

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 10/01/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Gabriela Silveira Leite Moraes

**Avaliação do perfil de cardiopatias congênitas em
filhos de mães diabéticas atendidos em hospital
terciário no estado de São Paulo.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra
em Medicina, com ênfase em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Rossano César Bonatto

Coorientador: Prof. Dr. Haroldo Teófilo de Carvalho

Botucatu, 2025

Gabriela Silveira Leite Moraes

Avaliação do perfil de cardiopatias congênitas em
filhos de mães diabéticas atendidos em hospital
terciário no estado de São Paulo.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Medicina, com ênfase em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Rossano César Bonatto

Coorientador: Prof. Dr. Haroldo Teófilo de Carvalho

Botucatu, 2025

M827a Moraes, Gabriela Silveira Leite

Avaliação do perfil de cardiopatias congênitas em filhos de mães diabéticas atendidos em hospital terciário no estado de São Paulo / Gabriela Silveira Leite Moraes. -- Botucatu, 2025

58 p. : tabs. + projeto + e-book

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Rossano César Bonato

Coorientador: Haroldo Teófilo Carvalho

1. Cardiopatia congênita. 2. Diabetes mellitus gestacional. 3. Diabetes mellitus. I. Título.

Gabriela Silveira Leite Moraes

**Avaliação do perfil de cardiopatias congênitas em
filhos de mães diabéticas atendidos em hospital
terciário no estado de São Paulo**

Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Medicina

Área de Concentração:

Data da defesa: 10/07/2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rossano César Bonato
UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu - Campus de Botucatu

Prof. Dr. Joelma Gonçalves Martin
UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu - Campus de Botucatu

Prof. Dr. Meliza Goi Roscani
UFSCar - Universidade Federal de São Carlos - Campus São Carlos

Prof. Dr. Gil Jruooa Vieira
UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu - Campus de Botucatu

Prof. Dr. Tiago Henrique de Souza
Unicamp - Universidade Estadual de Campinas - Campus de Campinas

AGRADECIMENTOS

Nós nunca caminhamos sós. E no meu caminhar sou sustentada por Deus, o quem devo todo o agradecimento:

Por meu marido, Pedro, pelo carinho, amor e paciência.

Por meus pais, José e Rita, e meus irmãos, Guilherme e Gustavo, que sempre foram exemplos de dedicação e pelo apoio em todas as minhas escolhas.

Por meus sogros, Walber e Fabiana, e meus cunhados, Vanessa, Débora e Daniel, pela comunhão e pelos conselhos de sabedoria.

Por colocar em minha trajetória grandes amigos em Botucatu, em especial Maria Rita, Beatriz, Larissa e Rebeca, pelo companheirismo incomparável durante a residência de Pediatria.

E por ter a chance de ser orientada por excelentes professores como Dr. Rossano e Dr. Haroldo, pela oportunidade oferecida e pela confiança.

Por isso, à Deus e vocês devo todo meu agradecimento.

“A vocês, graça e paz da parte de Deus nosso Pai e do Senhor Jesus Cristo, que se entregou a si mesmo por nossos pecados a fim de nos resgatar desta presente era perversa, segundo a vontade de nosso Deus e Pai, a quem seja a glória para todo o sempre. Amém. ” - Gl 3-5.

ABREVIATÖES

AIG – Adequado para Idade Gestacional

AHA – American Heart Association

CC - Cardiopatia Congênita

DM - Diabetes Mellitus

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

DSA – Defeito de septo interatrial

DSAV - Defeito de Septo Atrioventricular

DSV – Defeito de Septo interventricular

FMDM - Filho de mãe com Diabetes Mellitus

FMDM1 - Filho de mãe com Diabetes Mellitus tipo 1

FMDM2 - Filho de mãe com Diabetes Mellitus tipo 2

FMDMG - Filho de mãe com Diabetes Mellitus Gestacional

FOP – Forame Oval Patente

GIG – Grande para Idade Gestacional

IC - Intervalo de Confiança

IDF - Federação Internacional de Diabetes

OR - Odds Ratio

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCA - Persistência do Canal Arterial

PIG – Pequeno para Idade Gestacional

TGA - Transposição de Grandes Artérias

TOF – Tetralogia de Fallot

TOTG - Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75 gramas de glicose anidra

LISTA DE FLUXOGRAMA E TABELAS

Fluxograma 1 - Divisão dos Grupos a partir dos ecocardiogramas.

Fluxograma 2 – Identificação de cardiopatia congênita no filho de mãe diabética e seguimento clínico e ecocardiográfico.

Tabela 1 - Frequência de cardiopatias congênitas em filhos de mães com diabetes.

Tabela 2 - Associação entre cardiopatias congênitas e sexo

Tabela 3 - Frequência das variáveis nos filhos de mães com diabetes com cardiopatia congênita.

Tabela 4 - Associação entre cardiopatias congênitas nos filhos de mães diabéticas com tabagismo materno e etilismo materno.

Tabela 5- Associação entre cardiopatias congênitas nos filhos de mãe diabética e a idade materna.

Tabela 6 - Associação entre cardiopatias congênitas e malformações congênitas nos filhos de mãe diabética.

Tabela 7 - Perfil de malformações extra-cardíacas em pacientes filhos de mãe diabéticas com cardiopatia congênita.

Tabela 8 - Parâmetros da regressão logística múltipla.

Tabela 9- Frequência de ocorrência de filhos de mãe diabéticas com cardiopatia e sem cardiopatia por tipo de diabetes materno.

Tabela 10- Frequência de cardiopatias congênitas pelo tipo de diabetes materno.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tempo estimado de realização do primeiro ecocardiograma

Gráfico 2 - Proporção da presença de cardiopatias congênitas em filhos de mães diabéticas que eram tabagistas e etilistas.

Gráfico 3 - Proporção da presença de cardiopatias congênitas em filhos de mães diabéticas de acordo com a idade materna.

Gráfico 4 - Proporção da presença de cardiopatias congênitas e outras malformações em filhos de mães diabéticas.

SUMÁRIO

1. Resumo	9
2. Abstract.....	10
3. Introdução	11
4. Justificativa	18
5. Objetivo	19
6. Metodologia	20
7. Resultados	24
8. Discussão	36
9. Limitação do Estudo	41
10. Conclusão	42
11. Implicações Práticas	43
12. Referências Bibliográficas	44
13. Anexos	52
a. Protocolo de Coleta de Dados	53
b. Protocolo de identificação de cardiopatia congênita	55
c. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	58

1. RESUMO

Introdução: As cardiopatias congênitas (CC) podem ser complicações fetais do diabetes mellitus materno (DM). **Objetivo:** Esse estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de CC em filhos de mães diabéticas (FMDM), correlacionar os fenótipos cardíacos ao subtipo de DM materno e identificar fatores de risco associados. **Metodologia:** Desenvolveu-se um estudo de transversal retrospectivo com dados de 2013 a 2022. Foram selecionados 2.000 ecocardiogramas realizados em um hospital terciário de São Paulo, e analisados os prontuários apenas de FMDM, os quais foram divididos conforme o subtipo de DM: tipo 1, tipo 2 e gestacional. As variáveis estudadas incluíram sexo, idade materna, tabagismo, etilismo, malformações associadas e achados ecocardiográficos. **Resultados:** Foram identificados 264 FMDM; 124 apresentaram CC. As CC mais frequentes evidenciadas foram: miocardiopatia hipertrófica (31), persistência do canal arterial (25), comunicação interventricular (24) e interatrial. Tabagismo esteve presente em 12% das mães, com tendência a associação com CC. Todos os filhos de mães que consumiram álcool apresentaram defeitos cardíacos. Entre os que tinham CC, 29% tinham malformações associadas. Dentre os filhos de mães com DM tipo 1, 62,5% tinham alterações cardíacas. **Conclusão:** O perfil das CC em FMDM se assemelha ao da população geral, com destaque para a miocardiopatia hipertrófica, observada como predominante apenas nesse grupo.

Palavras chaves: Cardiopatia Congênita, Diabetes Mellitus, Filhos de mãe diabética, malformações cardíacas

2. ABSTRACT

Introduction: The development of congenital heart defects may be precipitated by maternal diabetes mellitus. **Objective:** Given the impact of maternal hyperglycemia on fetal cardiac abnormalities, this study aimed to determine the prevalence of congenital heart defects in the offspring of diabetic mothers, as well as to evaluate the correlation between the phenotypes of congenital heart disease and the subtype of maternal diabetes mellitus, and to identify other associated risk factors. **Methodology:** A retrospective cross-sectional study was conducted using data from 2013 to 2022. A total of 2,000 echocardiograms performed at a tertiary hospital in São Paulo were selected, and the electronic medical records of the children born to diabetic mothers were analyzed. These children were divided into three groups based on the subtype of maternal diabetes. The following variables were analyzed: sex, maternal age, maternal smoking and alcohol use, associated malformations, and echocardiogram results. **Results:** A total of 264 children of mothers with diabetes mellitus were identified, of whom 124 had congenital heart defects. The most common congenital heart defects observed were hypertrophic cardiomyopathy (31), patent ductus arteriosus (25), ventricular septal defect (24), and atrial septal defect. A total of 12% of the mothers were smokers, with a trend toward an association between smoking and congenital heart disease. All children of mothers who consumed alcohol had heart defects. 29% of the children with heart defects also had other malformations. 62.5% of the children born to mothers with type 1 diabetes had cardiac abnormalities. **Conclusion:** A similarity was observed between the profile of congenital heart defects in children of diabetic mothers and that of the general population.

3. INTRODUÇÃO

3.1. Das Cardiopatias Congênicas:

As Cardiopatias congênicas (CC) são patologias de grande importância na prática pediátrica, tanto pela prevalência quanto pela morbimortalidade. Sabe-se que aproximadamente 30% das anomalias congênicas são defeitos cardíacos que acometem cerca de 1,35 milhões de recém-nascidos por ano em todo o mundo, ou seja, aproximadamente 9 crianças a cada 1000 nascidas vivas apresentam alguma malformação no coração. Atualmente, estima-se que a prevalência de cardiopatia congênita na população geral é de 0,4% a 1,0%, podendo variar em grupos específicos de pacientes, como na Síndrome de Down e nos filhos de mães portadoras de diabetes¹.

Dados brasileiros do Ministério da Saúde reconhece que aproximadamente 29 mil crianças cardiopatas nascem todos os anos no Brasil, uma incidência de 1 caso a cada 100 nascidos vivos, e mortalidade de 1,5% até os 5 anos de idade²⁻⁵.

É sabido que nos últimos 50 anos se observou um aumento do número de diagnósticos perinatais de cardiopatias congênicas, resultado de melhores condições de acesso e realização de pré-natal, do aprimoramento técnico para realização de ecocardiogramas, assim como a sua disponibilidade. Essa detecção precoce e efetiva impactou em uma mudança no perfil das CC diagnosticadas, já que é possível reconhecer lesões leves e muitas vezes assintomáticas. Com isso, nesse período, a prevalência de cardiopatias leves aumentou em 90%, com destaque para o defeito do septo ventricular (DSV), defeito do septo atrial (DSA) e persistência do canal arterial (PCA)⁶.

Estima-se que no Brasil e no mundo o DSV é a alteração mais comum, com uma prevalência de cerca de 3,3 por 1000 nascidos vivos, seguido do DSA, 1,7 por 1000, e PCA, 0,78 por 1000 nascidos vivos^{29, 7}.

Há diferentes formas de se classificar as CC, seja pelo fluxo sanguíneo pulmonar, ou através da gravidade da lesão anatômica e suas repercussões. Quando classificadas de acordo com o fluxo, definimos como cardiopatias de hiperfluxo e de hipofluxo, bem como acianogênicas e cianogênicas, respectivamente. São consideradas acianogênicas aquelas que cursam com sobrecarga de volume por meio do direcionamento do sangue das câmaras esquerdas do coração para as câmaras direitas (*shunt* esquerdo-direito) levando a hiperfluxo pulmonar, ou por sobrecarga de pressão por meio da obstrução ao fluxo sanguíneo, mantendo normofluxo sanguíneo pulmonar. São exemplos de cardiopatia acianogênicas por sobrecarga de volume: DSV, DSA, PCA, defeito de septo atrioventricular (DSAV); acianogênicas por sobrecarga de pressão: estenose pulmonar, estenose aórtica, coarctação da artéria aorta⁸.

Por outro lado, nas cardiopatias cianogênicas ocorre um desvio de fluxo das câmaras direitas para as esquerdas (*shunt* direta-esquerda), levando a hipofluxo pulmonar, hipoxemia e cianose clínica, como acontece na Tetralogia de Fallot (TOF) e atresia tricúspide, entre outras⁸. Também há situações de mistura de sangue com cianose e hiperfluxo pulmonar como por exemplo na transposição das grandes artérias, hipoplasia do coração esquerdo e tronco arterial comum.

A American Heart Association (AHA) estratifica as malformações cardíacas por meio da complexidade anatômica e suas repercussões, sendo

considerados defeitos pouco complexos aqueles que apresentam pouca ou nenhuma repercussão clínica (defeitos pequenos de septos ou estenose pulmonar leve). Já as cardiopatias de moderada complexidade geralmente evoluem com repercussão clínica, como é o caso das anomalias das valvas aórtica e mitral, coarctação de aorta e defeitos septais grandes. Por fim, as de grande complexidade são aquelas marcadas pela cianose e hipoxemia, que necessitam reparo imediato, e aquelas incompatíveis com a vida⁹.

3.2. Dos Fatores de Risco para Cardiopatia Congênita:

Apesar de mais de 80% dos casos de cardiopatia congênita não terem etiologia conhecida, há descrições associando as CC ao Diabetes Mellitus (DM) materno, Lúpus Eritematoso Sistêmico, infecções virais (rubéola, por exemplo), e o uso de substâncias teratogênicas (álcool, ácido valpróico, lítio, dentre outras)¹⁰.

Outros fatores de risco como consanguinidade, histórico familiar e as cromossomopatias também contribuem para o desenvolvimento das cardiopatias. Alguns destes fatores são inerentes à mãe, como a hipertensão arterial sistêmica prévia, obesidade, Lúpus e o diabetes mellitus, e devem ser controlados durante a gestação para reduzir as repercussões sobre o feto, assim como a exposição ao álcool e ao tabaco devem ser descontinuadas¹¹⁻¹³.

Como mencionado anteriormente, a CC tem impacto direto na sobrevivência da população pediátrica, sobretudo de recém-nascidos, sendo de grande importância a detecção ainda na gestação. Fetos portadores de cardiopatia congênita, principalmente as complexas, deveriam receber assistência pré-natal em centros especializados em cardiologia e cirurgia

cardíaca pediátrica, com unidade de terapia intensiva e centro de diagnóstico cardiovascular e hemodinâmica, dada a alta complexidade e o elevado risco de óbito. Apesar de não ser a realidade em boa parte do país, um grande passo foi a incorporação do ecocardiograma fetal no Sistema Único de Saúde (SUS) durante o pré-natal, o que provavelmente resultou na detecção precoce das alterações cardíacas e no aumento da prevalência dessa doença¹⁴.

Diante da dificuldade em acessar serviços de alta complexidade que realizam a ecocardiografia fetal, deve-se priorizar gestantes com fatores de risco bem definidos pela Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal (2019), dos quais destacamos o Diabetes mellitus materno pré-gestacional ou diagnosticado no primeiro trimestre (classe de recomendação I e nível de evidencia A)¹⁵.

3.2.1. Do Diabetes Mellitus Materno:

Ao longo dos anos tem se observado um aumento expressivo do número de mulheres com de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2021 cerca de 129,4 milhões de mulheres em idade fértil (20-49 anos) viviam com a doença no mundo, um aumento de 40% em 15 anos^{16,17}. Além disso, o diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma das principais complicações na gravidez, afetando entre 16% e 25% das gestantes, atingindo um a cada seis recém-nascidos¹⁸.

O Diabetes Mellitus é caracterizado pela deficiência na secreção pancreática de insulina causada pela incapacidade do pâncreas em produzi-la, ou pelo aumento da resistência periférica a este hormônio (origem multifatorial), levando à hiperglicemia¹⁸.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241-7.
2. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):841-9.
3. Turunen R, Pulakka A, Metsälä J. Maternal Diabetes and Overweight and Congenital Heart Defects in Offspring. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 2;7(1):e2350579.
4. Chen L, Yang T, Chen L. Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Dec;300(6):1491-1506.
5. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Cardiopatia congênita afeta cerca de 30 mil crianças por ano no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/novembro/cardiopatia-congenita-afeta-cerca-de-30-mil-criancas-por-ano-no-brasil>. Acesso em: 08/01/2025.
6. Hoffman Jle. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr*. 2013 May;24(4):141-5..
7. Pinto Júnior VC, Branco KM, Cavalcante RC. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Mar-Apr;30(2):219-24.

8. Driscoll DJ. 2013 College of Diplomates of the American Board of Pediatric Dentistry Annual Meeting: pediatric cardiology: an overview. *Pediatr Dent*. 2013 Sep-Oct;35(5):E137-47. PMID: 24436998.
9. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhoshn JA. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e698-e800.
10. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012;197:155–9
11. Veloso JP. Prevalência de cardiopatias estruturais e funcionais em fetos de mães diabéticas: Linha de pesquisa Anomalias estruturais e funcionais do feto. Belo Horizonte. Monografia [Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica] - Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.
12. Boyd R, McMullen H, Beqaj H, Kalfa D. Environmental Exposures and Congenital Heart Disease. *Pediatrics*. 2022 Jan 1;149(1):e2021052151
13. Kalisch-Smith JI, Ved N, Sparrow DB. Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020 Mar 2;12(3):a037234.
14. Guidelines and Recommendations for Performance of the Fetal Echocardiogram: An Update from the American Society of Echocardiography Moon-Grady, Anita J. et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*, Volume 36, Issue 7, 679 - 723

15. Pedra SRFF, Zielinsky P, Binotto CN. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019. Arq. Bras. Cardiol. 2019;112(5):600-48.
16. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jun;128:40-50.
17. Sacks DA, Hadden DR, Maresh. Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):526-8.
18. Schellhas HF. Malignant potential of the dysgenetic gonad. II. Obstet Gynecol. 1974;44(3):455-62.
19. Pereira BG, Fernandes CE, Saunder C. Rastreamento e Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil. Femina. 2019;47(11): 786-96
20. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
21. Araújo , S. Paiva , I. Paiva. Gestational Diabetes: Evolution of Diagnostic and Therapeutic Criteria. Revista Portuguesa de Diabetes. 2022; 17 (2): 47-53
22. Lemaitre M, Bourdon G, Bruandet A. Pre-gestational diabetes and the risk of congenital heart defects in the offspring: A French nationwide study. Diabetes Metab. 2023 Jul;49(4):101446.
23. Eriksson UJ. Congenital anomalies in diabetic pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Apr;14(2):85-93.

24. Bogo MA, Pabis JS, Bonchoski AB. Cardiomyopathy and cardiac function in fetuses and newborns of diabetic mothers. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 Sep-Oct;97(5):520-524.
25. Helle E, Priest JR. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 21;9(8):e011541.
26. Hikspoors JPJM, Kruepunga N, Mommen GMC. Human Cardiac Development. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:3-55.
27. Sato H, Leonardi ML, Roberti SL. Maternal diabetes increases FOXO1 activation during embryonic cardiac development. *Mol Cell Endocrinol*. 2023 Sep 15;575:111999.
28. Ibrahim S, Gaborit B, Lenoir M. Maternal Pre-Existing Diabetes: A Non-Inherited Risk Factor for Congenital Cardiopathies. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 13;24(22):16258.
29. Wu Y, Liu B, Sun Y. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):2983-2990.
30. Zar, JH. Biostatistical analysis. 4^o ed. Prentice-Hall, New Jersey. 1999; 663p.
31. Mills EJ, Chan AW, Wu P. Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials*. 2009; 30:10-27.
32. Amorim LF, Pires CA, Lana AM. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Jan-Feb;84(1):83-90.

33. Zhang TN, Huang XM, Zhao XY. Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. *PLoS Med.* 2022 Feb 1;19(2):e1003900.
34. Papazoglou AS, Moysidis DV, Panagopoulos P. Maternal diabetes mellitus and its impact on the risk of delivering a child with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):7685-7694.
35. Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2016 Jun 7;133(23):2243-53.
36. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol.* 2004 Mar-Apr;25(2):137-40.
37. Nagasawa M, Ikehara S, Aochi Y. Maternal diabetes and risk of offspring congenital heart diseases: the Japan Environment and Children's Study. *Environ Health Prev Med.* 2024;29:23.
38. Liu Y, Chen S, Zühlke L. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019 Apr 1;48(2):455-463.
39. Liu X, Liu G, Wang P. 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 Jun;44(3):884-93.
40. Zhao QM, Liu F, Wu L. Prevalence of Congenital Heart Disease at Live Birth in China. *J Pediatr.* 2019 Jan;204:53-58.

41. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1217-20.
42. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation*. 2013 Aug 6;128(6):583-9.
43. Hoang TT, Marengo LK, Mitchell LE. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol*. 2017 Jul 1;186(1):118-128.
44. Bourdon G, Lenne X, Godart F. Epidemiology of congenital heart defects in France from 2013 to 2022 using the PMSI-MCO (French Medical Information System Program in Medicine, Surgery, and Obstetrics) database. *PLoS One*. 2024 Apr 16;19(4):e0298234
45. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Male predominance of congenital malformations in infants of women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1194-5.
46. Pradat P, Francannet C, Harris JA. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003 May-Jun;24(3):195-221.
47. Egbe A, Uppu S, Lee S.. Changing prevalence of severe congenital heart disease: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2014 Oct;35(7):1232-8..
48. Wu Y, Liu B, Sun Y. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):2983-2990.

49. Zhao L, Chen L, Yang T. Parental smoking and the risk of congenital heart defects in offspring: An updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Aug;27(12):1284-1293.
50. Gomersall JC, Moore VM, Fernandez RC. Maternal modifiable factors and risk of congenital heart defects: systematic review and causality assessment. *BMJ Open.* 2024 Aug 24;14(8):e082961.
51. Taylor K, Elhakeem A, Thorbjørnsrud Nader JL. Effect of Maternal Prepregnancy/Early-Pregnancy Body Mass Index and Pregnancy Smoking and Alcohol on Congenital Heart Diseases: A Parental Negative Control Study. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun;10(11):e020051.
52. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A.* 2011 Sep;155A(9):2137-45.
53. Khalilipalandi S, Lemieux A, Lauzon-Schnitka J. Systematic review and meta-analysis of prenatal risk factors for congenital heart disease: maternal chronic diseases and parental exposures. *Can J Cardiol.* Elsevier BV; 1 juill 2024;40(12) 2476-95.
54. Pethő B, Váncsa S, Váradi A. Very young and advanced maternal age strongly elevates the occurrence of nonchromosomal congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Nov;231(5):490-500.e73.
55. Reitzle L, Heidemann C, Baumert J. Pregnancy Complications in Women With Pregestational and Gestational Diabetes Mellitus. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Feb 10;120(6):81-86.

56. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 2;67(43):1201-1207.
57. Gojnic M, Todorovic J, Stanisavljevic D. Maternal and Fetal Outcomes among Pregnant Women with Diabetes. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 20;19(6):3684.