioração da função diastólica e função cardíaca global neste contexto, salientando uma diminuição do rácio entre o enchimento ventricular passivo e ativo, um aumento do período de relaxamento isovolumétrico e do índice de performance miocárdica⁴². Turan identificou um encurtamento do período de contração isovolumétrica, falência da capacidade de contração cardíaca e deterioração da fração de ejeção³⁴. Observou-se que quanto mais fraco o controlo glicémico materno, maior a deterioração da função diastólica fetal³⁴.

Sirico descreveu um aumento da frequência cardíaca fetal média no primeiro trimestre na matDM, em comparação com gestações não diabéticas⁴¹.

Estudos indicam que as anomalias cardíacas do foro estrutural decorrentes da PGD são denotadas após a deterioração da função cardíaca demonstrada a nível ecográfico, levantando a suspeita de que esta última possa ocorrer em primeiro lugar, em gravidezes diabéticas⁴².

Em suma, um adequado desenvolvimento cardiovascular fetal é determinante para o curso favorável da gestação e tem impacto na descendência, inclusive a longo prazo, estando o

mesmo dependente do controle glicêmico materno na PGD, já que os níveis de glicose na progenitora têm efeitos em múltiplas vertentes da cardiogênese fetal³⁴.

Risco de defeitos cardíacos congênitos em descendência exposta a Diabetes Materna

Ensaios clínicos demonstram um potencial aumento do risco de CHDs em descendência de mães diabéticas, relativamente a gestações não diabéticas^{43, 44,45, 46, 47, 48, 49, 50}. O que está por clarificar é a extensão desta associação, algo que diverge de estudo para estudo, assim como a relação entre matDM e subtipos particulares de CHDs^{2, 3, 43}, já que o espectro das CHDs parece englobar mais de 20 fenótipos⁴³.

A literatura evidencia que todos os tipos de PGD aparentam ter competência para gerar malformações cardíacas, de uma forma mais acentuada do que na Diabetes Gestacional^{10, 43} e, do mesmo modo, parece haver um risco aumentado para todos os fenótipos de CHDs na presença de matDM³. Contudo, foram particularmente identificados em estudos certos defeitos conotruncais, defeitos do septo auriculoventricular, heterotaxia, obstrução do trato de saída ventricular e ventrículo direito de dupla saída^{2, 43, 44}.

Estatísticas apontam para que o risco de CHDs seja cerca de três vezes superior, relativamente a gravidezes não diabéticas^{1, 9}, e que as CHDs correspondem à classe mais frequente, dentro das anomalias congênitas, neste contexto^{1, 10, 37}. A PGD será portanto um fator de risco modificável na prevalência de resultados adversos na gestação¹⁰.

Sabe-se que o período decisivo da cardiogênese fetal está compreendido entre a terceira e a sétima semanas de gestação^{3, 43}. Assim, a matDM ao promover um meio hiperglicêmico a nível uterino, gera desequilíbrios em vias moleculares cruciais à embriogênese cardíaca, com consequente prejuízo da mesma^{3, 9, 37, 43}.

Numa gravidez diabética, com as inerentes alterações da resistência à insulina, é favorecida a transferência de glicose pela interface placentar, fomentando uma maior segregação de insulina pelo pâncreas, resultando num aumento dos níveis de insulina fetal¹². Configura-se que a hiperglicemia e subsequente hiperinsulinemia fetal tenham efeitos teratogênicos, nesta fase inicial da gestação².

Uma das suas repercussões consiste em hiperplasia e hipertrofia do miocárdio, por intermédio de recetores de insulina na superfície cardíaca e que medeiam o incremento de síntese de nutrientes, com posterior aumento da massa muscular cardíaca². Verificou-se que existe uma intensificação da expressão destes recetores perante um mau controlo glicémico¹² e que são especialmente numerosos no septo interventricular, o que se coaduna com a hipertrofia que frequentemente se encontra no mesmo em descendência de mães diabéticas². Do mesmo modo, estudos identificam uma associação entre a espessura do septo interventricular e valores de HgA1c¹². Com base nestes achados, conclui-se que a medição de HgA1c na pré-conceção e no primeiro trimestre é crucial no âmbito das malformações congénitas³⁷.

Simultaneamente, alguns autores defendem que, na sequência do stress oxidativo intrínseco à PGD, ocorrerá diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose, assim como supressão da expressão de determinados genes, com bloqueio da maturação e diferenciação dos cardiomiócitos, inibindo o desenvolvimento cardíaco embrionário⁵¹. Desta forma, é afetado o potencial de regeneração das células progenitoras cardíacas para restabelecer células lesadas, o que em última análise pode conduzir a anomalias cardíacas⁵¹.

A amplitude do comprometimento cardíaco está, em parte, dependente do controlo glicémico materno², contudo ainda não é possível quantificar de que forma as medidas pré-natais atuais modulam o risco de CHDs neste panorama⁹.

Um dos principais fatores responsáveis pela heterogeneidade entre estudos acerca da relação entre matDM e CHDs é a área geográfica das amostras do estudo⁴³. Trabalhos de investigação demonstraram variações relevantes na ocorrência de CHDs consoante diferentes localizações geográficas, como é o caso de números mais elevados constatados na Ásia e valores mais moderados na Europa e América do Norte⁴³. Esta discrepância pode dever-se a desigualdades na prestação de cuidados médicos, classe económica, fatores étnicos, entre outros⁴³. Não é de negligenciar também o papel de fatores potencialmente confundidores nesta associação de PGD e CHDs⁴³, como é o caso da idade materna avançada e obesidade, que são fatores de risco de diabetes¹². Babovic e seus colaboradores observaram que o índice de massa corporal e a HgA1c maternos na matDM são indicadores de prognóstico válidos no que concerne a índices ecográficos fetais e desfechos ao nascimento¹². Outro achado de relevo que se identificou em estudos foi que, dentro do grupo das gestações diabéticas, neonatos com peso aumentado para a idade gestacional teriam um risco duas a três vezes superior de CHDs, relativamente a recém-nascidos com peso normal à nascença⁹. Concomitantemente, em mulheres com mau

controle dos níveis de glicose, é mais frequente encontrar descendência com peso aumentado para a idade gestacional⁹.

As medidas para atenuar o risco de anomalias cardíacas na PGD passam por um controle rigoroso, na pré-concepção e na fase inicial da gestação, ao nível da glicemia e do IMC, de forma a evitar distúrbios na cardiogénese⁹.

A monitorização ecográfica fetal precoce permite diagnosticar uma boa parte de anomalias cardíacas na primeira metade da gestação, permitindo estabelecer atempadamente uma linha de atuação no decorrer da gravidez⁵².

Atualmente está em avaliação o papel dos análogos de insulina no primeiro trimestre em gravidezes diabéticas, particularmente os análogos de insulina de curta duração de ação, comparativamente à utilização da insulina humana, uma vez que os primeiros aparentam uma capacidade superior em manter uma glicemia admissível e sem grandes oscilações³⁷. De facto, parece constatar-se um risco diminuído de CHDs na descendência exposta aos análogos de insulina, em detrimento da insulina humana³⁷.

Encontra-se também em discussão a viabilidade de terapias com células estaminais nas CHDs, uma vez que a PGD prejudica o desempenho biológico das células progenitoras e células estaminais cardíacas⁵¹.

Em conclusão, ressalta-se que a patogénese das CHDs permanece atualmente pouco clara, contudo evidências apontam para uma base multifatorial, com interação entre fatores genéticos e ambientais^{9, 43, 53}. Assim, é necessário implementar programas para fazer face às complicações que surgem em contexto da matDM, visto assistir-se cada vez mais a um aumento da prevalência de PGD¹⁰.

Diabetes Mellitus Pré-gestacional e resultados obstétricos

Gravidezes complicadas pela PGD aparentam uma maior associação a resultados materno-fetais desfavoráveis, relativamente a gravidezes não diabéticas^{54, 55, 56, 57}, culminando no aumento da morbimortalidade^{36, 58, 59}, assim como no aumento das hospitalizações neste âmbito⁵⁷.

As complicações decorrentes da matDM, com maior ênfase na literatura, englobam a macrossomia, anomalias congénitas e abortamento^{55, 60, 61, 62, 63}. De salientar também a maior

probabilidade de padecer de distúrbios hipertensivos, como pré-eclâmpsia, restrições de crescimento fetal^{36,55}, icterícia, distúrbios respiratórios e hipoglicemia neonatais⁶⁴.

No caso particular da macrosomia, ocorre por hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais, as quais geram uma síntese exacerbada de nutrientes, resultando num crescimento exagerado no feto⁶⁵. Esta alberga vários inconvenientes, nomeadamente maior necessidade de cesariana, aumento da taxa de lesões do períneo, distocia de ombros ou contusões aquando o parto^{54, 65}, assim como o desencadear de distúrbios na infância como asma, síndrome metabólico e eventualmente maior risco de cancro numa fase posterior⁵⁴.

A cetoacidose diabética, mais frequentemente associada à Diabetes tipo I, é outra das intercorrências conhecidas neste contexto e que pode inclusive ser fatal, quer para a mãe, quer para o feto^{36, 61}.

A nefropatia diabética veicula um risco adicional no aumento da mortalidade perinatal⁶⁶.

A teratogénese intrínseca à PGD, não só é conhecida por propiciar malformações congénitas major, como também pode ter implicações menos evidentes no desenvolvimento a longo prazo da descendência⁶². Não é em vão que se postula que esta última sofrerá o impacto do meio in útero durante toda a vida, sendo inclusive observada maior suscetibilidade de Diabetes tipo II no futuro⁶². Na verdade, estatísticas apontam para uma maior recorrência aos cuidados de saúde nos neonatos de mães diabéticas, comparativamente a mães não diabéticas⁶⁴.

Configura-se que o dano inerente a cada uma destas complicações seja tanto maior quanto maior a gravidade e duração da diabetes, comorbilidades pré-existentes e controlo glicémico no início da gestação^{36, 60, 61}. Curiosamente, existem casos de gravidezes diabéticas com menores níveis de glicose materna e que continuam a registar resultados adversos, permanecendo pouco claro qual a dimensão do controlo glicémico que o mitiga eficazmente⁶¹.

Surpreendentemente, a hipoglicemia materna inclusive tem potencial de gerar efeitos nefastos na gestação, dado que a sua presença, num feto habitualmente com elevados níveis de glicose, parece associar-se a maior ameaça de abortamento⁶¹.

Como se sabe, o volume de líquido amniótico constitui uma ferramenta na avaliação do bem-estar fetal, sendo que, em gravidezes diabéticas pode ser um marcador de morbilidade materno-fetal, na medida em que se constatou uma correlação entre um deficiente controlo

glicémico e uma acumulação excessiva de líquido amniótico (polihidrâmnios)⁶². Conjetura-se que este aumento exagerado seja outra das consequências da hiperglicemia fetal⁶².

É controverso assumir que exista algum subtipo particular de PGD associado a piores resultados obstétricos, visto que os estudos têm divergido significativamente neste aspeto, possivelmente por existirem vários fatores que podem apresentar um papel nesta relação de matDM e efeitos adversos na gestação⁵⁸.

São descritas várias características que, quando agregadas a gravidezes diabéticas são iminentemente promotoras da mortalidade perinatal, designadamente um baixo estatuto socio-económico, tabagismo, idade materna avançada, obesidade, gestações gemelares, entre outros^{62, 66, 67, 68}.

Investigações aludem a várias anomalias em indicadores cardiovasculares em gestações diabéticas⁶⁹. É de referir, para além das alterações da função cardíaca já descritas na literatura, um aumento da rigidez arterial, a qual seria expectável sofrer uma redução, numa fase inicial de uma gravidez normal⁶⁹. Pensa-se que este desequilíbrio possa estar na base de distúrbios como a restrição de crescimento fetal e a pré-eclâmpsia, assim como, poderá veicular, à posteriori, desfechos indesejáveis a nível cardiovascular, como por exemplo síndromes coronárias agudas ou outros eventos trombóticos⁶⁹. Portanto, a análise da rigidez arterial, concretizada à custa de marcadores assinalados em ensaios clínicos, permite avaliar o panorama vascular⁶⁹.

Outro parâmetro encontrado para identificar morbidade fetal foi o índice de velocidade do fluxo sanguíneo que atravessa o ducto venoso, estrutura que é percorrida pela corrente sanguínea que vem da veia umbilical e direcionada para o forâmen oval⁵⁶. O reconhecimento de anormalidades neste índice no Doppler poderá chamar à atenção para situações hostis para o feto, como é o caso de cardiopatias congénitas, restrição de crescimento intrauterino, acidemia ou outros distúrbios e que podem ser o reflexo de perturbações na atividade cardíaca, gerando possíveis alterações nas pressões em determinadas cavidades do coração e consequente repercussão no fluxo sanguíneo que percorre o ducto venoso⁵⁶.

Apesar de existirem inúmeros recursos para detetar algumas das complicações em gravidezes diabéticas, desde Doppler, testes de bem-estar fetal, modalidades ecográficas diversas, está por esclarecer qual o método mais eficaz, dado que qualquer um destes apresenta as suas limitações^{56, 61, 65, 69}.

O prognóstico obstétrico será em parte influenciado pelo seguimento implementado nas mães diabéticas, tendo em conta que o desenvolvimento fetal pode ser comprometido por distúrbios metabólicos maternos⁵⁵. O ideal seria iniciar uma linha de cuidados pré-concepção, desde um acompanhamento mais próximo a mulheres diabéticas que estão a planear engravidar num futuro próximo, concretizar esforços com vista ao controlo dos valores de glicose previamente à gestação e colocar em prática uma abordagem multidisciplinar de forma a otimizar os cuidados^{59, 70}. Deve ser feito um rastreio regular de nefropatia, retinopatia, verificação de fármacos prescritos potencialmente teratogénicos, entre outras medidas, com o objetivo de reduzir os riscos de complicações durante a gestação⁵⁹.

Estudos indicam que em mulheres insulino-dependentes pode ser necessário administrar insulina intra-parto, de modo a ajustar os níveis glicémicos maternos durante este processo, visto identificar-se uma correlação entre elevados valores de glicose materna intra-parto e posterior hipoglicemia neonatal⁷¹. Esta última demonstrou ter efeitos maléficos no desenvolvimento neurológico do recém-nascido, pelo que a sua prevenção denotou melhoria dos resultados neonatais⁷¹.

A melhoria dos cuidados pré-natais continua a ser um desafio, uma vez que nem todas as pacientes têm fácil acesso aos cuidados de saúde e uma boa parte não recorre a cuidados pré-concepcionais, perdendo-se uma janela de oportunidade para instituir um controlo eficaz da doença antes da gestação, de modo a prevenir ou atenuar desfechos adversos⁷⁰.

Discussão

Estudos apontam para um risco três vezes superior de padecer de CHDs em descendentes de mulheres com PGD, comparativamente a descendentes de mulheres não diabéticas^{5, 8, 9}, sendo notória uma prevalência superior para cada fenótipo de CHDs nessa população^{3, 4}. São particularmente frequentes as malformações do trato de saída cardíaco²¹ e do septo auriculoventricular¹⁹.

A hiperglicemia é apontada como o teratogénico primário nesta relação^{1, 5, 8, 10, 11, 13}, sendo que a sua presença em estadios iniciais da embriogénese cardíaca favorece a ocorrência de defeitos cardíacos^{2, 3, 4, 8, 12, 14}. Além disso, outros fatores inerentes à matDM como disfunção placentar, aumento do stress oxidativo e a alteração de múltiplas vias de sinalização moleculares neste contexto aparentam ser intervenientes que também modulam a perturbação da cardiogénese^{5, 11, 15}.

A literatura indica que estas anomalias cardíacas possuem uma base multifatorial, sendo referida uma interação genes-ambiente, isto é, fatores ambientais como a PGD poderão atuar em bloco com a predisposição genética, na modulação do desenvolvimento cardiovascular^{8, 30} (figura 1).

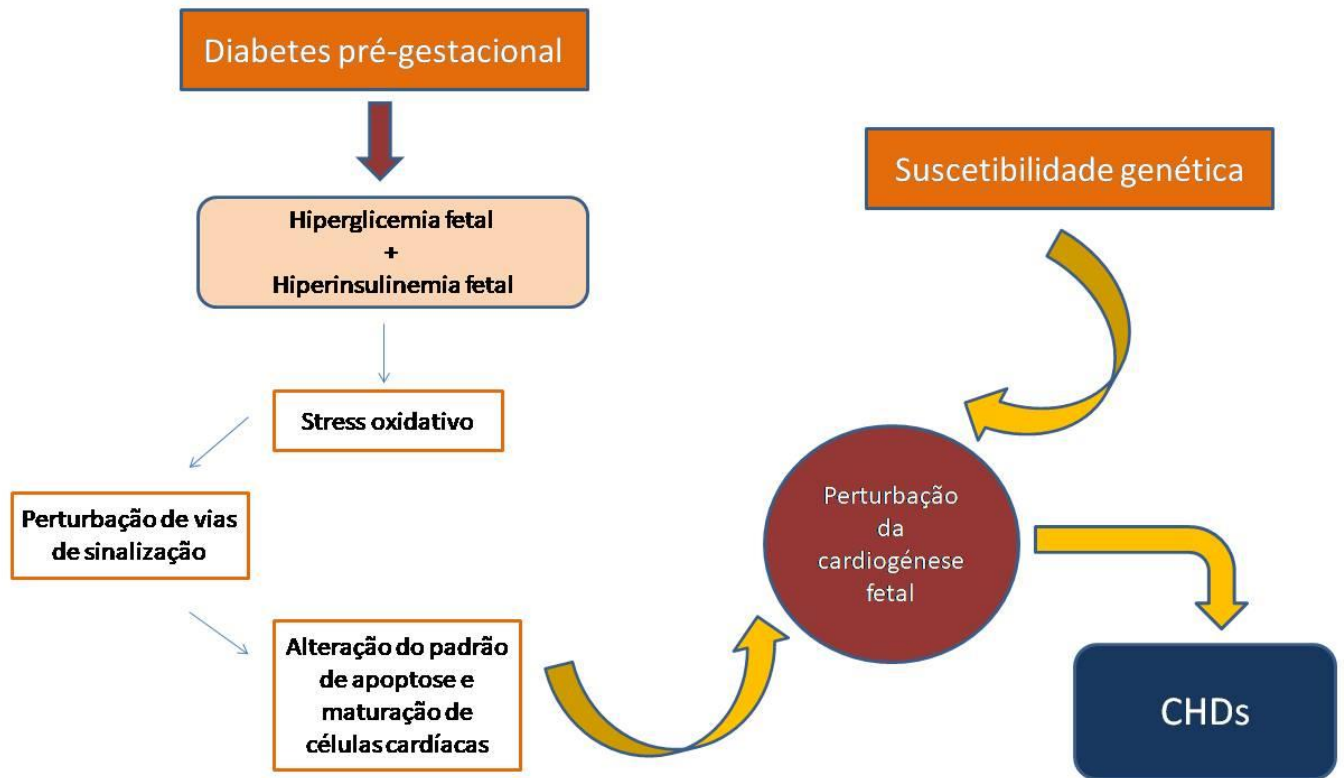


Figura 1: Efeito da PGD no desenvolvimento cardíaco fetal.

Verifica-se uma correlação entre CHDs e os níveis de glicemia materna numa fase precoce da gestação, pelo que este risco aumenta em gestações que tiveram por base um mau controlo glicémico ou registaram episódios repetidos de complicações agudas da Diabetes^{5, 9, 10}.

Conjetura-se que o ambiente uterino vivenciado pelo feto influencie o seu desenvolvimento durante a gestação e possivelmente terá também repercussões na idade adulta.

Verifica-se também uma associação entre a PGD e cardiomiopatia hipertrófica fetal^{18, 24, 28, 29}, com aumento evidente da espessura de estruturas cardíacas como o septo interventricular, comparativamente a fetos normais^{18, 28}, acarretando efeitos negativos na função cardíaca^{18, 24, 28}.

A forma como o feto reage à hiperglicemia materna está subjugada a diversos intervenientes, como fase do desenvolvimento em que houve contacto com a hiperglicemia materna,

extensão desta, presença de patologias concomitantes e contexto genético, induzindo modificações epigenéticas com repercussões consideráveis na cardiogênese fetal^{8, 22}.

Deste modo, as mulheres diabéticas devem receber cuidados pré-natais, idealmente desde a pré-concepção, de modo a manter um controlo metabólico regular, minimizando os riscos associados^{35, 36, 37, 38}.

Gravidezes complicadas pela PGD aparentam uma maior associação a resultados materno-fetais desfavoráveis^{54, 55, 56, 57}, maior morbimortalidade^{36, 58, 59}, e aumento das hospitalizações neste âmbito⁵⁷.

As complicações decorrentes da matDM envolvem desde a macrossomia, anomalias congénitas, abortamento^{55, 60, 61, 62, 63}, distúrbios hipertensivos^{36, 55}, icterícia, distúrbios respiratórios e hipoglicemia neonatais⁶⁴, maiores taxas de cesarianas, lesões do períneo, distocia de ombros ou contusões aquando o parto^{54, 65}, assim como outras patologias numa idade posterior⁵⁴.

A monitorização ecográfica fetal precoce, dotada de um conjunto de marcadores diagnósticos e de prognóstico, como a avaliação do volume de líquido amniótico, índice de velocidade do fluxo sanguíneo, rigidez arterial, entre outros, permite identificar uma boa parte de anomalias cardíacas na primeira metade da gestação, permitindo estabelecer atempadamente uma linha de atuação no decorrer da gravidez⁵².

São descritas várias características que, quando agregadas a gravidezes diabéticas são iminentemente promotoras da mortalidade perinatal, designadamente um baixo estatuto socio-económico, tabagismo, idade materna avançada, obesidade, gestações gemelares, entre outros^{62, 66, 67, 68}.

É necessário implementar uma melhoria contínua dos cuidados pré-concepcionais e pré-natais, dado que ainda existem mulheres sem usufruir dos mesmos, perdendo-se a possibilidade de prevenir ou atenuar resultados deletérios⁷⁰ e, continuar a implementar programas para fazer face às complicações que surgem em contexto da matDM, visto assistir-se cada vez mais a um aumento da prevalência de PGD¹⁰.

Apesar de aparente associação entre PGD enquanto fator de risco ambiental para CHDs^{3, 4, 6, 8-10, 13}, ainda existe um vasto caminho a percorrer na investigação deste complexo processo e dos mecanismos pelos quais a matDM interfere com o desenvolvimento cardíaco fetal^{4, 8, 10, 11, 13}.

Existem várias questões por clarificar, como qual deve ser o limite de HgA1c considerado adequado para uma mulher com PGD possa engravidar sem incremento de risco, o porquê de a hiperglicemia não impactar da mesma forma os vários órgãos ou o facto de se verificar a ocorrência de CHDs em mulheres nas quais se obteve um controlo metabólico favorável⁵.

A amplitude do comprometimento cardíaco está, em parte, dependente do controlo glicémico materno², contudo ainda não é possível quantificar de que forma as medidas pré-natais atuais modulam o risco de CHDs neste panorama⁹.

Atualmente está em discussão a aplicação de alguns tratamentos, na tentativa de reduzir os riscos inerentes a gravidezes diabéticas, como os análogos de insulina, que comparativamente à utilização da insulina humana, aparentam uma capacidade superior em manter uma glicemia mais adequada, pelo que investigações futuras deverão testar se efetivamente minimizam o risco de CHDs na descendência exposta aos mesmos³⁷.

Existem novas terapias em estudo, como a utilização de células estaminais para fazer frente a CHDs, uma vez que a diabetes materna influencia negativamente o desenvolvimento dos cardiomiócitos, contudo ainda não foi possível comprovar a sua eficácia na totalidade⁵¹.

Apesar de existirem inúmeros recursos para diagnosticar precocemente algumas das complicações de gravidezes diabéticas, será crucial a pesquisa constante de novos marcadores, uma vez que os métodos atuais apresentam limitações^{56, 61, 65, 69}.

Em suma, um adequado desenvolvimento cardiovascular fetal é determinante para o curso favorável da gestação e tem impacto na descendência, inclusive a longo prazo, estando o mesmo dependente do controlo glicémico materno na PGD, já que os níveis de glicose na progenitora têm efeitos em múltiplas vertentes da cardiogénese fetal³⁴.

Conclusão

A diabetes pré-gestacional tem uma influência negativa irrefutável no desenvolvimento cardíaco fetal, pelo que, perante o aumento de mulheres com esta patologia nos últimos anos, é imperativa uma atitude proativa por parte dos clínicos numa tentativa de minorar os distúrbios associados. É necessário continuar a levar a cabo estudos nesta área, uma vez que ainda se verificam várias lacunas nesta associação entre a diabetes materna e anomalias cardíacas.

Aprovação da comissão de Ética

Não aplicável

Revisão por pares

Revisada por pares externamente.

Contribuições do autor

Conceito – C.M., L.G-M.; Projeto – C.M., L.F-C., L.G-M.; L.M.; Supervisão – L.G-M.; Revisão da literatura - C.M., L.F-C., L.G-M.; Autor –C.M., L.F-C., L.G-M.; L.M.; Revisão crítica- L.G-M.

Conflitos de interesse

Não existem conflitos de interesse nesta revisão.

Divulgação de dados financeiros

Os autores declararam que este estudo não recebeu apoio financeiro.

Bibliografija

1. Agha MM, Glazier RH, Moineddin R, Booth G. Congenital abnormalities in newborns of women with pregestational diabetes: A time-trend analysis, 1994 to 2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016 Oct;106(10):831-839
2. Dervisoglu P, Kosecik M, Kumbasar S. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Apr;38(3):408-412
3. Hoang TT, Marengo LK, Mitchell LE, Canfield MA, Agopian AJ. Original Findings and Updated Meta Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol*. 2017 Jul1;186(1):118-128
4. Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016 Jun7;133(23):2243-53
5. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):481-8
6. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Mar;94(3):134-40
7. Gomez KJ, Dowdy K, Allen G, Tyson-Thomas M, Cruz AC. Evaluation of ultrasound diagnosis of fetal anomalies in women with pregestational diabetes: University of Florida experience. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Sep;159(3):584-6
8. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Res*. 2018 Dec1;110(20):1504-1516
9. Leirgul E, Brodwall K, Greve G, Vollset SE, Holmstrom H, Tell GS, et al. Maternal Diabetes, Birth Weight, and Neonatal Risk of Congenital Heart Defects in Norway, 1994-2009. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5):1116-1125
10. Correa A. Pre-gestational Diabetes and Congenital Heart Defects. *Circulation*. 2016 Jun 7;133(23):2219-21
11. Pauliks LB. The effect of pregestational diabetes on fetal heart function. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015 Jan;13(1):67-74
12. Babović I, Arandjelović M, Plešinac S, Kontić-Vučinić O, Radunović N. Maternal glycoregulation in pregnancies fetal echography findings and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Mar;44(3):432-439
13. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):237.e1-9

14. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J.* 2017 May;21(5):1105-1120
15. Moazzen H, Lu X, Liu M, Feng Q. Pregestational diabetes induces fetal coronary artery malformation via reactive oxygen species signaling. *Diabetes.* 2015 Apr;64(4):1431-43
16. De Blasio MJ, Dodic M, Jefferies AJ, Moritz KM, Wintour EM, Owens JA. Maternal exposure to dexamethasone or cortisol in early pregnancy differentially alters insulin secretion and glucose homeostasis in adult male sheep offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jul;293(1):E75-82
17. Nakano H, Minami I, Braas D, Pappoe H, Wu X, Sagadevan A, et al. Glucose inhibits cardiac muscle maturation through nucleotide biosynthesis. *Elife.* 2017 Dec 12;6
18. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Jun;85(6):523-30
19. Madri JA, Enciso J, Pinter E. Maternal diabetes: effects on embryonic vascular development--a vascular endothelial growth factor-A-mediated process. *Pediatr Dev Pathol.* 2003 Jul-Aug;6(4):334-41
20. Molin DG, Roest PA, Nordstrand H, Wisse LJ, Poelmann RE, Eriksson UJ, et al. Disturbed morphogenesis of cardiac outflow tract and increased rate of aortic arch anomalies in the offspring of diabetic rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Dec;70(12):927-38
21. Zhao Z. TGF β and Wnt in cardiac outflow tract defects in offspring of diabetic pregnancies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2014 Oct;101(5):364-70
22. Basu M, Zhu JY, LaHaye S, Majumdar U, Jiao K, Han Z, et al. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease. *JCI Insight.* 2017 Oct 19;2(20)
23. Claudio Gutierrez J, Prater MR, Hrubec TC, Smith BJ, Freeman LE, Holladay SD. Heart changes in 17-day-old fetuses of diabetic ICR (Institute of Cancer Research) mothers: improvement with maternal immune stimulation. *Congenit Anom (Kyoto).* 2009 Mar;49(1):1-7
24. Han SS, Wang G, Jin Y, Ma ZL, Jia WJ, Wu X, et al. Investigating the Mechanism of Hyperglycemia-Induced Fetal Cardiac Hypertrophy. *PLoS One.* 2015 Sep 29;10(9) :e0139141
25. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2012; 4(1): 41.
26. Tshiyombo TD, Oulton MR. Comparative effects of chronic exposure to glucose or sodium butyrate on surfactant development in fetal rabbits. *J Perinat Med.* 2001;29(6):476-85
27. Gutierrez JC, Hrubec TC, Prater MR, Smith BJ, Freeman LE, Holladay SD. Aortic and ventricular dilation and myocardial reduction in gestation day 17 ICR mouse fetuses of diabetic mothers. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007 Jun;79(6):459-64

28. Wong ML, Wong WH, Cheung YF. Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Apr;29(4):395-400
29. Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C. Maternal diabetes: An independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology.* 2001; 64(2), 98–106.
30. Fung A, Manlhiot C, Naik S, Rosenberg H, Smythe J, Loughheed J, et al. Impact of prenatal risk factors on congenital heart disease in the current era. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3), e000064.
31. Gonzalez Gonzalez NL, Gonzalez Davila E, Castro A, Padron E, Plasencia W. Effect of pregestational diabetes mellitus on first trimester placental characteristics: three-dimensional placental volume and power Doppler indices. *Placenta.* 2014;35(3):147-51.
32. Leach L, Taylor A, Sciota F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J Anat.* 2009;215(1):69-76.
33. Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J. Maternal factors predictive of firsttrimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(1-2):21-8.
34. Turan S, Turan OM, Miller J, Harman C, Reece EA, Baschat AA. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):325-31.
35. Allen AJ, Snowden JM, Lau B, Cheng Y, Caughey AB. Type-2 diabetes mellitus: does prenatal care affect outcomes?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(1):93-7.
36. Tetileanu AV, Berceanu C, Paitici S, Ciurea LE, Berceanu S. Prenatal, Obstetric and Perinatal Aspects in Pregnancy Associated with Pregestational Diabetes. *Curr Health Sci J.* 2017;43(4):376-80.
37. Wang H, Wender-Ozegowska E, Garne E, Morgan M, Loane M, Morris JK, et al. Insulin analogues use in pregnancy among women with pregestational diabetes mellitus and risk of congenital anomaly: a retrospective population-based cohort study. *BMJ open.* 2018;8(2):e014972.
38. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104 Suppl 1:S20-4.
39. Frohlich JD, Huppertz B, Abuja PM, Konig J, Desoye G. Oxygen modulates the response of first-trimester trophoblasts to hyperglycemia. *Am J Pathol.* 2012;180(1):153-64.
40. Benhalima K, Van Crombrugge P, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, Vercammen C, et al. The Belgian Diabetes in Pregnancy Study (BEDIP-N), a multi-centric prospective cohort study on screening for diabetes in pregnancy and gestational diabetes: methodology and design. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:226.

41. Sirico A, Sarno L, Zullo F, Martinelli P, Maruotti GM. Pregestational diabetes and fetal heart rate in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;232:30-2.
42. Russell NE, Foley M, Kinsley BT, Firth RG, Coffey M, McAuliffe FM. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):312.e1-7.
- 43- Chen L, Yang T, Chen L, Wang L, Wang T, Zhao L, et al. Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019
- 44- Nasri HZ, Houde Ng K, Westgate MN, Hunt AT, Holmes LB. Malformations among infants of mothers with insulin-dependent diabetes: Is there a recognizable pattern of abnormalities? *Birth Defects Res.* 2018;110(2):108-113
- 45- Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986–2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73:605–611
- 46- Eidem I, Stene LC, Henriksen T, Hanssen KF, Vangen S, Vollset SE, et al. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999–2004. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89:1403–1411
- 47- Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, et al. Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation.* 2013; 128:583–58
- 48- Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes.* 1979; 28:292–293
- 49- Arjmandnia M, Besharati M, Rezvan S. Studying the determinant factors leading to congenital heart disease in newborns. *J Educ Health Promot.* 2018; 7:53
- 50- Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984–91. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996; 10:52–63
- 51- Zhong J, Wang S, Shen WB, Kaushal S, Yang P. The current status and future of cardiac stem/progenitor cell therapy for congenital heart defects from diabetic pregnancy. *Pediatr Res.* 2018;83(1-2):275-282
- 52- Asoglu MR, Yao R, Seger L, Turan OM, Turan S. Applicability of Standardized Early Fetal Heart Examination in the Obese Population. *J Ultrasound Med.* 2019;38(5):1269-1277
- 53- Patel SS, Burns TL. Nongenetic risk factors and congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34:1535–1555
- 54- Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):212-9

- 55- Fernandes RS, Simões AF, Figueiredo AC, Ribeiro AR, Aleixo FM, Aragues SM, et al. [Pregnancy outcomes in women with pre-existing diabetes]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(11):494-8
- 56- Wong SF, Petersen SG, Idris N, Thomae M, McIntyre HD. Ductus venosus velocimetry in monitoring pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):350-4
- 57- Günter HH, Scharf A, Tzialidou I, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H. [Hospitalization, type of obstetrical clinic and anamnestic risk profile of pregnant women with pregestational diabetes mellitus--results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany]. *Zentralbl Gynakol.* 2006;128(6):341-6
- 58- Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N; Northern Diabetic Pregnancy Survey Steering Group. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre existing type I and type II diabetes. *BJOG.* 2008;115(4):445-52
- 59- Van Zyl H, Levitt NS. Pregnancy outcome in patients with pregestational and gestational diabetes attending Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J.* 2018;108(9):772-776
- 60- Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari MA, Hiilesmaa V, Teramo K. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia.* 2012;55(9):2327-34
- 61- Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(3):513-36
- 62- Yehuda I, Nagtalon-Ramos J, Trout K. Fetal growth scans and amniotic fluid assessments in pregestational and gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2011;40(5):603-14; quiz 614-6
- 63- García-Domínguez M, Herranz L, Hillman N, Martin-Vaquero P, Janez M, Moya-Chimenti E, et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Med Clin (Barc).* 2011;137(13):581-6
- 64- Lloreda-García JM, Sevilla-Denia S, Rodríguez-Sánchez A, Muñoz-Martínez P, Díaz-Ruiz M. Perinatal outcome of macrosomic infants born to diabetic versus non-diabetic mothers. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):409-13
- 65- Tuuli MG, Kapalka K, Macones GA, Cahill AG. Three-Versus Two-Dimensional Sonographic Biometry for Predicting Birth Weight and Macrosomia in Diabetic Pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2016;35(9):1925-30
- 66- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Molsted-Pedersen L, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1385-9
- 67- González González NL, González Dávila E, Goya M, Vega B, Hernández Suarez M, Bartha JL; Spanish Diabetes and Pregnancy Study Group. Twin pregnancy among women with pregestational type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;126(1):83-7

- 68- Ganer Herman H, Dekalo A, Jubran L, Schreiber L, Bar J, Kovo M. Obstetric outcomes and placental findings in gestational diabetes patients according to maternal prepregnancy weight and weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1682-1687
- 69- Moodley S, Arunamata A, Stauffer KJ, Nourse SE, Chen A, Quirin A, et al. Maternal arterial stiffness and fetal cardiovascular physiology in diabetic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):654-661
- 70- Easter SR, Rosenthal EW, Morton-Eggleston E, Nour N, Tuomala R, Zera CA. Disparities in Care for Publicly Insured Women With Pregestational Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):946-952
- 71- Rosenberg VA, Eglinton GS, Rauch ER, Skupski DW. Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1095-9