

Descritores

Diabetes mellitus; Diabetes na gravidez; Diabetes pré-gestacional; Diabetes gestacional; Anomalias congênitas; Defeitos congênitos

Keywords

Diabetes mellitus; Diabetes in pregnancy; Gestational diabetes; Congenital anomalies; Congenital defects

Submetido

11/02/2019

Aceito

30/04/2019

1. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

Não há conflitos de interesse a declarar.

Autor correspondente:

Natália Cruz e Melo

Rua Pedro de Toledo, 781, Vila Clementino, 04039-032, São Paulo, SP, Brasil.

melo.natalia@unifesp.br

Repercussões do diabetes mellitus no feto: alterações obstétricas e malformações estruturais

Repercussions of diabetes mellitus in the fetus: obstetric changes and structural malformations

Washington Luiz Ferreira Rios¹, Natália Cruz e Melo², Carolina Leão de Moraes¹, Carolina Rodrigues de Mendonça¹, Waldemar Naves do Amaral¹

RESUMO

Atualmente o número de pessoas afetadas pelo *diabetes mellitus* (DM) está aumentando, principalmente devido ao aumento do envelhecimento populacional e de comorbidades como obesidade e hipertensão. Para o ano de 2030, é estimado que o DM seja a sétima doença mais prevalente e a sétima causa de morte no mundo. O DM pré-gestacional (DMPG) e o DM gestacional (DMG) podem causar danos ao desenvolvimento fetal e à saúde materna. O objetivo do presente estudo foi analisar a influência do DMPG e do DMG sobre o surgimento de complicações durante a gestação e no desenvolvimento de malformações congênitas (MCs). Foi realizada uma pesquisa de literatura no banco de dados do PubMed. Foram analisados estudos em humanos e animais, publicados entre janeiro de 2012 e junho de 2017. Foram encontradas 131 publicações, das quais 73 foram utilizadas. Os estudos analisados demonstraram que o DMPG e o DMG estão associados a um aumento das complicações gestacionais e ao risco de desenvolver MCs. O DMPG e o DMG estão associados a um aumento no risco de desenvolver MCs nos sistemas cardiovascular, nervoso, genital, esquelético e urinário. As malformações cardíacas são as mais relatadas; dentre as quais, destacam-se os defeitos septais. Esta revisão conclui que o DM na gravidez deve ser prevenido principalmente na fase de organogênese, por meio do controle de peso e do sedentarismo materno, com o diagnóstico precoce das alterações hiperglicêmicas, tendo o intuito de evitar uma epidemia de morbimortalidade em gerações afetadas pelo diabetes no período gestacional.

ABSTRACT

Currently the number of people affected by diabetes mellitus (DM) is increasing, mainly due to the increase of the aging population and of comorbidities such as obesity and hypertension. By the year 2030 it is estimated that DM is the seventh most prevalent disease and the seventh cause of death in the world. Pre-gestational DM (PGDM) and gestational DM (GDM) can cause damage to fetal development and maternal health. Objective of the present study was to analyze the influence of PGDM and GDM on the development of complications during pregnancy and the development of congenital malformations (MCs). A literature search was made on the PUBMED database. We analyzed human and animal studies, published between January 2012 and June 2017. We found 131 publications, of which 73 were used. Studies have shown that DMPG and DMG are associated with an increase in gestational complications and the risk of developing MCs. DMPG and DMG in pregnancy is associated with an increased risk of developing MCs in the cardiovascular, nervous, genital, skeletal, and urinary systems. Cardiac malformations are the most frequently reported, among which septal defects are prominent. This review concludes that DM in pregnancy should be prevented mainly in the organogenesis phase, with weight control and maternal sedentarism and with the early diagnosis of hyperglycemic alterations, in order to avoid an epidemic of morbidity and mortality in generations affected by diabetes in the gestational period.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o número de pessoas afetadas pelo *diabetes mellitus* (DM) está aumentando, principalmente devido aos fenômenos de crescimento populacional, urbanização, envelhecimento e ao aumento de comorbidades como obesidade, sedentarismo e hipertensão.⁽¹⁻⁴⁾ Estima-se que, até o ano de 2030, o DM será a sétima doença mais prevalente e a sétima causa de morte no mundo.⁽⁵⁾ Segundo a Federação Internacional de Diabetes, no ano de 2040 cerca de 23,3 milhões de brasileiros serão acometidos com DM.⁽⁶⁾

O DM é um conjunto de doenças com etiologias heterogêneas caracterizadas por alto nível de glicose na corrente sanguínea, que pode ser causado por perdas na produção de insulina, no funcionamento desse hormônio, ou ambos.⁽¹⁾ A caracterização da disglucemia proporciona a compreensão da fisiopatologia e o embasamento adequado para o manejo de cada subtipo de DM. A atual classificação geral do DM é constituída por quatro subtipos gerais: I – DM tipo 1 (DM1); II – DM tipo 2 (DM2); III – DM gestacional (DMG); IV – outros tipos específicos causados por defeitos genéticos, endocrinopatias, infecções, drogas, entre outros.⁽⁷⁾

O DM1 ocorre devido à destruição das células do tipo β pancreáticas, que produzem o hormônio insulina, e os tratamentos dessa doença são baseados na administração de insulina exógena.⁽⁸⁾ Geralmente, o DM1 manifesta-se na adolescência e compreende 5% dos adultos diagnosticados com DM.⁽¹⁾ O DM2, por outro lado, compreende cerca de 95% de todos os diagnósticos de DM na idade adulta e envolve a resistência à insulina, uma complicação em que as células teciduais não utilizam adequadamente a insulina produzida pelo pâncreas.^(1,8) Assim, as células β do pâncreas perdem gradualmente a capacidade de produzir quantidades suficientes de insulina.⁽¹⁾

Gestantes portadoras de DM podem ser divididas em três grupos (Quadro 1): aquelas com diagnóstico de DM antes da gestação, conhecidas como DM pré-gestacional (DMPG), aquelas com diagnóstico de DM na gestação (do inglês *overt diabetes*) e mulheres com DMG. O DMPG consiste de pacientes que já tinham o diagnóstico prévio de DM, sendo geralmente de DM1 ou DM2. Já no DM diagnosticado na gestação (*overt diabetes*), as pacientes não apresentam o diagnóstico prévio de DM, tendo hiperglicemia detectada na gravidez e com níveis glicêmicos sanguíneos que obedecem aos critérios para o diagnóstico de DM na ausência do período gravídico. Por outro lado, no DMG, incluem-se mulheres com hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos que não atingem os critérios de diagnóstico para DM na ausência da gestação.^(7,9)

A prevalência do DMG varia de acordo com a população analisada e os parâmetros diagnósticos. Nos EUA, a prevalência varia de 1% a 14% de todas as gestações,⁽¹⁰⁾ e no Brasil a prevalência estimada é de 2,4% a 7,2%.⁽¹¹⁾ O DM na gestação aumenta o risco de desenvolver malformações congênitas (MCs) nos sistemas cardiovascular,^(12,13)

Quadro 1. Categorização do *diabetes mellitus* na gestação

Diabetes mellitus pré-gestacional (DMPG)
Ter diagnóstico prévio do <i>diabetes mellitus</i> tipo 1, <i>diabetes mellitus</i> tipo 2, ou outros tipos específicos de diabetes.
Diabetes mellitus diagnosticado na gestação (overt diabetes)
Ter o diagnóstico de <i>diabetes mellitus</i> durante a gestação. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL 2 horas após de TTOG 75g ≥ 200 mg/dL
Diabetes mellitus gestacional
Ter hiperglicemia detectada pela 1ª vez durante a gestação com níveis glicêmicos que não atingem os critérios de diagnóstico para <i>diabetes mellitus</i> na ausência da gestação. Apenas um valor alterado na curva glicêmica gestacional Glicemia de jejum: ≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl 1ª hora pós-sobrecarga: ≥ 180 mg/dl ou 2ª horas pós-sobrecarga: ≥ 153 mg/dl e < 200 mg/dl

Fonte: American Diabetes Association⁽⁷⁾ e Oliveira *et al.*⁽⁹⁾
TTOG: teste oral de tolerância à glicose.

nervoso central⁽¹⁴⁾ e geniturinário,⁽¹⁵⁾ bem como outras complicações como macrossomia, convulsões neonatais e icterícia.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A associação entre a hiperglicemia e o desenvolvimento de MCs foi estabelecida, mas o mecanismo pelo qual esse processo ocorre ainda não foi elucidado. Hipóteses incluem que a hiperglicemia causa danos ao desenvolvimento do saco vitelino e da placenta por meio do aumento da produção e liberação de radicais livres de oxigênio e inositol, e deficiência de ácido araquidônico, que induz a redução da comunicação placentária entre a gestante e o feto.^(19,20) A maioria dos desfechos fetais adversos durante a gravidez está relacionada à ausência de controle materno da glicose durante o período de organogênese.⁽¹⁶⁾

Gestantes que não possuem DMPG podem desenvolver DMG devido a várias alterações no metabolismo que promovem o aumento da resistência à insulina e o surgimento de DM.⁽¹⁶⁾ Para preservar as necessidades metabólicas do feto, mudanças na produção de hormônios ocorrem durante a gravidez.⁽²¹⁾ A gonadotrofina coriônica, o estradiol e a prolactina, bem como o lactogênio placentário, o cortisol e a progesterona,^(22,23) agem como hormônios anti-insulínicos.⁽¹⁶⁾

No DMG, os níveis de insulina produzidos pelo pâncreas são insuficientes para as necessidades maternas e fetais; portanto, a produção de insulina aumenta nas células β pancreáticas de mulheres grávidas.⁽²²⁾ Mesmo o refinado mecanismo endócrino de compensação, a resistência fisiológica à insulina, ocorre em mulheres grávidas, geralmente no final do segundo ou durante o terceiro trimestre da gravidez. Como resultado, os hormônios anti-insulínicos induzem uma redução no nú-

mero de receptores de insulina, o que afeta os mecanismos intracelulares que reduzem a absorção de glicose nos tecidos.^(16,24)

Após o período gestacional, as pacientes que desenvolveram DMG geralmente restituem o metabolismo adequado de glicose por até um ano após o parto.⁽²⁴⁾ No entanto, cerca de 38% das mulheres com DMG são diagnosticadas com DM2 no primeiro ano pós-parto após o DMG.⁽²⁵⁾

A monitorização inadequada dos distúrbios metabólicos que causam situações hiperglicêmicas durante a organogênese é um dos principais fatores associados ao desenvolvimento de MCs.⁽¹⁹⁾ A hiperglicemia descontrolada nas primeiras semanas de gravidez induz a complicações graves, como aborto espontâneo e MCs. A hiperglicemia materna causa crescimento fetal excessivo e aumento do risco de morte fetal durante as últimas quatro a seis semanas de gestação.⁽²⁶⁾ Além disso, a hiperinsulinemia aumenta a incidência de síndrome respiratória após o nascimento^(14,26) e pode alterar o sistema imunológico da placenta e do neonato.^(27,28)

Apesar do conhecimento estabelecido sobre os efeitos danosos do DM e os avanços no tratamento, estudos recentes mostraram aumento na incidência de DM entre mulheres grávidas.^(4,29) Assim, os defeitos congênitos induzidos pelo diabetes são significativos problemas de saúde pública. Nesse contexto, a presente revisão tem por objetivo analisar a influência do DMPG e do DMG sobre o surgimento de complicações durante a gestação e no desenvolvimento de MCs.

MÉTODOS

Fonte de dados

Foi realizada uma pesquisa abrangente de literatura no banco de dados do PubMed utilizando as seguintes palavras-chave na língua inglesa: “*gestational diabetes*”, “*congenital abnormalities*”, “*birth defects*”, “*birth defects caused by gestational diabetes*” e “*pregestational diabetes*”. Os critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos foram: estudos em humanos e animais, publicados entre janeiro de 2012 e junho de 2017. Foram encontradas 131 publicações, das quais 73 foram utilizadas e 58 foram excluídas por não abordarem o tema. As referências dos artigos selecionados também foram avaliadas, e a metodologia pode ser observada na figura 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na maioria dos estudos analisados, a idade das gestantes cujos fetos tinham MCs não diferiu entre diabéticas e não diabéticas.^(13,14,30) No entanto, outros estudos relataram o aumento da idade materna em mães diabéticas de fetos com anomalias,⁽³¹⁻³³⁾ sendo essas anomalias mais graves do que as de mães não diabéticas.^(31,32)

De maneira geral, mulheres grávidas com DMPG e DMG são mais propensas a terem cesáreas e estão em

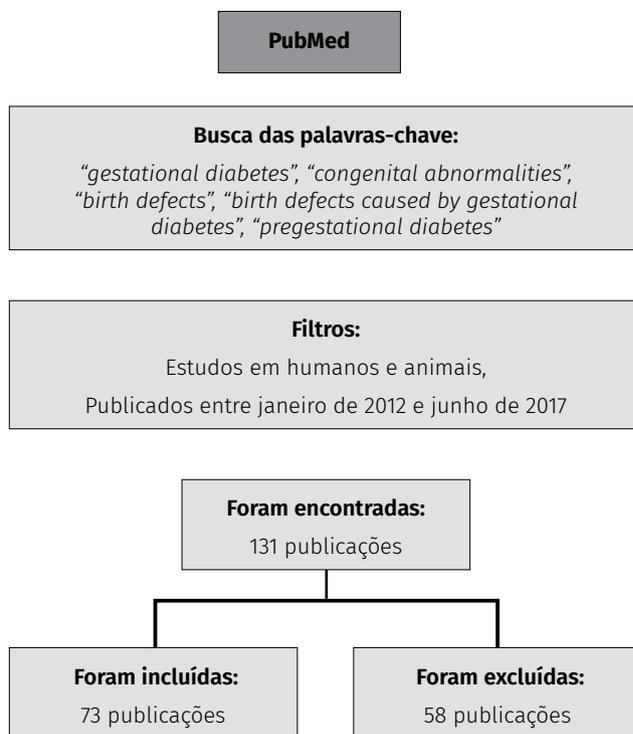


Figura 1. Pesquisa na literatura utilizando o banco de dados do PubMed

maior risco de desenvolver complicações na gravidez, como anemia, depressão, hipertensão, infecções, enxaquecas, complicações cardíacas, respiratórias e obstétricas. Assim, essas pacientes apresentam maiores custos médicos do que pacientes não diabéticas.^(14,33-35)

DM ou hiperglicemia durante a gravidez afeta negativamente a placenta e o feto.^(20,36,37) A placenta é um órgão característico de mamíferos do sexo feminino e é evolutivamente conservada entre as espécies.⁽³⁸⁾ Esse órgão desempenha vários papéis, incluindo a secreção de hormônios, a troca de metabólitos entre o feto e a mãe, a circulação de nutrientes, a modulação do sistema imunológico materno e o crescimento fetal.⁽³⁹⁾ Saad *et al.*⁽²⁰⁾ demonstraram que existem diferenças nas placentas de ratas grávidas com DMPG em comparação com ratas não diabéticas. As placentas de ratas diabéticas apresentaram pesos aumentados, níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROS) e caspase 3, e níveis reduzidos de vitaminas antioxidantes (vitaminas C e E) e do fator de crescimento placentário-2.

Um estudo avaliou as alterações macroscópicas da placenta associadas a condições clínicas em mulheres com e sem diabetes e seus recém-nascidos. Mulheres com DMG, quando comparadas a mulheres sem DM, apresentaram maiores quantidades de hidroxapatita (calcifilaxia) depositada sobre a superfície da placenta e maior número de alterações da placenta.⁽³⁷⁾ Tais lesões podem comprometer a comunicação efetiva dos nutrientes e a troca de gases entre a mãe e o feto, comprometendo o crescimento fetal e a saúde da mãe e do feto.

Estudos reportaram menor peso em recém-nascidos de mães diabéticas em relação a recém-nascidos de mães não diabéticas.^(20,35) No entanto, Savvidou *et al.*⁽³³⁾ e Salge *et al.*⁽³⁷⁾ relataram que recém-nascidos de mães diabéticas apresentam maior peso. Além disso, o DM altera as circunferências da cabeça, tórax e abdome do recém-nascido. Mães com DMPG ou DMG tiveram recém-nascidos com maiores circunferências do que mães sem diabetes. Curiosamente, foi sugerido que a circunferência do pescoço pode ser uma ferramenta viável para o rastreamento de DMG.⁽⁴⁰⁾

Estudos têm demonstrado que recém-nascidos de mães com DMG geralmente apresentam prematuridade^(29,35) e macrossomia.^(4,14,41) Adicionalmente, Jovanović *et al.*⁽¹⁴⁾ observaram que a macrossomia foi significativa em recém-nascidos de mães com DMPG, quando comparados com recém-nascidos de mães com DMG.⁽¹⁴⁾ Curiosamente, existem diferenças em relação às complicações fetais entre as mães com DMG com base nos níveis de glicose no sangue. Pacientes com níveis mais elevados de glicose tiveram fetos com maior macrossomia e hipoglicemia, em relação aos pacientes com níveis mais baixos de glicose no sangue.⁽⁴¹⁾

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Os MCs são responsáveis pela mortalidade de aproximadamente 276 mil crianças por ano em todo o mundo. Embora 50% das MCs tenham etiologias inexplicadas, algumas causas podem ser atribuídas a fatores genéticos, nutricionais, infecciosos e/ou ambientais.⁽⁴²⁾ Fatores ambientais contribuem em aproximadamente 10% dos casos de MCs^(34,43) e, entre eles, os níveis aumentados de glicose na gestação destacam-se como um importante teratôgeno.

CARDIOVASCULAR

Malformações cardiovasculares são as MCs mais comuns em fetos de mulheres com diabetes⁽¹²⁾ e ocorrem em cerca de 8,5% dos casos, com incidência 10 vezes maior do que a encontrada na população geral.^(11,13) Nesta revisão, observamos que as malformações fetais no sistema cardiovascular são mais frequentemente associadas com mães diabéticas do que com mães não diabéticas nos estudos em geral analisados.^(14,44-47)

As malformações comumente relatadas foram a cardiomiopatia hipertrófica, a doença arterial coronariana (DAC), a tetralogia de Fallot (estenose aórtica e pulmonar, comunicação interventricular e hipertrofia ventricular direita) e as disfunções nas artérias e veias.^(13,14,19,30,44,46,48)

Um estudo realizado nos EUA observou os nascimentos de 2004 a 2011 e constatou que 7,86% das gestantes estavam associadas com DM1, 0,13% com DM2, 1,21% com DMG e 6,29% com DMG evoluindo para DM2. Todas essas pacientes apresentaram risco aumentado de seus fetos apresentarem anomalias, e as anomalias cardíacas foram mais associadas ao DMPG e DMG.⁽¹⁴⁾

Um estudo realizado na Dinamarca analisou 2 milhões de nascimentos em um período de 34 anos e mostrou que o DMPG foi associado a aumento de quatro vezes no risco de cardiopatias congênitas da prole. Da mesma forma, com DM1 e DM2, o aumento no risco de defeitos cardíacos congênitos foi estável ao longo do tempo. Além disso, a ocorrência de DMPG conferiu aumento de quase oito vezes no risco de doença coronariana em comparação com mulheres não diabéticas.⁽⁴⁹⁾

A ecocardiografia fetal e a ultrassonografia foram utilizadas para avaliar os parâmetros funcionais e estruturais para a detecção de anormalidades cardíacas nos fetos de mulheres com diabetes.^(13,31,45) Um estudo realizado no Irã avaliou a prevalência de malformações cardíacas em fetos de mães com DMPG e DMG. Mulheres com DMPG e DMG apresentaram mais fetos com malformações cardíacas em comparação com mulheres não diabéticas. A cardiomiopatia hipertrófica foi a malformação mais comum (40% dos fetos) e foi mais prevalente em gestantes portadoras de DMPG do que naquelas com DMG.⁽¹³⁾

Na China,⁽³¹⁾ estimou-se a prevalência de DAC por meio do ultrassom Doppler e os principais indicadores de risco em recém-nascidos. Dos 90.796 recém-nascidos, 1.817 foram diagnosticados com DAC. O defeito no septo atrial se apresentou como a lesão cardíaca mais comum. DMG, juntamente com idade materna avançada, presença de infecção e hipertensão, histórica familiar e baixa escolaridade foram relacionados como importantes fatores de risco para DAC.

A maioria das anomalias nos distúrbios das válvulas cardíacas está associada à formação do septo. Um estudo mostrou que fetos de camundongos diabéticos apresentam maior risco de estenose aórtica e de defeitos ventriculares pulmonares e septais.⁽⁵⁰⁾

O defeito completo do canal atrioventricular representa uma deformidade cardíaca comum. Um estudo desenvolvido nos Estados Unidos mostrou associação entre o defeito completo do canal atrioventricular não sintomático na prole e a presença do DMPG e DMG, apresentando a razão de prevalência ajustada de 6,74 e de 1,69, respectivamente.⁽⁴⁴⁾

Existem evidências de que DMG induz aumento na espessura do septo interventricular e na parede ventricular em fetos humanos. A frequência da ocorrência da formação do septo interventricular e a espessura das paredes ventriculares fetais foram significativamente aumentadas na presença de DMG.⁽³⁰⁾ Em camundongos, a exposição fetal à hiperglicemia pode induzir crescimento excessivo do septo cardíaco, mesmo na ausência de DMG. O ecocardiograma de ratos expostos à glicose durante a gestação mostrou o aumento do espessamento do septo cardíaco e a proliferação miocárdica em fetos de ratos, quando comparados ao grupo controle.⁽⁴⁷⁾

A hiperglicemia durante a embriogênese pode alterar a expressão gênica em componentes celulares cruciais para o desenvolvimento cardíaco.⁽⁴⁹⁾ Zhao⁽⁵⁰⁾ relatou que o diabetes materno regula negativamente os genes da

família WNT, FZD e β -catenina. Esses genes medeiam positivamente a sinalização da via WNT, que está envolvida nos processos de embriogênese e desenvolvimento.⁽⁵⁰⁾ Em nível celular, são observados os mecanismos de hiperplasia, hipertrofia, diminuição da proliferação celular e aumento do estresse oxidativo, dos depósitos de colágeno no coração e das alterações na sinalização de TGF e WNT.^(46,50) Esses dados são interessantes para elucidar o mecanismo pelo qual a hiperglicemia induz MCs.

NEURAL

Nos estudos analisados nesta revisão, foi observada a associação entre malformações do sistema nervoso central e o diabetes na gestação em humanos^(29,51,52) e animais.^(20,53-56)

Um estudo populacional desenvolvido no Canadá mostrou que fetos de mulheres com DMPG apresentaram risco aproximadamente três vezes maior de anomalias do sistema nervoso quando comparados a fetos de mulheres não diabéticas.⁽²⁹⁾

O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico arterial perinatal é uma causa comum de paralisia cerebral hemiplégica em crianças. Um estudo retrospectivo de caso-controle realizado na Borgonha, França, confirmou a incidência de 1 por 4.400 nascidos vivos. Em comparação com os controles, o DMG foi associado a essa patologia.⁽⁵¹⁾

Os defeitos do tubo neural são MCs complexas do sistema nervoso central. As mães diabéticas possuem aproximadamente cinco vezes mais chances de ter um feto com defeito no tubo neural do que mães não diabéticas.⁽⁵⁷⁾ Estudos com modelos animais mostraram que a hiperglicemia materna pode causar complicações na formação do tubo neural, como tubos neurais abertos em embriões de codornas,⁽⁵⁴⁾ ratos⁽²⁰⁾ e camundongos.^(53,55,56)

Apesar de os mecanismos envolvidos nos defeitos do tubo neural em resposta ao diabetes não serem elucidados, estudos relataram que a hiperglicemia na gestação altera a expressão gênica e eventos epigenéticos.^(53,56) O diabetes materno foi associado com o aumento dos mecanismos de metilação⁽⁵⁸⁾ e a redução da acetilação em ratos.⁽⁵⁶⁾ Zhong *et al.*⁽⁵⁸⁾ demonstraram que os defeitos do tubo neural foram reduzidos após a redução da metilação do DNA. O tratamento de camundongos com inibidor da metilação do DNA bloqueou a hipermetilação em genes essenciais durante a embriogênese e os defeitos do tubo neural induzidos pelo diabetes foram reduzidos, sugerindo que esse mecanismo desempenha papel importante na patogênese do diabetes.⁽⁵⁸⁾

ÓRGÃOS GENITAIS

A criptorquidia é uma MC genital na qual um ou ambos os testículos estão ausentes no nascimento. Essa malformação possui prevalência entre 1,63% e 2,90%⁽⁵⁹⁾ e, em aproximadamente 70% das crianças afetadas, os testículos caem espontaneamente nos primeiros três a seis meses após o nascimento.⁽⁶⁰⁾ Rantakokko *et al.*⁽¹⁵⁾ observaram maior prevalência de diabetes em gestantes

de meninos com criptorquidia quando comparadas com gestantes de meninos sem essa condição. Além disso, uma metanálise de 32 estudos mostrou que o DMG estava associado ao aumento do risco de criptorquidia.⁽⁶¹⁾

Um relato de caso descreveu a polissomia do cromossomo 49,XXXXY em uma criança de 14 anos de idade. Essa é uma polissomia sexual rara (incidência: 1 por 85.000 nascimentos) com uma tríade característica clássica de retardo mental, malformação esquelética e hipogonadismo. A paciente apresentava malformações faciais grosseiras, criptorquidia do testículo direito, deformidades no nervo vago, agenesia do rim direito e hidronefrose do rim esquerdo. O genótipo e o fenótipo foram associados aos efeitos teratogênicos do DMG durante a embriogênese.⁽⁶²⁾

MUDANÇAS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Um estudo relatou que o DM pode modular o sistema imunológico de recém-nascidos.⁽²⁷⁾ A imunidade inata é a primeira linha de defesa de um recém-nascido contra patógenos infecciosos.⁽⁶³⁾ Yanai *et al.*⁽²⁷⁾ mostraram que existem diferenças entre a imunidade inata (medida em monócitos do sangue do cordão umbilical) de recém-nascidos cujas mães possuem DM com a de mães não diabéticas. Especificamente, recém-nascidos de mães diabéticas tinham mais mediadores da imunidade inata, como a interleucina (IL)-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e receptores *toll-like* (TLRs) 1, 2 e 3.

As consequências do aumento da sinalização de TLR têm efeitos contraditórios sobre a invasão de patógenos.⁽⁶⁴⁾ A resposta imune por TLRs induz efeitos positivos na eliminação de patógenos.⁽⁶⁵⁾ No entanto, existem indicações de que a sinalização de TLR exacerba os processos inflamatórios em doenças autoimunes e na lesão tecidual.⁽⁶⁵⁾ Porém, não está claro quais os efeitos dessa disfunção em fetos de mães diabéticas, embora estudos tenham observado que recém-nascidos de mães diabéticas apresentam maior risco de desenvolver infecções.⁽¹⁴⁾

A aparente desregulação imune no DM sugere um interessante alvo terapêutico para o DM. Albaghdadi *et al.*⁽⁴⁵⁾ e Nevers *et al.*⁽⁶⁶⁾ mostraram que os úteros de fêmeas de camundongos obesas e diabéticas (modelo de DM2) expostos ao imunossupressor tacrolimo apresentaram redução do risco de desenvolver grandes MCs. Além disso, a produção placentária de TNF α e IL-16 nos tratados com tacrolimo foi restaurada para níveis não diabéticos e o tratamento resultou na inibição da ativação aberrante de monócitos e macrófagos durante a gravidez de ratas diabéticas.⁽⁴⁵⁾ No entanto, o uso do tacrolimo aumentou os riscos do baixo peso ao nascer e da ocorrência de parto prematuro.⁽⁴⁵⁾

OUTRAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

O DMG também tem sido associado a outras malformações fetais no olho⁽¹⁸⁾ e no sistema urinário^(35,62) e esquelético.⁽³²⁾ Um estudo de caso-controle conduzido em

Taiwan relatou que a incidência de MCs do trato urinário era de aproximadamente 4,2 por 10.000 e que esse defeito tinha associação com o DMG.⁽³⁵⁾ Outro estudo sugeriu que as anomalias do trato urinário, como agenesia do rim direito e hidronefrose do rim esquerdo, poderiam ser causadas pelo DMG.⁽⁶²⁾

No Brasil, um estudo relatou maior prevalência de fissuras orofaciais na prole de mães com DM em relação à população em geral.⁽³²⁾ Além disso, os embriões de galinha, quando expostos a diferentes doses de glicose, apresentaram malformações do olho, como microftalmia, tamanho reduzido da lente, cálices fechados e defeitos ópticos e retiniais.^(18,67) Curiosamente, os genes Six3, Pax6 e OTX2, envolvidos na regulação do desenvolvimento ocular, foram reprimidos pela hiperglicemia.⁽¹⁸⁾

Em relação às anormalidades cromossômicas, estudos mostraram associação entre o DMG com as trissomias do 13, 18 e 21⁽⁶⁸⁾ e a polissomia do 49,⁽⁶²⁾ e o DMPG com a ocorrência da trissomias do 21.^(33,68)

ASSOCIAÇÃO DO DIABETES PRÉ-GESTACIONAL E GESTACIONAL COM O DESENVOLVIMENTO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS ESTRUTURAIS

Os estudos apresentados fornecem evidências de que o diabetes na gestação pode causar danos irreversíveis ao desenvolvimento fetal, alterando a morfologia placentária⁽³⁷⁾ e o metabolismo celular,⁽³⁸⁾ que comprometem a comunicação placentária entre o feto e a mãe.^(19,20)

A hiperglicemia pode levar os recém-nascidos a prematuridade,⁽²⁹⁾ macrossomia,^(4,69) baixo peso^(20,35) e aumento da circunferência da cabeça, tórax e abdome.⁽⁴⁰⁾ Além disso, em casos graves, o diabetes na gestação causa malformações fetais, como cardíacas, neuronais, urinárias, esqueléticas e síndromes.^(19,32,46,48,61,68) Apesar da não elucidação dos processos envolvidos entre o DMG e o DMPG e o desenvolvimento das MCs, elaboramos um modelo hipotético para ilustrar esses mecanismos (Figura 2).

O diabetes na gravidez pode causar danos ao desenvolvimento fetal que reduzem a comunicação placentária e o transporte de nutrientes. Na placenta, podem ser observadas alterações macroscópicas, como ganho de peso placentário, calcificação e formação de depósitos de fibrina e alterações moleculares, como o aumento das EROS e da caspase 3, que induzem a morte celular. No feto, a hiperplasia aumentada, a hipertrofia, o estresse oxidativo e a deposição de colágeno, e a redução da proliferação celular podem ocorrer. Ao nascer, a prematuridade, a macrossomia, a redução de peso e o aumento da circunferência da cabeça, tórax e abdome podem ser observados no recém-nascido. Em casos mais graves, o diabetes na gestação causa várias MCs, como cardíacas, neuronais, urinárias, esqueléticas e síndromes.

Esta revisão mostra a associação do DMPG e do DMG com o desenvolvimento de MCs por meio de vários estudos, tanto em modelos animais como em seres humanos (Quadro 2). Como esperado podemos observar maior associação do DMPG^(13-15,20,29,32,33,44,45,49,50,53,55,56,70)

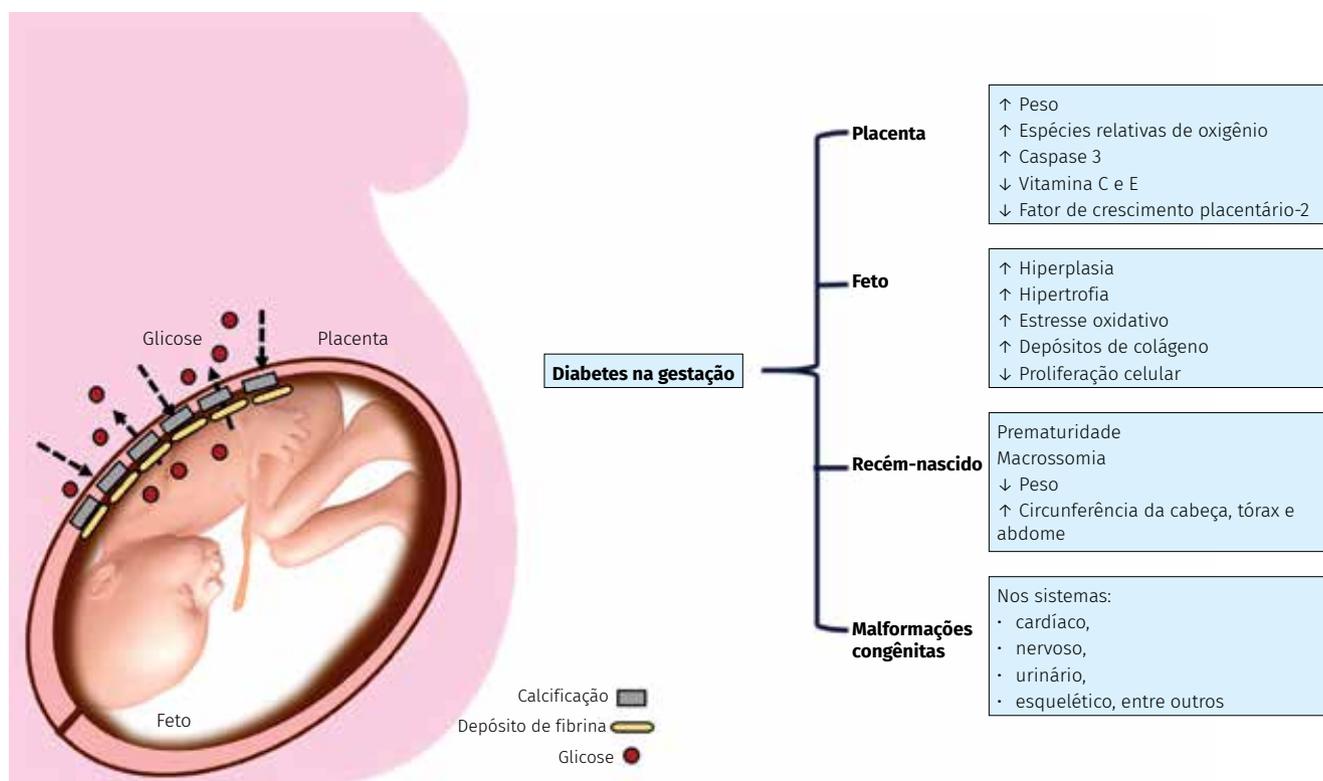


Figura 2. Modelo hipotético do impacto do diabetes na gravidez

Quadro 2. Associação do *diabetes mellitus* pré-gestacional e gestacional com o desenvolvimento de malformações congênitas na prole em estudos envolvendo seres humanos e animais

Anomalia congênita	Diabetes	Defeitos	Modelo	Estudo
Cardíaca	Gestacional	Acidente vascular cerebral isquêmico arterial perinatal	Humano	Darmency-Stamboul <i>et al.</i> (2012) ⁽⁵¹⁾
Cardíaca	Pré-gestacional Gestacional	Defeito completo do canal atrioventricular	Humano	Agopian <i>et al.</i> (2012) ⁽⁴⁴⁾
Cardíaca	Pré-gestacional Gestacional	Cardiopatía hipertrófica, comunicação interventricular, <i>truncus arteriosus</i> ; dextrocardia; estenose mitral e aórtica grave; atresia pulmonar com válvula tricúspide mixomatosa com regurgitação tricúspide grave	Humano	Tabib <i>et al.</i> (2013) ⁽¹³⁾
Cardíaca	Gestacional	Septo interventricular e aumento da espessura das paredes ventriculares fetais	Humano	Garg <i>et al.</i> (2014) ⁽³⁰⁾
Cardíaca	Gestacional	Defeito do septo atrial e ventricular	Humano	Liu <i>et al.</i> (2015) ⁽³¹⁾
Cardíaca	Pré-gestacional	Defeitos do septo atrioventricular, defeito do septo ventricular, defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular, <i>truncus arteriosus</i> , tetralogia de Fallot Defeitos conotrunciais, <i>truncus arteriosus</i> , obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo, defeitos septais: ventricular e atrial	Humano	Øyen <i>et al.</i> (2016) ⁽⁴⁹⁾
Cardíaca	Pré-gestacional	Estenose aórtica e pulmonar e <i>truncus arteriosus</i>	Ratos	Zhao (2014) ⁽⁵⁰⁾
Cardíaca	Hiperglicemia*	Hipertrofia ventricular com dextrocardia e hipertrofia ventricular e dextrocardia com a anomalia de fusão com o tubo cardíaco primário bilateral.	Embriões de galinha	Wang <i>et al.</i> (2015) ⁽⁷¹⁾
Cardíaca	Pré-gestacional	Defeitos do septo ventricular e <i>truncus arteriosus</i>	Ratos	Wu <i>et al.</i> (2017) ⁽⁷⁰⁾
Neural	Alta glicose*	Fechamento inadequado e displasia do tubo neural	Embriões de codornas e células	Chen <i>et al.</i> (2013) ⁽⁵⁴⁾
Neural	Pré-gestacional	Defeitos do tubo neural	Camundongos	Salbaum <i>et al.</i> (2015) ⁽⁵⁵⁾
Neural e esquelética	Pré-gestacional	Retardo de crescimento, má rotação e mandíbula curta, tubo neural aberto	Camundongos	Saad <i>et al.</i> (2016) ⁽²⁰⁾
Neural	Pré-gestacional	Defeitos do tubo neural	Camundongos	Cao <i>et al.</i> (2017) ⁽⁵³⁾
Neural	Pré-gestacional	Defeitos do tubo neural	Camundongos	Yu <i>et al.</i> (2017) ⁽⁵⁶⁾
Síndrome e urinária	Gestacional	Síndrome 49,XXXXY e agenesia renal	Humano	Sumathipala <i>et al.</i> (2012) ⁽⁶²⁾
Síndrome	Pré-gestacional	Trissomia do 21	Humano	Savidou <i>et al.</i> (2012) ⁽³³⁾
Síndrome	Pré-gestacional Gestacional	Criptorquidismo	Humano	Rantakokko <i>et al.</i> (2013) ⁽¹⁵⁾
Ocular	Gestacional	Microftalmia, tamanho da lente reduzida, células soltas e desordenadas	Embriões de galinha	Tan <i>et al.</i> (2015) ⁽⁶⁷⁾
Ocular	Gestacional	Microftalmia, cristalino reduzido e translocado para o exterior do copo óptico, copo óptico fechado e retina fina	Embriões de galinha	Zhang <i>et al.</i> (2016) ⁽¹⁸⁾
Várias	Pré-gestacional	Cardiovasculares, nervoso, gastrointestinais, geniturinários e musculoesqueléticos	Humano	Liu <i>et al.</i> (2015) ⁽²⁹⁾

Anomalia congênita	Diabetes	Defeitos	Modelo	Estudo
Várias	Pré-gestacional	Circulatório, fissura, digestivo, face, coração, tegumento, sistema nervoso	Humano	Jovanović <i>et al.</i> (2015) ⁽¹⁴⁾
Várias	Gestacional	Trissomia do 21, 13 e 18* e sequência de displasia caudal	Humano	Oliveira <i>et al.</i> (2011) ⁽⁶⁸⁾
Várias	Pré-gestacional	Costelas supranumerárias [#] , atraso na ossificação, hidronefrose, hidrocefalia e defeito do septo interventricular. Ausência de vesícula biliar e número deficiente de lobos no pulmão direito.	Ratos	Albaghdadi <i>et al.</i> (2017) ⁽⁴⁵⁾
Urinária	Gestacional	Anomalias no rim e no trato urinário	Humano	Tain <i>et al.</i> (2016) ⁽³⁵⁾
Esquelética	Pré-gestacional Gestacional	Fendas orofaciais	Humano	Trindade-Suedam <i>et al.</i> (2016) ⁽³²⁾

* Para obter altas taxas de glicose, os embriões de galinha foram tratados com glicose. Com base nas características dos diabetes tipo 1 e 2, esse é um modelo animal que examina a influência da hiperglicemia no desenvolvimento fetal. # Variação anatômica, mas não é considerada uma malformação (*14 em vez de 13 costelas).

com as MCs, no entanto existem muitas evidências de que o DMG também pode causar anomalias estruturais congênitas na prole.^(13,15,18,30-32,35,44,51,62,67,68)

Os estudos analisados demonstraram que o DMPG e o DMG estão associados a aumento das complicações gestacionais e ao risco de MCs nos sistemas cardiovascular,^(13,14,29-31,44,45,49-51,70,71) nervoso,^(14,20,53,56) genital,^(14,15,29) esquelético,^(14,20,29,45,68) urinário,^(35,45,62) olho,^(18,67) e síndromes.^(33,62,68) As malformações cardíacas foram as mais associadas a esses tipos de DM nos estudos analisados em geral e em estudos envolvendo seres humanos, sendo fortemente relatadas em fetos com defeitos septais.^(13,30,31,44,49,51) Porém, em modelos animais, as alterações do sistema nervoso foram mais frequentes,^(20,53,55,56) dentre essas, destacaram-se os defeitos no tubo neural.^(20,53-56) Interessantemente, existe uma limitação em estudar DMG em modelos animais, e isso pode dificultar o melhor entendimento dessa doença, mas avanços têm sido realizados.^(18,67)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hiperglicemia materna induz malformações embrionárias por meio de múltiplas cascatas moleculares envolvidas nos processos de embriogênese e desenvolvimento fetal que comprometem a saúde fetal-materna. Estudos em humanos e animais demonstraram que o DMPG e o DMG na gravidez estão associados a aumento das complicações gestacionais e ao risco de MCs nos sistemas cardiovascular, nervoso, genital, esquelético, urinário, entre outros, sendo as malformações cardíacas as alterações mais relatadas nos estudos apresentados; dentre essas, destacam-se os defeitos septais. Dessa forma, as mulheres portadoras de DMPG, assim como as portadoras de DMG diagnosticadas no início da gestação, possuem maior prevalência de malformações quando comparadas a mulheres sem tal morbidade. O diagnóstico ultrassonográfico pode ser uma ferramenta importante na identificação de alterações estruturais

causadas pelo DM, por permitir o planejamento do parto e o seguimento neonatal, além de auxiliar na adaptação e no aconselhamento das famílias para a realidade da chegada de um recém-nascido com MCs. Esta revisão conclui que o DM na gravidez deve ser prevenido principalmente na fase de organogênese, por meio do controle de peso e do sedentarismo materno, com o diagnóstico precoce das alterações hiperglicêmicas, tendo o intuito de evitar uma epidemia de morbimortalidade em gerações afetadas pelo diabetes no período gestacional.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão de bolsa de doutorado para Cruz e Melo N e Moraes CL.

REFERÊNCIAS

- Comerford KB, Pasin G. Emerging evidence for the importance of dietary protein source on glucoregulatory markers and type 2 diabetes: different effects of dairy, meat, fish, egg, and plant protein foods. *Nutrients*. 2016;8(8):pii:E446. doi: 10.3390/nu8080446
- Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sciree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):293-301. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.026
- Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med*. 2013;369(10):954-64. doi: 10.1056/NEJMra1203528
- Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*. 2017;60(10):1913-21. doi: 10.1007/s00125-017-4353-9
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081

8. Ribeiro MEB, Liberatore Junior RDR, Custodio R, Martinelli Junior CE. Continuous insulin therapy versus multiple insulin injections in the management of type 1 diabetes: a longitudinal study. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):86-90. doi: 10.1016/j.rppede.2015.06.019
9. Oliveira JEP, Montenegro Junior RM, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo, SP: Clannad; 2017.
10. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s88
11. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1151-5. doi: 10.2337/diacare.24.7.1151
12. Correa A. Pregestational diabetes mellitus and congenital heart defects. *Circulation*. 2016;133(23):2219-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022960
13. Tabib A, Shirzad N, Sheikhbahaei S, Mohammadi S, Qorbani M, Haghpanah V, et al. Cardiac malformations in fetuses of gestational and pre gestational diabetic mothers. *Iran J Pediatr*. 2013;23(6):664-8.
14. Jovanović L, Yuanjie L, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(7):707-16. doi: 10.1002/dmrr.2656
15. Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, Kiviranta H, Airaksinen R, Vartiainen T, et al. Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1647-60. doi: 10.1093/humrep/det040
16. Stein SA, Maloney KL, Pollin TI. Genetic counseling for diabetes mellitus. *Curr Genet Med Rep*. 2014;2(2):56-67. doi: 10.1007/s40142-014-0039-5
17. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12(1):792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792
18. Zhang SJ, Li YF, Tan RR, Tsoi B, Huang WS, Huang YH, et al. A new gestational diabetes mellitus model: hyperglycemia-induced eye malformation via inhibition of Pax6 in the chick embryo. *Dis Model Mech*. 2016;9(2):177-86. doi: 10.1242/dmm.022012
19. Zhao E, Zhang Y, Zeng X, Liu B. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther*. 2015;9(4):274-81. doi: 10.5582/ddt.2015.01044
20. Saad MI, Abdelkhalik TM, Saleh MM, Haiba MM, Tawfik SH, Kamel MA. Maternal diabetes impairs oxidative and inflammatory response in murine placenta. *Springerplus*. 2016;5(1):532. doi: 10.1186/s40064-016-2180-y
21. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010;140(3):365-71. doi: 10.1530/REP-10-0088
22. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010;53(10):2167-76. doi: 10.1007/s00125-010-1809-6
23. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag (Lond)*. 2012;1(2):239-48. doi: 10.2217/dmt.10.24
24. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60. doi: 10.2337/dc07-s225
25. O'Dea A, Tierney M, McGuire BE, Newell J, Glynn LG, Gibson I, et al. Can the onset of type 2 diabetes be delayed by a group-based lifestyle intervention in women with prediabetes following gestational diabetes mellitus (GDM)? Findings from a randomized control mixed methods trial. *J Diabetes Res*. 2015;2015:798460. doi: 10.1155/2015/798460
26. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):857-68. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.001
27. Yanai S, Tokuhara D, Tachibana D, Saito M, Sakashita Y, Shintaku H, et al. Diabetic pregnancy activates the innate immune response through TLR5 or TLR1/2 on neonatal monocyte. *J Reprod Immunol*. 2016;117:17-23. doi: 10.1016/j.jri.2016.06.007
28. Atêgo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137-43. doi: 10.1210/jc.2006-0980
29. Liu S, Rouleau J, León JA, Sauve R, Joseph KS, Ray JG, et al. Impact of pre-pregnancy diabetes mellitus on congenital anomalies, Canada, 2002-2012. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2015;35(5):79-84.
30. Garg S, Sharma P, Sharma D, Behera V, Durairaj M, Dhall A. Use of fetal echocardiography for characterization of fetal cardiac structure in women with normal pregnancies and gestational diabetes mellitus. *J Ultrasound Med*. 2014;33(8):1365-9. doi: 10.7863/ultra.33.8.1365
31. Liu X, Liu G, Wang P, Huang Y, Liu E, Li D, et al. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90,796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):884-93. doi: 10.1093/ije/dyv107
32. Trindade-Suedam IK, von Kostrisch LM, Pimenta LAF, Negrato CA, Franzolin SB, Trindade AS Jr. Diabetes mellitus and drug abuse during pregnancy and the risk for orofacial clefts and related abnormalities. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2701. doi: 10.1590/1518-8345.0815.2701
33. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(4):410-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x
34. Liu LC, Wang YC, Yu MH, Su HY. Major risk factors for stillbirth in different trimesters of pregnancy—a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):141-5. doi: 10.1016/j.tjog.2014.04.003
35. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN. Incidence and risks of congenital anomalies of kidney and urinary tract in newborns: a population-based case-control study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2659. doi: 10.1097/MD.0000000000002659
36. Castori M. Diabetic embryopathy: a developmental perspective from fertilization to adulthood. *Mol Syndromol*. 2013;4(1-2):74-86. doi: 10.1159/000345205
37. Salge AKM, Rocha KMN, Xavier RM, Ramalho WS, Rocha EL, Guimarães JV, et al. Macroscopic placental changes associated with fetal and maternal events in diabetes mellitus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1203-8. doi: 10.6061/clinics/2012(10)13
38. Wildman DE. Review: toward an integrated evolutionary understanding of the mammalian placenta. *Placenta*. 2011;32 Suppl 2:S142-5. doi: 10.1016/j.placenta.2011.01.005
39. John R, Hemberger M. A placenta for life. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(1):5-11. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.03.018
40. He F, He H, Liu W, Lin J, Chen B, Lin Y, et al. Neck circumference might predict gestational diabetes mellitus in Han Chinese women: a nested case-control study. *J Diabetes Investig*. 2017;8(2):168-73. doi: 10.1111/jdi.12574
41. Cho HY, Jung I, Kim SJ. The association between maternal hyperglycemia and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus patients: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(36):e4712. doi: 10.1097/MD.00000000000004712
42. World Health Organization. Congenital anomalies. Geneva: WHO; 2017.
43. Health Canada [Internet]. Congenital anomalies in Canada: a Perinatal Health Report, 2002. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002 [cited 2018 Mar 12]. Available from: <http://publications.gc.ca/collections/Collection/H39-641-2002E.pdf>
44. Agopian JA, Moulik M, Gupta-Malhotra M, Marengo LK, Mitchell LE. Descriptive epidemiology of non-syndromic complete atrioventricular canal defects. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(6):515-24. doi: 10.1111/ppe.12006

45. Albaghdadi AJH, Hewitt MA, Putos SM, Wells M, Ozolinš TRS, Kan FWK. Tacrolimus in the prevention of adverse pregnancy outcomes and diabetes – associated embryopathies in obese and diabetic mice. *J Transl Med.* 2017;15(1):32. doi: 10.1186/s12967-017-1137-4
46. Dowling D, Corrigan N, Horgan S, Watson CJ, Baugh J, Downey P, et al. Cardiomyopathy in offspring of pregestational diabetic mouse pregnancy. *J Diabetes Res.* 2014;2014:624939. doi: 10.1155/2014/624939
47. Gordon EE, Reinking BE, Hu S, Yao J, Kua KL, Younes AK, et al. Maternal hyperglycemia directly and rapidly induces cardiac septal overgrowth in fetal rats. *J Diabetes Res.* 2015;2015:479565. doi: 10.1155/2015/479565
48. Priest JR, Yang W, Reaven G, Knowles JW, Shaw GM. Maternal mid-pregnancy glucose levels and risk of congenital heart disease in offspring. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):112-6. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2831
49. 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;133(23):2243-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465
50. Zhao Z. TGFβ and Wnt in cardiac outflow tract defects in offspring of diabetic pregnancies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2014;101(5):364-70. doi: 10.1002/bdrb.21120
51. Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, Mejean N, Durand C, Sagot P, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(9):2307-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.642181
52. Fong A, Serra A, Herrero T, Pan D, Ogunyemi D. Pre-gestational versus gestational diabetes: a population based study on clinical and demographic differences. *J Diabetes Complications.* 2014;28(1):29-34. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.08.009
53. Cao L, Liu P, Gill K, Reece EA, Cheema AK, Zhao Z. Identification of novel cell survival regulation in diabetic embryopathy via phospholipidomic profiling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;470(3):599-605. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.098
54. Chen Y, Fan JX, Zhang ZL, Wang G, Cheng X, Chuai M, et al. The negative influence of high-glucose ambience on neurogenesis in developing quail embryos. *PLoS One.* 2013;8(6):e66646. doi: 10.1371/journal.pone.0066646
55. Salbaum JM, Kruger C, MacGowan J, Herion NJ, Burk D, Kappen C. Novel mode of defective neural tube closure in the Non-Obese Diabetic (NOD) mouse strain. *Sci Rep.* 2015;5:16917. doi: 10.1038/srep16917
56. Yu J, Wu Y, Yang P. High glucose-induced oxidative stress represses sirtuin deacetylase expression and increases histone acetylation leading to neural tube defects. *J Neurochem.* 2017;137(3):371-83. doi: 10.1111/jnc.13587
57. Correa A, Gilboa SM, Botto LD, Moore SA, Hobbs CA, Cleves MA, et al. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):218.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.018
58. Zhong J, Xu C, Reece EA, Yang P. The green tea polyphenol EGCG alleviates maternal diabetes-induced neural tube defects by inhibiting DNA hypermethylation. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;215(3):368.e1-368.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.009
59. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, Bérard E, Mas JC, Bornebush L, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl.* 2011;34(5 Pt 2):499-510. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x
60. Comploj E, Pycha A. Diagnosis and management of cryptorchidism. *Eur Urol Suppl.* 2012;11(2):2-9. doi: 10.1016/j.eursup.2012.01.005
61. Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang WB, Zheng H, et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119006. doi: 10.1371/journal.pone.0119006
62. Sumathipala D, Gamage T, Wijesiriwardena B, Jayasekara RW, Dissanayake VHW. An infant born to a mother with gestational diabetes presenting with 49, XXXY syndrome and renal agenesis – a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(4):223-5. doi: 10.4274/jcrpe.764
63. Cuenca A, Wynn J, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am J Perinatol.* 2013;30(2):105-12. doi: 10.1055/s-0032-1333412
64. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate immune sensing by toll-like receptors in newborns and the elderly. *Immunity.* 2013;37(5):771-83. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.014
65. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2004;5(10):987-95. doi: 10.1038/ni1112
66. Nevers W, Pupco A, Koren G, Bozzo P. Safety of tacrolimus in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2014;60(10):905-6.
67. Tan RR, Zhang SJ, Li YF, Tsoi B, Huang WS, Yao N, et al. Proanthocyanidins prevent high glucose-induced eye malformation by restoring Pax6 expression in chick embryo. *Nutrients.* 2015;7(8):6567-81. doi: 10.3390/nu7085299
68. Oliveira CI, Richieri-Costa A, Carvalho Ferrarese V, Móz Vaz D, Fett-Conte A. Birth defects in newborns and stillborns: an example of the Brazilian reality. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):343. doi: 10.1186/1756-0500-4-343
69. Castorino K, Jovanović L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. *Clin Chem.* 2011;57(2):221-30. doi: 10.1373/clinchem.2010.155382
70. Wu Y, Reece EA, Zhong J, Dong D, Shen W, Harman CR, et al. Type 2 diabetes mellitus induces congenital heart defects in murine embryos by increasing oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;215(3):366.e1-366.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.036
71. Wang G, Huang WQ, Cui SD, Li S, Wang XY, Li Y, et al. Autophagy is involved in high glucose-induced heart tube malformation. *Cell Cycle.* 2015;14(5):772-83. doi: 10.1080/15384101.2014.1000170