

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220289

Gestationel diabetes mellitus og autismspektrumforstyrrelse hos barnet

Fatma Ali Tarish Mohsen¹, Finn Friis Lauszus², Marlene Briciet Lauritsen³ & Ulrik Schiøler Kesmodel⁴

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2) Kvindesygdomme, Sygehus Sønderjylland Aabenraa, 3) Forskningsenhed for Børne- og Ungdomspsykiatri, Aalborg Universitetshospital, 4) Gynækologisk-Obstetriske Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V04220289

HOVEDBUDSKABER

- Gestationel diabetes mellitus øger risikoen for autismspektrumforstyrrelser hos barnet, og risikoen stiger, jo tidligere i graviditeten moderen får stillet diagnosen.
- Perspektivet kan være at behandle gestationel diabetes mellitus bedre og tidligt.
- Der bør være øget opmærksomhed på risici efter en graviditet med gestationel diabetes mellitus.

Gestationel diabetes mellitus (GDM) er en tilstand med glukoseintolerans, som diagnosticeres under graviditeten og hvor glukoseintoleransen oftest forsvinder igen efter fødslen [1]. GDM opstår i ca. 4% af alle graviditeter, og forekomsten har været stigende i de seneste år. Kendte risikofaktorer hos kvinder for udviklingen af GDM er blandt andet maternel overvægt før graviditeten, tidligere fødsel af et stort barn (≥ 4.500 g), familiær historik med type 1- eller type 2-diabetes mellitus, flerfoldsgraviditet og polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) [2].

I graviditeten gennemgår moderen en række fysiologiske forandringer for at understøtte det voksende fosters behov. De patofysiologiske mekanismer ved GDM består blandt andet i, at pancreas ved GDM ikke kan kompensere nok for disse forandringer, og man får en tilstand med hyperglykæmi og efterfølgende GDM [3]. Behandlingen af GDM er først og fremmest diæt og motion, og hvor dette ikke er tilstrækkeligt, sættes den gravide i behandling med insulin [4].

Autismspektrumforstyrrelse (ASF) er en hyppigt forekommende børnepsykiatrisk lidelse med livslang påvirkning af barnet og sekundært også af familien [5]. I Danmark har 1,67% af børn i alderen 0-17 år en ASF-diagnose svarende til 18.250 børn, og incidensen af ASF er stigende [6]. Tilstanden debuterer i nogle tilfælde inden treårsalderen og ses hyppigere hos drenge end hos piger med en kønsratio 4:1 [7]. ASF er sammen med ADHD de hyppigst diagnosticerede udviklingsforstyrrelser i børnealderen og er karakteriseret ved forstyrret eller manglende kommunikation, begrænset evne til social interaktion og repetitiv, begrænset og stereotyp adfærd. Dette medfører store udfordringer inden for det skolefaglige, interpersonelle, sociale og familiemæssige område samt forringede livsforløb i voksenalderen med nedsat livskvalitet hos personer med ASF [8].



Gestational diabetes mellitus øger risikoen for autismespektrumforstyrrelser hos barnet.

Årsagerne til udvikling af ASF hos barnet er multifaktorielle, inklusive en genetisk komponent med polygen nedarvning, hvilket betyder, at flere faktorer kan spille ind på det fænotypiske udtryk, herunder genetiske risikofaktorer, epigenetiske modifikationer og miljømæssige risikofaktorer [9]. Derfor er arvemønstret for ASF ikke fuldt ud kendt. Studier har vist, at ASF kan være forårsaget af en mikrodeletion af et gen lokaliseret på kromosom 16p11.2 eller en mutation af SHANK2-genet på kromosom 22 [9].

Ud over genetik har studier af det materielle, fysiologiske stress ved GDM antydnet, at dette muligvis har en betydning for den mentale udvikling af barnet med blandt andet ASF som en af de hyppige forstyrrelser [10]. I denne artikel vil problemstillingen blive diskuteret nærmere, og det vurderes, om der er en sammenhæng mellem GDM hos gravide og udvikling af ASF hos deres børn. Nogle studier har inddraget de ovennævnte risikofaktorer for GDM i deres vurdering af sammenhængen mellem GDM og ASF. For PCOS' vedkommende er der noget, der tyder på en selvstændig association med ASF via prænatal eksponering for androgener [11]. For type 1-diabetes mellitus har argumenterne været mere delte, idet præterm fødsel, men ikke glukoseniveauet, har kunnet relateres til ASF [12]. Noget anderledes er det med overvægt, hvor en sammenhæng med ASF har været observeret, men det kan forklares med baggrunden for overvægt i socioøkonomisk sammenhæng, som også gælder for tidlig type 2-diabetes mellitus [13-15]. I forhold til betydningen af behandling af GDM har et stort, finsk studie argumenteret for, at en eventuel sammenhæng mellem GDM og ASF bliver sløret af tidlig diagnostik og behandling af GDM [16].

De fleste studier i denne statusartikel er fra højtudviklede industrinationer, og fire er fra mellemindkomstlande ifølge Verdensbankens definition (**Tabel 1**) [17]. Studierne viser betydelige forskelle i inkluderede antal børn med ASF, og ASF-diagnoserne er stillet ved brug af forskellige metoder, blandt andet ved hjælp af diagnostiske instrumenter, interview med forældrene og i enkelte tilfælde gennemgang af journaler, hvorimod de diagnostiske kriterier for GDM enten ikke er beskrevet eller varierer mellem landene.

TABEL 1 Karakteristik af de inkluderede studier.

Reference	Justering	Størrelse	Resultater	Konklusion
<i>Case-kontrol-studier</i>				
<i>Connolly et al</i> , 2016, USA [13]	Maternel alder ved fødsel Race/ethnicitet	40.846 børn heraf 503 med ASF	10,3% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 6,6% af kontrolbørnene OR (95% KI) = 1,44 (1,02-2,03)	Sammenhæng ml. GDM og ASF
<i>George et al</i> , 2014, Indien [26]	Ingen	143 børn med autisme, alder 42 mdr. 200 kontroller, alder 41,6 mdr.	11,2% af børnene med autisme havde en GDM-mor vs. 11,5% af børnene uden autisme	Ingen sammenhæng
<i>Khanom et al</i> , 2015, Bangladesh [27]	Barnets køn Forældrenes alder og sociale status	95 børn med ASF 185 kontroller, alder 15-26 mdr.	40,4% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 22,7% af kontrolbørnene OR (95% KI) = 2,30 (1,36-3,91)	Sammenhæng ml. GDM og ASF
<i>Krakowiak et al</i> , 2012, USA [28]	Race/ethnicitet Barnets køn og alder Forældrenes uddannelse Diabetes i familiehistorikken	517 børn med ASF 487 kontroller Alder 2-5 år	8% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 6% af børnene uden ASF	Ingen sammenhæng
<i>Raz et al</i> , 2015, USA [29]	Præmatur fødsel Fødselsvægt Ryggehistorik under fødsel	245 børn med ASF 1.522 kontroller Ingen alder angivet	7% af børnene med ASF havde en GDM-mor (16% mangler data) vs. 6% af kontrolbørnene (14% mangler data)	Ingen sammenhæng
<i>Straughen et al</i> , 2017, USA [30]	Fødselsvægt	55 børn med ASF 199 kontroller Ingen alder angivet	10,9% af børnene med ASF havde en GDM-mor (7,2% mangler data) vs. 7,0% af kontrolbørnene (3,5% mangler data)	-
<i>Tværsnitstudier</i>				
<i>Alshaban et al</i> , 2019, Qatar [24]	Gestationsalder ved fødsel og køn på barnet	176.960 børn heraf 844 med ASF	8,9% af børnene med ASF havde en GDM-mor	Sammenhæng ml. GDM og ASF
<i>Hadjkacem et al</i> , 2016, Tunesien*	Paternel alder ved undfangelsen	101 børn heraf 50 med ASF	8% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 2% af kontrolbørnene	Sammenhæng ml. GDM og ASF
<i>Kania et al</i> , 2016, Polen*	Maternelt uddannelsesniveau Familiehistorik med autisme og diabetes Type af fødsel Gestationsalder BMI	1.007 børn af GDM-mødre Ingen kontrolgruppe Alder ved diagnose 4,5 (2,5-7) år	0,08% af børn diagnosticeret med ASF	-
<i>Kohortestudier</i>				
Historisk:				
<i>Chien et al</i> , 2018, Taiwan*	Maternel alder ved fødsel Barnets køn og gestationsalder	2.084 børn heraf 323 med ASF	1,24% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 0,74% af kontrolbørnene	Sammenhæng ml. GDM og ASF
<i>Dadds et al</i> , 2011, Canada [22]	Ingen	924 børn med ASF 128.809 børn uden autisme Alder 1-17 år	0,9% af børnene med en GDM-mor havde ASF vs. 0,7% af børnene med ikke-GDM-mødre RR (95% KI) = 1,29 (0,90-1,83)	Ingen sammenhæng
<i>Maramara et al</i> , 2014, USA [23]	Ingen	268 børn med ASF 115.632 kontroller fra New Jersey-population Ingen alder angivet	4,7% af børnene med autisme havde en GDM-mor 4,2% af almen New Jersey-population havde en GDM-mor	Ingen sammenhæng
<i>Say et al</i> , 2016, Tyrkiet [10]	Barnets alder og køn	280 børn herunder 100 med ASF Alder 3-18 år	3% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 1,2% af kontrolbørnene	Ingen sammenhæng
<i>Xiang et al</i> , 2015, USA [21]	Maternel alder Forældrenes uddannelse og indkomst Race/ethnicitet Barnets køn	322.323 børn herunder 3.388 børn med ASF	1,2% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 1% af børnene med ASF havde en ikke-GDM-mor HR (95% KI) = 1,63 (1,35-1,97) for GDM diagnosticeret i graviditetsuge 26 eller tidl. HR (95% KI) = 0,98 (0,84-1,15) for GDM diagnosticeret efter graviditetsuge 26	Sammenhæng ml. GDM og ASF hvis GDM var diagnosticeret < uge 27
<i>Chen et al</i> , 2021, Sverige [5]	Forældrenes alder ved fødsel, indkomst, uddannelse og immigrationsstatus Moderens rygehistorik under graviditeten og BMI Barnets køn og fødested i Sverige	2.369.680 børn	2,8% af børnene med ASF havde en GDM-mor	Sammenhæng ml. GDM og ASF hvis GDM var diagnosticeret i uge 27-30
<i>Kong et al</i> , 2018, Finland [16]	Gestationsalder ved fødsel Fødselsvægt Kejsersnit Maternel alder ved fødsel, fødeland, rygehistorik, historik for psykiatriske diagnoser og civiltilstand	649.043 børn heraf 366 med ASF og en mor med GDM	0,36% af børnene med ASF havde en GDM-mor HR (95% KI) = 1,06 (0,88-1,28)	Ingen sammenhæng
<i>Sacks et al</i> , 2016, Israel [18]	Maternel alder Gestationsalder ved fødsel	231.271 børn med neurologiske forstyrrelser	0,04% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 0,01% af børnene med autisme havde en ikke-GDM-mor OR (95% KI) = 4,44 (1,55-12,69)	Sammenhæng ml. GDM og autisme
<i>Silva et al</i> , 2021, Danmark [20]	Forældrenes alder, historik for psykiatriske diagnoser, uddannelse og rygehistorik Barnets køn	2.413.335 børn	Der var en øget risiko for ASF hos børnene med GDM-mødre HR (95% KI) = 1,88 (1,42-2,50)	Sammenhæng ml. GDM og ASF

Fortsættes >

TABEL 1 (fortsat) Karakteristik af de inkluderede studier.

Reference	Justering	Størrelse	Resultater	Konklusion
Prospektivt: <i>Burstyn et al.</i> , 2010, Canada [19]	Maternel alder Barnets køn Moderens rygehistorik	218.890 børn	0,72% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 0,51% af børnene med ASF havde en ikke-GDM-mor RR (95% KI) = 1,24 (0,94-1,65)	Sammenhæng ml. GDM og ASF
<i>Li et al.</i> , 2016, USA [14]	Maternel vægt og alder Gestationsalder ved fødsel Barnets køn	2.734 børn heraf 102 med ASF	8,8% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 4,5% af kontrolbørnene HR (95% KI) = 0,67 (0,09-4,95)	Kun en sammenhæng ml. GDM og ASF, hvis mor var overvægtig
<i>Lyall et al.</i> , 2012, USA [25]	Maternel alder Aborhistorik Forhøjet blodtryk under graviditeten	793 børn heraf 58 med ASF	7,3% af børnene med ASF havde en GDM-mor vs. 3,2% af kontrolbørnene OR (95% KI) = 1,59 (1,05-2,41)	Sammenhæng ml. GDM og ASF

ASF = autismspektrumforstyrrelse; GDM = gestational diabetes mellitus; HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio; RR = relativ risiko.
a) Kontakt forfatterne for bibliografiske data.

GESTATIONEL DIABETES MELLITUS OG RISIKOEN FOR AUTISMESPEKTRUMFORSTYRELSE

Hvorvidt GDM hos moderen efterfølgende er associeret med øget risiko for ASF hos barnet er undersøgt i flere store kohortestudier, hvoraf størstedelen har fundet en sammenhæng. Store kohortestudier finder ASF fire gange hyppigere hos børn født af en mor med GDM svarende til 0,01% ved fødslen og 0,72% fire år efter [18, 19]. I et dansk kohortestudie har børn, hvis mor havde GDM, næsten dobbelt så stor risiko for ASF som børn, hvis mor ikke havde GDM (hazard ratio (HR) = 1,88; 95% konfidens-interval (KI): 1,4-2,5) [20]. Studiet inkluderer mere end to millioner danske børn fulgt i op til 38 år.

Kvinder med både GDM og overvægt har en yderligere fordobling af risiko for at få et barn med ASF [13]. Kvindens gestationsalder på det tidspunkt, hvor hun får stillet GDM-diagnosen, kan have en betydning for risikoen [5, 21]. Et svensk kohortestudie med mere end to millioner fødsler/børn fulgt i op til 23 år viser, at 2,8% af børnene med ASF havde en mor med GDM; ydermere havde kvinder diagnosticeret med GDM i gestationsuge 27-30 størst risiko for, at deres børn udviklede ASF. Associationen var lavere i gestationsugerne hhv. ≤ 26 og > 30 . Studiet konkluderer, at GDM, som opstår i denne del af graviditeten (nemlig uge 27-30), dækker en periode, hvor der foregår en vigtig udvikling i hjernen hos fosteret og dermed har den stor betydning for fosterets kognitive funktioner [5]. Dette er tidligere fundet og beskrevet af andre [21]. Hypotesen er, at disse børn må have været eksponeret for udiagnosticeret hyperglykæmi under den tidlige hjerneudvikling i fosteret, som har ført til ASF. Dette kan også forklare sammenhængen mellem overvægt og ASF.

I nogle af studierne finder man ingen sammenhæng mellem GDM og ASF hos barnet. Fælles for disse studier er en lav incidens af ASF, som kan skyldes kortere observationstid i aldersgrupper af børn med lille risiko for at blive diagnosticeret med ASF eller forskelle i populationskarakteristika mellem studier [22, 23]. I et historisk kohortestudie fra Finland med ca. 650.000 børn finder man, at 15,7% havde en mor med GDM, og af disse børn var 0,36% diagnosticeret med ASF (HR = 1,06; 95% KI: 0,9-1,3). I studiet bliver resultaterne forklaret med, at de metaboliske forstyrrelser hos kvinder med GDM var milde, og at kvinderne blev diagnosticeret med GDM i tide, hvorfor de fik en rettidig og passende behandling [16].

Nogle få studier har inddraget obstetriske problemstillinger hos mødrene [24, 25]. Disse viser, at mødrene med GDM havde den signifikant største risiko for at få et barn med ASF sammenlignet med alle de inkluderede komplikationer, som man undersøgte. *Lyall et al.* lavede et prospektivt studie af en kohorte af kvinder med sundhedsfaglig baggrund og rig adgang til sundhedsvæsenet: Her havde man en detaljeret graviditetshistorik af mødrene og kunne blandt andet tage højde for andre graviditetskomplikationer i analyserne [25]. Studiet viser øget risiko for ASF, hvis moderen har GDM (oddsratio = 1,59; 95% KI: 1,05-2,4).

DISKUSSION

Generelt kan man sige, at de små case-kontrol-studier har en høj risiko for selektionsbias, og der er vanskeligheder med at finde en passende kontrolgruppe, der reelt afspejler eksponeringshyppigheden i den population, som børnene med ASF er selekteret fra. Desuden kan diagnosealder for ASF, som varierer fra land til land, have indflydelse på, hvorvidt en association mellem GDM og ASF påvises. Her kan det spille ind, hvorvidt forældrene er villige til at lade barnet undersøge professionelt, samt om der er adgang til hospitaler og klinikker, der kan udrede for ASF. Derfor forekommer det sandsynligt, at autismehyppigheden kan være underrapporteret i nogle af studierne. Ligeledes er kohorteundersøgelser med lang opfølgningstid bedre i stand til at identificere en eventuel (over-)hyppighed af ASF. Dette er i modsætning til tværsnits- og case-kontrol-studier, hvor der inkluderes flere aldersgrupper hos børnene, og hvor det er svært at vurdere, hvor mange ASF-tilfælde der forventes at være.

Manglen på beskrivelse af, hvordan GDM-diagnosen er stillet, udgør en svaghed ved de fleste inkluderede studier. På den anden side kan man argumentere for, at et kontinuum over glukoseværdier potentielt kan have en effekt på barnet, så hvis man har verificeret en form for afvigende glukosefølsomhed, som man lokalt og nationalt kalder GDM, betyder det, at graviditeten har været kompliceret. Misklassifikation af eksponeringen vil i denne situation alt andet lige føre til informationsbias og en undervurdering af den sande risiko i studier med to eksponeringskategorier (GDM versus ikke-GDM). Mens GDM og prægravid diabetes kan have patofysiologiske lighedspunkter i insulinresistens, er deres forskelle nok afgørende for forståelsen af, hvad der kan være ætiologien bag ASF.

Mens prægravid diabetes mellitus (type 1 og type 2) er belastet med risikofaktorer af obstetrisk og perinatal art, kan disse yderligere mediere en forskydning mod neuropsykiatriske skadevirkninger. Der kan således være epigenetiske ændringer og oxidativt stress ud over det, der er forårsaget af hyperglykæmi under graviditeten. Desuden er de fleste studier kendetegnet ved manglende justering for andre obstetriske og perinatale faktorer, der kunne være associeret med udvikling af ASF hos et barn, hvis de optræder hyppigere hos kvinder med GDM end hos ueksponerede.

GDM er associeret med etnicitet og socioøkonomisk status. Et studie fra Finland har for eksempel vist, at gravide, der enten selv eller hvis forældre oprindeligt kom fra Asien og Nordafrika, havde 2-3 gange højere risiko end gravide, hvor mindst én forælder var finsk. Sammenhængen med socioøkonomisk status er derimod forskellig rundt omkring i verden. I Danmark er forekomsten højest blandt de lavest uddannede, mens forekomsten i Marokko er vist at være højest blandt dem med længst uddannelse og i Indien er der ikke vist sammenhæng mellem GDM og indkomst. Den socioøkonomiske status i familier med et barn med ASF er kun sparsomt undersøgt. Der ser ud til at være en ændring over tid, således at der tidligere var en øget forekomst af ASF i familier med højere socioøkonomisk status. Nyere tal i amerikanske studier, der har undersøgt forekomsten af ASF, viser imidlertid et skift i retning af, at flere børn fra familier med lavere socioøkonomisk status er blevet diagnosticeret i de senere år. Socioøkonomisk status må alt i alt anses som en potentielt vigtig konfounder. Som det fremgår af Tabel 1, har mange studier ikke justeret for socioøkonomisk status og/eller etnicitet, men de studier, der har, viser med en enkelt undtagelse alle en sammenhæng mellem GDM og ASF.

Forskning i sammenhængen mellem GDM og neuroudvikling har undersøgt andre neuropsykiatriske skadevirkninger end ASF-symptomer. Der er blandt andet fundet en effekt på flere kognitive funktioner såsom opmærksomhed, hukommelse, sprogfunktion og motorik. Ligeledes er der i flere studier fundet en sammenhæng mellem GDM og ADHD [1]. De fysiologiske skadevirkninger i hjernen hos børn født af mødre med GDM formodes således at være udbredt til adskillige neurofunktioner med risiko for udvikling af såvel ASF som andre neuropsykiatriske lidelser.

KONKLUSION

I denne oversigt over de seneste ti års publikationer tegner der sig et klart billede af, at mødre med GDM har en signifikant øget risiko for, at deres børn udvikler ASF. Om tidspunktet for diagnosticeringen af GDM betyder noget er usikkert, men meget tyder på, at diagnosen GDM før gestationsuge 30 kan have betydning for udfaldet. Samlet set indikerer resultaterne i dette studie vigtigheden af screening og behandling af GDM, både hvad angår mødrenes sundhed generelt og deres børns mentale sundhed.

Korrespondance Finn Friis Lauszus. E-mail: ffl@dadlnet.dk

Antaget 13. september 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 24. oktober 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Bente Merete Stallknecht har været en stor hjælp som min vejleder under bachelorprojekt, som denne statusartikel er skrevet ud fra.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V04220289

SUMMARY

Gestational diabetes mellitus and autism spectrum disorder in the child

Fatma Ali Tarish Mohsen, Finn Friis Lauszus, Marlene Briciet Lauritsen & Ulrik Schiøler Kesmodel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220289

Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with a number of complications, including developmental disorders in the child but the specific association is unclear. The purpose of this review is to summarize the latest knowledge about the association between GDM and one of the developmental disorders, namely autism spectrum disorder (ASF) in the child. Large cohort studies found that GDM increases the risk of ASF in the child, and that the risk increases the earlier the mother is diagnosed with GDM.

REFERENCER

1. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):5136.
2. Gestationel diabetes (GDM). www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/risikofaktorer-i-svangerskabet/gestationel-diabetes-gdm/ (29. aug 2022).
3. Plows JF, Stanley JL, Baker PN et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.
4. Diabetes i graviditeten. www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/graviditet/sygdomme-og-komplikationer/graviditet-og-sygdom/diabetes-i-graviditeten/ (29. aug 2022).
5. Chen S, Zhao S, Dalman C et al. Association of maternal diabetes with neurodevelopmental disorders: autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):459-474.
6. Socialstyrelsen. Vidensportalen på det sociale område. <https://vidensportal.dk/handicap/born-med-autisme/omfang> (29. aug 2022).
7. Aviel-Shekler K, Hamshawi Y, Sirhan W et al. Gestational diabetes induces behavioral and brain gene transcription dysregulation in adult offspring. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):412.
8. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Autism spectrum disorders: let's talk about glucose? *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):51.
9. Oztenekecioglu B, Mavis M, Osum M et al. Genetic and epigenetic alterations in autism spectrum disorder. *Glob Med Genet.*

- 2021;8(4):144-148.
10. Say GN, Karabekiroglu K, Babadagci Z et al. Maternal stress and perinatal features in autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Int.* 2016;58(4):265-9.
 11. Dubey P, Thakur B, Rodriguez S et al. A systematic review and meta-analysis of the association between maternal polycystic ovary syndrome and neuropsychiatric disorders in children. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):569.
 12. Persson M, Reichenberg A, Andersson Franko M, Sandin S. Maternal type 1 diabetes, pre-term birth and risk of autism spectrum disorder-a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2022:dyac116.
 13. Connolly N, Anixt J, Manning P et al. Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder - an analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism Res.* 2016;9(8):829-37.
 14. Li M, Fallin MD, Riley A et al. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152206.
 15. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry.* 2021;20(3):417-436.
 16. Kong L, Norstedt G, Schalling M et al. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180776.
 17. World Bank country and lending groups. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> (29. aug 2022).
 18. Sacks KN, Friger M, Shoham-Vardi I et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):380.e1-7.
 19. Burstyn L, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can.* 2010;30(4):125-34.
 20. Silva RNAE, Yu Y, Liew Z et al. Associations of maternal diabetes during pregnancy with psychiatric disorders in offspring during the first 4 decades of life in a population-based Danish birth cohort. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128005.
 21. Xiang AH, Wang X, Martinez MP et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA.* 2015;313(14):1425-34.
 22. Dodds L, Fell DB, Shea S et al. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(7):891-902.
 23. Maramba LA, He W, Ming X. Pre- and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *J Child Neurol.* 2014;29(12):1645-51.
 24. Alshaban F, Aldosari M, Al-Shammari H et al. Prevalence and correlates of autism spectrum disorder in Qatar: a national study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019;60(12):1254-1268.
 25. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D et al. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res.* 2012;5(1):21-30.
 26. George B, Padmam MSR, Nair MKC et al. CDC Kerala 13: antenatal, natal and postnatal factors among children (2-6 y) with autism - a case control study. *Indian J Pediatr.* 2014;81(suppl 2):S133-S137.
 27. Khanom F, Chowdhury S, Ahmed S et al. Association of autism spectrum disorder and gestational diabetes mellitus of mothers in Bangladesh. *Indian J Commun Health.* 2015;27(3):391-397.
 28. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1121-8.
 29. Raz R, Roberts AL, Lyall K et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II cohort. *Environ Health Perspect.* 2015;123(3):264-70.
 30. Straughen JK, Misra DP, Divine G et al. The association between placental histopathology and autism spectrum disorder. *Placenta.* 2017;57:183-188.