



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2024,
Volumen 8, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2

**MECANISMOS MOLECULARES EN
AFECCIÓN MIOCÁRDICA FETAL INDUCIDA
POR DIABETES MELLITUS GESTACIONAL:
ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**MOLECULAR MECHANISMS IN FETAL MYOCARDIAL
AFFECTION INDUCED BY GESTATIONAL DIABETES
MELLITUS: A LITERATURE REVIEW**

Héctor Murillo Bargas

Universidad de Guadalajara – México

María Guadalupe Sánchez Parada

Universidad de Guadalajara – México

Alejandro Salvador Gómez Cabrera

Universidad de Guadalajara – México

Ana Elizabeth González Santiago

Universidad de Guadalajara - México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2.10634

Mecanismos moleculares en afección miocárdica fetal inducida por diabetes mellitus gestacional: Artículo de Revisión

Héctor Murillo Bargas¹

hector.murillo1203@alumnos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0002-7044-4374>

Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Tonalá
Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio
Alcalde
Guadalajara, México.

María Guadalupe Sánchez Parada

maria.sparada@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0002-2583-9625>

Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Tonalá
México

Alejandro Salvador Gómez Cabrera

alejandrogomez@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0009-0004-1737-0822>

Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Tonalá
México.

Ana Elizabeth González Santiago

ana.gonzalez@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0001-6923-9771>

Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Tonalá
México.

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es una condición metabólica compleja que afecta la salud materna y fetal, la cuál a incrementado su diagnóstico en los últimos años. Se ha asociado con anomalías cardíacas fetales (ACF), por lo que es fundamental conocer las bases moleculares de su desarrollo. **Objetivo:** Analizar literatura científica actual, para identificar mecanismos y vías moleculares clave implicados en la afección miocárdica fetal. **Metodología:** Consulta de bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science. Las publicaciones consideradas fueron del periodo 2019-2024 y excluyendo artículos que analizaran alteraciones cardíacas fetales no relacionadas con DMG. **Resultados:** Se reconocieron genes, mecanismos y vías moleculares, así como mecanismos clave en la morfogénesis cardíaca, particularmente vías relacionadas con la hiperglucemia e hiperinsulinemia, desregulación de factores de crecimiento, de genes encargados del desarrollo miocárdico, que conducen a ACF. **Conclusión:** La hiperglucemia e hiperinsulinemia materna y fetal, conducen a modificación de la expresión de genes y crecimiento celular miocárdico en la ACF asociada con DMG.

Palabras clave: diabetes mellitus gestacional, afección miocárdica fetal, mecanismo molecular, desarrollo cardíaco

¹ Autor principal.

Correspondencia: ana.gonzalez@academicos.udg.mx

Molecular Mechanisms in Fetal Myocardial Affection Induced by Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review

ABSTRACT

Introduction: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a complex metabolic condition that affects maternal and fetal health, particularly associated with functional anomalies in the fetal myocardium. This has increased interest in understanding the molecular bases of the condition. **Objective:** To analyze the current scientific literature to identify key molecular mechanisms involved in fetal myocardial affection. **Methodology:** PubMed, Scopus, and Web of Science databases were consulted, considering publications from the period 2019-2024. Articles addressing fetal cardiac complications unrelated to GDM were excluded. **Results:** Key molecular mechanisms in cardiac morphogenesis were identified, particularly pathways related to maternal and fetal hyperglycemia and hyperinsulinemia, such as mTOR, AKT, ERK, overexpression of TNNI3K and PK2M, deregulation of factors like IGF-1, TGF β 1, and Wnt/ β -catenin, as well as increased reactive oxygen species (ROS) leading to cardiac hypertrophy. **Conclusion:** The results indicate that maternal hyperglycemia and hyperinsulinemia induce modifications in gene expression and abnormal fetal myocardial cell growth in relation to GDM, with preventive and therapeutic implications.

Keywords: gestational diabetes mellitus, fetal myocardial affection, molecular mechanism, cardiac development



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una patología con una alta prevalencia, según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) se presenta en entre el 7% y el 10% de todos los embarazos (H. Wang et al., 2022). La DMG cursa con hiperglucemia de severidad variable y está asociada con una disfunción de la secreción y señalización de la insulina en el contexto de disfunción de las células beta del páncreas (Modzelewski et al., 2022). Normalmente, se considera a la DMG como una patología inocua, ya que la mayoría de los casos se resuelven después del parto; sin embargo, existen complicaciones tanto maternas como fetales (Sweeting et al., 2022).

Se conoce que las anomalías metabólicas en la madre, como la DMG, pueden influir en los procesos de organogénesis. Se ha observado particularmente una alteración en la morfogénesis miocárdica, dada su relevancia en la salud fetal (Basu & Garg, 2018). La literatura prevé dos posibles escenarios en el desarrollo embrionario: "la muerte por alteraciones severas de la función cardíaca o afección cardíaca con limitación funcional" (Y. Ren et al., 2011). Es interesante señalar que aún no se comprenden completamente las complicaciones derivadas de dichas alteraciones metabólicas desde el punto de vista de la biología molecular sobre la salud cardíaca fetal.

Se sugiere que la alteración más común del miocardio fetal en relación a DMG es la hipertrofia fetal, que eventualmente conduce a insuficiencia cardíaca (Nakamura & Sadoshima, 2018). Existen teorías que contribuyen al entendimiento de la fisiopatología de la hipertrofia, que es inducida, en condiciones patológicas, por la desregulación de procesos como el crecimiento y la muerte celular, síntesis proteica, reprogramación metabólica (Nakamura & Sadoshima, 2018), reactivación de los genes fetales encargados del desarrollo miocárdico (Kuwahara et al., 2012), disfunción de las mitocondrias cardíacas, unidad funcional sarcomérica disfuncional, así como alteración de la angiogénesis, particularmente de las ramificaciones pequeñas de las arterias coronarias (Oldfield et al., 2020).

A pesar de los avances en biología molecular y genética, no se han elucidado completamente los mecanismos moleculares ni los genes involucrados por los cuales se generan afectaciones miocárdicas en los productos de madres con DMG. Asimismo, no se reporta hasta el año 2024 una revisión que considere los hallazgos fisiopatológicos y los coloque en la perspectiva de la biología molecular, siendo esto el propósito de la presente revisión de la literatura para entender la enfermedad y abrir camino al

diseño de estrategias terapéuticas y/o preventivas que favorezcan la salud materno-fetal.

Como objetivo final de este artículo, esperamos dar una perspectiva integral pero breve de los mecanismos moleculares implicados en la disfunción miocárdica fetal en el contexto de la madre con DMG.

Así pues, nuestros objetivos específicos serán sintetizar los hallazgos actuales sobre los mecanismos moleculares de la disfunción miocárdica, presentar una visión general y concisa de la relación entre la biología molecular y la salud cardíaca fetal en este contexto, ofrecer una revisión crítica y actualizada hasta el año 2024, así como proponer perspectivas y áreas de investigación futura.

METODOLOGÍA

Este es un trabajo de investigación de tipo descriptivo y analítico de revisión de la literatura, que se centró en la búsqueda de información relacionada con los últimos avances en la comprensión molecular de la afección miocárdica fetal en productos de madres con DMG. Se consultaron las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science. Se consideraron publicaciones de los últimos 5 años, correspondientes al período 2019-2024. Los criterios de búsqueda fueron "genes", "fetal", "cardiac remodeling", "cardiac hypertrophy", "GDM", "pathophysiology". Esto nos permitió obtener información de artículos científicos confiables e indexados, de los cuales se pudieron elaborar conclusiones fiables.

Se utilizó el software Mendeley Reference Manager para la organización y gestión adecuada de los documentos consultados. Se establecieron criterios para delimitar adecuadamente la selección de literatura y asegurar que contribuyera a construir el objetivo general de la revisión. Estos criterios son los siguientes:

Criterios de inclusión

Artículos que aborden complicaciones miocárdicas fetales en relación a DMG.

Artículos que expliquen vías moleculares de afecciones cardíacas fetales en el contexto de la hiperglucemia.

Artículos en revistas científicas reconocidas por el Journal Citation Report (JCR).

Investigaciones publicadas en el período 2019-2024.



Criterios de exclusión

Artículos que no sean accesibles a texto completo.

Artículos que pertenecen a revistas no reconocidas en JCR.

Artículos que aborden complicaciones cardíacas fetales no relacionadas a DMG.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diabetes mellitus gestacional.

La DMG ha experimentado un incremento en su incidencia, con una estimación global de 21.1 millones de casos (Wang et al., 2022). Se trata de una enfermedad metabólica de alta complejidad, ya que es multifactorial y poligénica, por lo regular es transitorias y se presenta entre el 2do y 3er trimestre del embarazo. La DMG conlleva riesgos significativos para la salud materna, como la preeclampsia, el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como complicaciones durante el parto, incluyendo hemorragias y necesidad de partos instrumentados (Malaza et al., 2022).

En los productos de embarazos afectados por DMG, la literatura informa un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas. Entre las más severas se encuentran las asociadas con malformaciones miocárdicas (Patey et al., 2019), el desarrollo de distrés respiratorio y un riesgo elevado de padecer enfermedades metabólicas en la edad adulta (Moon & Jang, 2022)(P. Wang et al., 2021). Este panorama resalta la importancia de comprender y abordar la DMG no solo desde la perspectiva materna, sino también considerando sus impactos potenciales en la salud a largo plazo de los descendientes.

Desarrollo cardíaco fetal normal

El desarrollo embrionario del corazón humano comienza alrededor del día 18 o 19 de gestación y termina aproximadamente en la octava semana de gestación. Inicialmente, se forma el tubo cardiogénico a partir del mesodermo, una estructura hueca originada en la región cefálica del feto que se extiende caudalmente (Buijtendijk et al., 2020). Posteriormente, el tubo cardíaco experimenta pliegues y se divide en dos secciones que darán lugar a las cuatro cavidades cardíacas. La especificación y diferenciación celular en este punto dependen del factor mesodérmico posterior 1 (MESP1). La generación de los campos cardíacos primero y segundo (FHF y SHF) depende de qué porción mesodérmica celular expresa primero MESP1. Ambos campos son fuentes de células musculares cardíacas que pueden crecer en número y volumen mediante hipertrofia (Tan & Lewandowski, 2020) Se sugiere que la capacidad de

hipertrofia fisiológica está vinculada a la acción del receptor Notch 1 (NOTCH1) mediante la vía de señalización Wnt/ β -catenina (Zhao et al., 2020).

Luego, ocurre la septación, un proceso en el cual se forman tabiques que separan las cavidades. Este proceso depende principalmente de la acción del factor de transcripción T-box 5 (TBX5), que se expresa coordinadamente con el factor de transcripción Homólogo 1 del Oncogén Asociado al Glioma (GLI1) en el septo atrial, así como el factor 2C del potenciador específico del miocito (MEF2C), que se coexpresa con TBX5 en la porción ventricular (Katano et al., 2019).

Las válvulas cardíacas se originan a partir de engrosamientos del endocardio, dando lugar a las válvulas ventriculares y semilunares. Se sugiere que la proliferación celular está regulada principalmente por las vías de señalización Wnt/ β -catenina, mientras que la formación de las válvulas en relación a la sensibilidad de las fuerzas mecánicas está asociada con genes que codifican la conexina, como: conexina 43 (GJA1), conexina 37 (GJA4), factor de transcripción GATA-2 (GATA2), factor de transcripción Forkhead box C2 (FOXC2) y el factor prospero homeobox 1 (PROX1). (O'Donnell & Yutz, 2020), Más adelante, se establece la conexión con la aorta y la arteria pulmonar, originadas del tronco arterioso común. En este período, el corazón experimenta rotación para alcanzar su posición final en el tórax. (Buijtendijk et al., 2020).

A medida que se produce la transición anatómica y fisiológica del corazón al nacimiento, el conducto arterioso y el foramen oval se cierran funcionalmente debido a los cambios circulatorios que acompañan a este proceso (Tan & Lewandowski, 2020). El desarrollo coordinado de este proceso es fundamental para la conformación estructural y funcional del corazón fetal, y cualquier influencia externa puede alterar la correcta función estructural o celular del órgano, tal es el caso de la DMG.

Efectos de la diabetes mellitus gestacional en el corazón fetal

Se estima una prevalencia global aproximada de 9 casos por cada 1000 nacidos vivo, cuando se habla de defectos cardíacos congénitos (CHD), se conoce que son el tipo de malformación congénita más frecuente (Zimmerman et al., 2020). Se ha observado que estos defectos están vinculados, en su mayoría, con muerte fetal y abortos (Zhang et al., 2022). Algunos autores sugieren aumento en la incidencia global de CHD que fue de 4 casos por cada 1000 en 1970-1974 hasta 9 casos por cada 1000 en el año 2017 (Liu et al., 2019). El incremento a lo largo de los años podría guardar relación directa con el

crecimiento de la obesidad materna, atribuido a hábitos dietéticos y niveles deficientes de actividad física, lo que conduce a un mayor número de pacientes con enfermedad metabólica (Z. Ren et al., 2023). Según la literatura, la presencia de diabetes mellitus pregestacional y gestacional aumenta significativamente, de tres a cuatro veces, el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas (Chen et al., 2019). Estas malformaciones pueden abarcar defectos del tabique cardíaco, como la comunicación interauricular o interventricular (CIA y CIV), tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias, coartación de la aorta e hipertrofia cardíaca anormal (Papazoglou et al., 2022). Mientras que la diabetes pregestacional se asocia con mayores anomalías estructurales, la diabetes mellitus gestacional se vincula con trastornos funcionales del corazón fetal (Ibrahim et al., 2023). En línea con lo anterior estudios han señalado que la DMG se asocia con hipertrofia del miocardio, particularmente en la porción septal interventricular (IVS) y disfunción ventricular, lo que explica parcialmente porque DMG se asocia más a anomalías de función cardíaca (Depla et al., 2021). Dichos hallazgos se relacionan con disminución del índice de rendimiento miocárdico fetal (MPI, como índice de función integral cardíaca), así como función diastólica disminuida a las 24 semanas de gestación en embarazos que cursan con DMG (Depla et al., 2021; Ozturk et al., 2023). En ese sentido y considerando que el objetivo de la presente revisión es establecer los mecanismos moleculares de la afección cardíaca en relación a la DMG, nos centramos en explicar los mecanismos moleculares relacionados a la hipertrofia cardíaca.

Mecanismos moleculares involucrados en afección miocárdica

A través de la placenta se establece un vínculo crucial entre la madre y el feto, ejerciendo diversos efectos en el desarrollo fetal. La glucosa y la insulina influyen en la placenta, pero solo la glucosa atraviesa la misma (Illsley & Baumann, 2020). Niveles elevados de glucosa en la sangre materna pueden provocar una hiperinsulinemia fetal, posiblemente relacionada con la hipertrofia cardíaca (Hufnagel et al., 2022). Lo anterior está en línea con estudios en ratones obesos, que sugieren que la descendencia presenta mayor sensibilidad a la insulina en las células musculares cardíacas, posiblemente a través de las vías de señalización de diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), proteína quinasa B (AKT) y quinasa reguladora por señales extracelulares (ERK) (Dale Abel, 2021). Así mismo, la desregulación del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) también podría contribuir, ya que regula el crecimiento hipertrófico de las células musculares cardíacas, llevando eventualmente a disfunción

(Jonker et al., 2020).

Otra vía molecular propuesta es la relacionada con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), se ha visto que en DMG se genera sobreexpresión del transportador de glucosa 1 (GLUT1) en tejidos fetales, incluyendo el cardíaco (Balachandiran et al., 2021; Sibiak et al., 2022). La sobre expresión de GLUT1 en el tejido cardíaco, elevará la disponibilidad de glucosa en el mismo y como consecuencia un aumento de su utilización como energía, esto es relevante ya que las células cardíacas embrionarias utilizan la glucosa mediante fosforilación oxidativa (OXPHOS), el aumento en OXPHOS generará un aumento exponencial de la presencia de ROS como subproductos de la vía (Ibrahim et al., 2023), lo que conduce a daño genético y desregulación del funcionamiento mitocondrial (Engineer et al., 2019).

Las vías de regulación génica aún no están completamente elucidadas en humanos, pero estudios en animales sugieren la participación del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF β 1), que se desregula en hiperglucemia, activa la vía Wnt/ β -catenina en células cardíacas, promoviendo la hipertrofia cardíaca. TGF β 1 disminuye la fosforilación de β -catenina y aumenta su acumulación nuclear y la expresión del oncogen celular Myc (c-Myc). Además, TGF β 1 induce la expresión del gen familia de sitio de integración del tipo MMTV sin alas (Wnt3a) mediante la vía de quinasa semejante a receptor de activina 5 homólogo y 2-3 de mother contra decapentapléjico (ALK5-Smad2/3), y Wnt3a a su vez estimula la expresión de TGF β 1 (Alex et al., 2023; Li et al., 2021).

Se sugiere por diseño experimental de DMG, en embriones de gallinas, que la proteína quinasa interactuante con Troponina I Tipo 3 (TNNI3K), que es una proteína MAPK y se sobreexpresa en tejido cardíaco se asocia a cambios morfológicos en los miocárdiocitos, particularmente relacionados con acortamiento de la unidad sarcomérica (Jaime-Cruz et al., 2023). En relación a lo anterior, la hipertrofia cardíaca también se vincula con disfunción contráctil, alteraciones en las cadenas pesadas y ligeras de miosina, y aumento en la producción y fosforilación de troponina y tropomiosina (M. Wang et al., 2022). Otra vía interesante relacionada con vía de las quinasas involucradas en la glicólisis, ante un aumento de la glicemia podría observarse una sobreexpresión de dichos factores tales como la piruvato quinasa isoforma M2 (PKM2), que tiene un efecto proliferativo de los cardiomiocitos posiblemente mediado por la activación de la vía pentosa fosfato que induce aumento en la producción de nucleótidos, así mismo podría inducir el ciclo celular mediante la vía de la β -catenina (Magadum et al., 2020).



La interacción entre las vías y la sobreexpresión de genes revela una compleja red molecular. Estos hallazgos subrayan la importancia de investigaciones adicionales para comprender a fondo estos mecanismos y desarrollar estrategias terapéuticas que preserven la salud cardíaca fetal en productos de madres que cursan con DMG.

CONCLUSIONES

En conclusión, la DMG representa un desafío significativo para la salud materno-fetal, con implicaciones en el desarrollo miocárdico fetal y la predisposición a enfermedades cardíacas en la vida adulta. Existen algunas inconsistencias en cuanto a uniformidad en los criterios diagnósticos de DMG, se sospecha que podría haber muchos casos no diagnosticados de diabetes mellitus pregestacional que se asociarían con defectos cardíacos más graves reportados en la literatura, toda vez que la morfogénesis del corazón termina en la semana ocho, periodo en el que la glucosa tiene mayor efecto teratogénico y la DMG suele manifestarse en el segundo o tercer trimestre, momento en el que la morfogénesis cardíaca ya ha concluido, de cualquier modo lo anterior nos ayuda a entender mejor que posiblemente la DMG no modifique propiamente la conformación estructural cardíaca, sino la composición miocárdica y esto se ligue a una función cardíaca disminuida.

En cuanto a las perspectivas futuras, se sugiere la realización de estudios adicionales que profundicen en la interacción de estos mecanismos moleculares, así como en la identificación de posibles biomarcadores para la detección temprana de complicaciones cardíacas en fetos expuestos a la DMG. Además, investigaciones que evalúen intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a contrarrestar los efectos negativos de la DMG en el desarrollo cardíaco fetal serían de gran relevancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alex, N. S., Khan, H. R., Ramachandra, S. G., & Medhamurthy, R. (2023). *Pregnancy-associated Steroid Effects on Insulin Sensitivity, Adipogenesis, and Lipogenesis: Role of Wnt/ β -Catenin Pathway*. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad076>
- Balachandiran, M., Bobby, Z., Dorairajan, G., Gladwin, V., Vinayagam, V., & Packirisamy, R. M. (2021). Decreased maternal serum adiponectin and increased insulin-like growth factor-1 levels along with increased placental glucose transporter-1 expression in gestational diabetes mellitus: Possible role in fetal overgrowth. *Placenta*, 104, 71–80.



<https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2020.11.008>

- Basu, M., & Garg, V. (2018). Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. En *Birth Defects Research* (Vol. 110, Número 20, pp. 1504–1516). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1435>
- Buijtenlijk, M. F. J., Barnett, P., & van den Hoff, M. J. B. (2020). Development of the human heart. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 184(1), 7–22. <https://doi.org/10.1002/AJMG.C.31778>
- Chen, L., Yang, T., Chen, · Lizhang, Wang, L., Wang, T., Zhao, L., Ye, Z., Zhang, S., Luo, · Liu, Zheng, Z., & Qin, · Jiabi. (2019). Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. 300, 1491–1506. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05376-6>
- Dale Abel, E. (2021). *Insulin signaling in the heart*. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00158.2021>
- Depla, A. L., Wit, L. DE, Steenhuis, T. J., Slieker, M. G., Voormolen, D. N., Scheffer, P. G., Heus, R. DE, Van Rijn, B. B., & Bekker, M. N. (2021). Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57, 539–550. <https://doi.org/10.1002/uog.22163>
- Engineer, A., Saiyin, T., Greco, E. R., & Feng, Q. (2019). Say NO to ROS: Their Roles in Embryonic Heart Development and Pathogenesis of Congenital Heart Defects in Maternal Diabetes. *Antioxidants*, 8, null. <https://doi.org/10.3390/antiox8100436>
- Hufnagel, A., Dearden, L., Fernandez-Twinn, D. S., & Ozanne, S. E. (2022). Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *The Journal of endocrinology*, 253(2), R47–R63. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0332>
- Ibrahim, S., Gaborit, B., Lenoir, M., Collod-Beroud, G., & Stefanovic, S. (2023). Maternal Pre-Existing Diabetes: A Non-Inherited Risk Factor for Congenital Cardiopathies. *International journal of molecular sciences*, 24(22). <https://doi.org/10.3390/IJMS242216258>
- Illsley, N. P., & Baumann, M. U. (2020). *Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism* ☆. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.010>



- Jaime-Cruz, R., Sánchez-Gómez, C., Villavicencio-Guzmán, L., Lazzarini-Lechuga, R., Patiño-Morales, C. C., García-Lorenzana, M., Ramírez-Fuentes, T. C., & Salazar-García, M. (2023). Embryonic Hyperglycemia Disrupts Myocardial Growth, Morphological Development, and Cellular Organization: An In Vivo Experimental Study. *Life*, *13*(3). <https://doi.org/10.3390/LIFE13030768>
- Jonker, S. S., Giraud, G. D., Chang, E. I., Elman, M. R., & Louey, S. (2020). Coronary vascular growth matches IGF-1-stimulated cardiac growth in fetal sheep. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *34*(8), 10041–10055. <https://doi.org/10.1096/FJ.202000215R>
- Katano, W., Moriyama, Y., Takeuchi, J. K., & Koshiba-Takeuchi, K. (2019). Cardiac septation in heart development and evolution. *Development Growth and Differentiation*, *61*(1), 114–123. <https://doi.org/10.1111/DGD.12580>
- Kuwahara, K., Nishikimi, T., & Nakao, K. (2012). Transcriptional regulation of the fetal cardiac gene program. En *Journal of Pharmacological Sciences* (Vol. 119, Número 3, pp. 198–203). Japanese Pharmacological Society. <https://doi.org/10.1254/jphs.12R04CP>
- Li, T., Weng, X., Cheng, S., Wang, D., Cheng, G., Gao, H., & Li, Y. (2021). Wnt3a upregulation is involved in TGF β 1-induced cardiac hypertrophy. *Cytokine*, *138*. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2020.155376>
- Liu, Y., Chen, S., Zü, L., Black, G. C., Choy, M.-K., Li, N., & Keavney, B. D. (2019). Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*, 455–463. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
- Magadum, A., Singh, N., Kurian, A. A., Munir, I., Mehmood, T., Brown, K., Sharkar, M. T. K., Chepurko, E., Sassi, Y., Oh, J. G., Lee, P., Santos, C. X. C., Gaziel-Sovran, A., Zhang, G., Cai, C. L., Kho, C., Mayr, M., Shah, A. M., Hajjar, R. J., & Zangi, L. (2020). Pkm2 Regulates Cardiomyocyte Cell Cycle and Promotes Cardiac Regeneration. *Circulation*, *141*(15), 1249–1265. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043067>



- Malaza, N., Masete, M., Adam, S., Dias, S., Nyawo, T., & Pheiffer, C. (2022). A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *International journal of environmental research and public health*, 19(17). <https://doi.org/10.3390/IJERPH191710846>
- Modzelewski, R., Stefanowicz-Rutkowska, M. M., Matuszewski, W., & Bandurska-Stankiewicz, E. M. (2022). Gestational Diabetes Mellitus—Recent Literature Review. En *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Número 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11195736>
- Moon, J. H., & Jang, H. C. (2022). Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes & metabolism journal*, 46(1), 3–14. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2021.0335>
- Nakamura, M., & Sadoshima, J. (2018). Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology* 2018 15:7, 15(7), 387–407. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y>
- O'Donnell, A., & Yutz, K. E. (2020). Mechanisms of heart valve development and disease. *Development (Cambridge, England)*, 147(13). <https://doi.org/10.1242/DEV.183020>
- Oldfield, C. J., Duhamel, T. A., & Dhalla, N. S. (2020). Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 98(2), 74–84. <https://doi.org/10.1139/CJPP-2019-0566>
- Ozturk, M., Agaoglu, Z., Ozturk, F. H., Yakut, K., Öcal, F. D., Oguz, Y., & Caglar, T. (2023). Evaluation of fetal myocardial performance index in gestational diabetes mellitus. *Congenital Anomalies*, 63(5), 164–169. <https://doi.org/10.1111/CGA.12531>
- Papazoglou, A. S., Moysidis, D. V., Panagopoulos, P., Kaklamanos, E. G., Tsagkaris, C., Vouloagkas, I., Karagiannidis, E., Tagarakis, G. I., Papamitsou, T., Papanikolaou, I. G., Christodoulaki, C., & Vrachnis, N. (2022). “Maternal diabetes mellitus and its impact on the risk of delivering a child with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis”. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(25), 7685–7694. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1960968>



- Patey, O., Carvalho, J. S., & Thilaganathan, B. (2019). Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *54*(5), 634–642. <https://doi.org/10.1002/UOG.20187>
- Ren, Y., Zhou, Q., Yan, Y., Chu, C., Gui, Y., & Li, X. (2011). Characterization of fetal cardiac structure and function detected by echocardiography in women with normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Prenatal Diagnosis*, *31*(5), 459–465. <https://doi.org/10.1002/pd.2717>
- Ren, Z., Luo, S., Cui, J., Tang, Y., Huang, H., & Ding, G. (2023). Research Progress of Maternal Metabolism on Cardiac Development and Function in Offspring. *Nutrients*, *15*(15). <https://doi.org/10.3390/NU15153388>
- Sibiak, R., Ozegowska, K., Wender-Ozegowska, E., Gutaj, P., Mozdziak, P., & Kempisty, B. (2022). Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)-Biochemical, Cellular and Clinical Aspects. *Nutrients*, *14*(10). <https://doi.org/10.3390/NU14102025>
- Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H. R., & Ross, G. P. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. En *Endocrine Reviews* (Vol. 43, Número 5, pp. 763–793). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
- Tan, C. M. J., & Lewandowski, A. J. (2020). The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal diagnosis and therapy*, *47*(5), 373–386. <https://doi.org/10.1159/000501906>
- Wang, H., Li, N., Chivese, T., Werfalli, M., Sun, H., Yuen, L., Hoegfeldt, C. A., Elise Powe, C., Immanuel, J., Karuranga, S., Divakar, H., Levitt, Na. A., Li, C., Simmons, D., & Yang, X. (2022). IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group’s Criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *183*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
- Wang, M., Li, Y., Li, S., & Lv, J. (2022). Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.851941/PDF>



- Wang, P., Xie, J., Jiao, X.-C., Ma, S.-S., Liu, Y., Yin, W.-J., Tao, R.-X., Hu, H.-L., Zhang, Y., Chen, X.-X., Tao, F.-B., & Zhu, P. (2021). Maternal Glycemia During Pregnancy and Early Offspring Development: A Prospective Birth Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(8), 2279–2290. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab331>
- Zhang, T. N., Huang, X. M., Zhao, X. Y., Wang, W., Wen, R., & Gao, S. Y. (2022). 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. En *PLoS Medicine* (Vol. 19, Número 2). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003900>
- Zhao, M. T., Ye, S., Su, J., & Garg, V. (2020). Cardiomyocyte Proliferation and Maturation: Two Sides of the Same Coin for Heart Regeneration. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2020.594226>
- Zimmerman, M. S., Smith, A. G. C., Sable, C. A., Echko, M. M., Wilner, L. B., Olsen, H. E., Atalay, H. T., Awasthi, A., Bhutta, Z. A., Boucher, J. L. A., Castro, F., Cortesi, P. A., Dubey, M., Fischer, F., Hamidi, S., Hay, S. I., Hoang, C. L., Hugo-Hamman, C., Jenkins, K. J., ... Kassebaum, N. J. (2020). Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 4(3), 185–200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X)