

Michał Kania, Katarzyna Herbut, Aleksandra Dybała, Patrycja Linowska,
Maciej Małecki, Elżbieta Kozek

Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Związek między cukrzycą ciążową u matki a zaburzeniami ze spektrum autyzmu u potomstwa

The association of maternal gestational diabetes mellitus with autism spectrum disorders in the offspring

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kania M, Herbut K, Dybała A, Linowska P, Małecki M, Kozek E. The association of maternal gestational diabetes mellitus with autism spectrum disorders in the offspring. Clin Diabetol 2016; 5, 5: 147–151. DOI: 10.5603/DK.2016.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wstęp. Istnieją dane wskazujące na związek między występowaniem cukrzycy przedciążowej u matki a ryzykiem zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) u dziecka. Mniej jest dostępnych informacji dotyczących wpływu cukrzycy po raz pierwszy rozpoznanej w czasie ciąży (GDM) na ryzyko ASD. Badanie przeprowadzono w celu oceny częstości występowania ASD u dzieci matek, u których rozpoznano GDM.

Materiał i metody. Autorzy przeanalizowali dokumentację medyczną pacjentek z GDM (947 kobiet, 1007 dzieci w wieku 4–16 lat) leczonych w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 1999–2011. Przeprowadzili również wywiad telefoniczny w celu zebrania danych klinicznych oraz informacji na temat parametrów biochemicznych. Wykonano test istotności, opierając się na rozkładzie dwumianowym prawdopodobieństwa w celu ustalenia, czy częstość występowania ASD u dzieci matek z GDM różniła się od dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących ogólnej populacji polskich

dzieci w wieku 0–18 lat. Sprawdzono również, czy istnieją inne istotne czynniki różnicujące matki z GDM w zależności od występowania ASD u ich potomstwa. **Wyniki.** Częstość występowania ASD u dzieci kobiet z GDM uczestniczących w badaniu autorów (8/1007) była wyższa niż w populacji polskich dzieci w wieku 0–18 (17,6/10 000; $p = 0,0004$). Stwierdzono, że w grupie matek dzieci z ASD przedciążowe mediany wartości wskaźnika BMI (20,862 vs. 23,529), SBP (110 mm Hg vs. 120 mm Hg) i DBP (70 mm Hg vs. 80 mm Hg) były niższe niż w grupie matek, u których dzieci nie rozpoznano ASD (odpowiednio $p = 0,0349$; $p = 0,0149$ i $p = 0,0306$). Urodzeniowa masa ciała dzieci z ASD była istotnie wyższa niż w przypadku dzieci bez ASD (3695 g vs. 3320 g; $p = 0,0482$).

Wnioski. Częstość występowania ASD jest wyższa u dzieci matek z GDM niż w populacji ogólnej. Badanie potencjalnych czynników ryzyka ma podstawowe znaczenie dla lepszego zrozumienia tego zjawiska i ustalenia, jak mu zapobiec.

Słowa kluczowe: choroby metaboliczne, epidemiologia, cukrzyca ciążowa, zaburzenia ze spektrum autyzmu

ABSTRACT

Introduction. Some evidence exists for the association between exposure to pregestational maternal diabetes and risk of autism spectrum disorders (ASD) in offspring. Less information is available on the association

Adres do korespondencji:

dr n. med. Elżbieta Kozek

Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków

Tel.: (+48) 12 424 83 05

Faks: (+48) 12 421 97 86

e-mail: ela_kozek@yahoo.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 12.10.2016

Przyjęto do druku: 19.12.2016

of exposure to maternal gestational diabetes mellitus (GDM) with risk of ASD. We aimed to examine the prevalence of ASD disorders in offspring of mothers diagnosed with GDM.

Material and methods. We analyzed data gathered from GDM patients (947 women; 1007 children aged 4–16 years) treated at the Department of Metabolic Diseases, University Hospital in Krakow from 1999 to 2011. We conducted a telephone survey to collect clinical information and biochemical parameters. We performed significance test based on the exact binomial probability to assess if the prevalence rate of ASD in offspring of mothers with GDM was different from available epidemiological data for children aged 0–18 years in Poland. We also checked whether there are any significant factors discriminating the mothers and offspring with and without ASD.

Results. The prevalence of ASD in the offspring of mothers with GDM in our study (8/1007) was higher than in children aged 0–18 years in Poland (17.6/10000; $p = 0.0004$). The mothers of children with ASD had median pre-pregnancy BMI (20.862 vs. 23.529), SBP (110 mm Hg vs. 120 mm Hg) and DBP (70 mm Hg vs. 80 mm Hg) lower vs. group without ASD ($p = 0.0349$; $p = 0.0149$ and $p = 0.0306$ respectively). Birth weight of ASD children was significantly higher vs group without ASD (3695 g vs. 3320 g, $p = 0.0482$).

Conclusions. The prevalence of ASD seems to be higher in offspring of mothers with GDM than in the general population. Studying the potential risk factors is crucial for better understanding of this phenomenon and it may be helpful to prevent it.

Key words: metabolic diseases, epidemiology, gestational diabetes, autism spectrum disorders

Wstęp

Hiperglikemia u matki wiąże się ze zwiększonym ryzykiem różnych zaburzeń występujących u płodu oraz u dziecka w późniejszym okresie życia. Należą do nich również objawy i choroby neurologiczne, na przykład opóźnienie rozwoju neurologicznego, zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*), trudności w nauce lub zaburzenia funkcji motorycznych [1].

Przeprowadzone wcześniej badania dostarczyły dowodów na związek między ekspozycją na cukrzycę przedciążową matki a ryzykiem wystąpienia u dziecka zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, *autism spectrum disorders*) [2–4]. Nie jest zupełnie jasne, czy istnieje podobna zależność między cukrzycą u matki po raz pierwszy rozpoznaną w czasie ciąży (GDM, *gestational diabetes mellitus*) a ASD u dziecka [5–8].

Zaburzenia ASD obejmujące autyzm dziecięcy, chorobę Aspergera, autyzm atypowy, całościowe zaburzenia rozwojowe nieokreślone (PDD-NOS, *pervasive developmental disorder non otherwise specified*) oraz dziecięce zaburzenia dezintegracyjne charakteryzują się deficytami w zakresie funkcjonowania, interakcji społecznych i komunikacji z powtarzającymi się i ograniczonymi wzorcami zachowania. Częstość występowania ASD gwałtownie wzrasta; szacunkowa mediana w Ameryce Północnej i Europie wynosi odpowiednio 65,5/10 000 i 61,9/10 000 [9].

Aktualne dane szacunkowe dotyczące Polski opierają się na rejestrach Narodowego Funduszu Zdrowia, a mediana częstości występowania ASD wynosi 17,6/10 000 dzieci w wieku 0–18 lat [10]. Starsze dane dotyczące 6-latków z terenu dawnego województwa krakowskiego podają częstość występowania mieszczącą się w zakresie 6,2–9,6/10 000 [11].

Badanie potencjalnych czynników ryzyka ma kluczowe znaczenie dla lepszego zrozumienia tego zjawiska i może być pomocne w zapobieganiu mu. Autorzy przeprowadzili niniejsze badanie obserwacyjne w celu oceny częstości występowania ASD u dzieci matek z rozpoznaną GDM leczonych w klinice uniwersyteckiej i porównania jej z szacunkową częstością występowania ASD w populacji polskich dzieci w wieku 0–18 lat.

Metody

Autorzy przeprowadzili retrospektywną, przekrojową analizę danych pacjentek z GDM leczonych w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, placówce medycznej trzeciego stopnia referencyjności, w latach 1999–2011. Do badania włączono 2372 chorych z GDM. Kobiety, u których rozpoznano cukrzycę innego typu, wykluczano z badania. Autorom udało się dotrzeć do 947 matek i 1007 dzieci w wieku 4–16 lat i uzyskać potrzebne dane, przeprowadzając ankiety telefoniczne lub listowne oraz przeglądając dokumentację medyczną chorych.

Pozyskano wiele parametrów klinicznych [wysztąpienie matki, liczba porodów, choroby współistniejące u matki i dziecka, wywiad rodzinny dotyczący ASD i cukrzycy, stosowanie insuliny, typ porodu oraz wiek ciążowy w chwili rozwiązania, wiek matki i dziecka, tydzień ciąży w momencie rozpoznania GDM, przedciążowy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), najwyższy BMI w okresie ciąży, przyrost masy ciała w okresie ciąży, długość czasu karmienia piersią, ocena w skali APGAR, ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*)] i biochemicznych [HbA_{1c}, tyreotropina (TSH, *thyroid-stimulation hormone*)] w celu porównania ich wartości między grupami matek dzieci z zaburzeniami ASD i bez tych zaburzeń. Wartości parametrów, takich

jak stosowanie insuliny, wiek matki, tydzień ciąży w momencie rozpoznania GDM, przedciążowy wskaźnik BMI, najwyższa wartość wskaźnika BMI w okresie ciąży, przyrost masy ciała w okresie ciąży, SBP, DBP, HbA_{1c} i TSH, uzyskano z dokumentacji medycznej.

Wiek matki i dziecka obliczano w odniesieniu do stycznia 2016 roku, a tydzień ciąży, w którym rozpoznano GDM, uzyskano z dokumentacji medycznej i określano jako dzień stwierdzenia po raz pierwszy hiperglikemii będącej podstawą rozpoznania GDM. Rozpoznanie GDM ustalano na podstawie kryteriów diagnostycznych obowiązujących w latach 1999–2011.

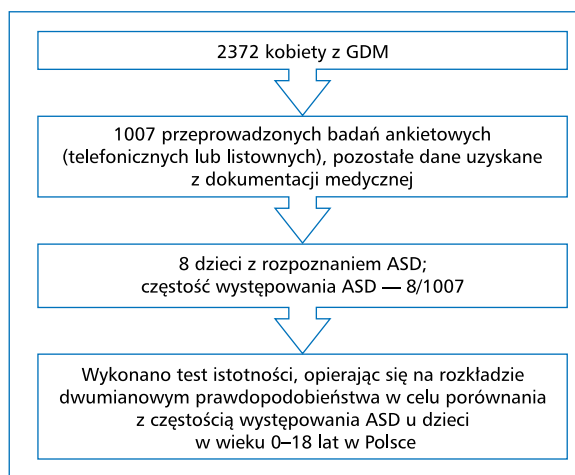
W Polsce w okresie od 1999 do 2005 roku rozpoznanie GDM opierało się na dwustopniowym algorytmie obejmującym test doustnego obciążenia 50 g glukozy (GCT, *oral glucose challenge test*) wykonany w między 24. a 28. tygodniem ciąży. W przypadku nieprawidłowych wyników [stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej > 7,8 mmol/l (140 mg/dl) po 60 minutach] wykonywano następnie doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), podając chorym 75 g glukozy. Cukrzycę ciążową rozpoznawano, jeśli stężenie glukozy wynosiło > 6,1 mmol/l (110 mg/dl) na czczo lub > 7,8 mmol/l (140 mg/dl) 120 minut po podaniu glukozy w teście OGTT. W okresie od 2005 do 2011 roku przeprowadzenie testu GCT było obowiązkowe, a wartość progowa wynosiła 7,8 mmol/l (140 mg/dl). Diagnozę GDM stawiano, jeśli stężenie glukozy wynosiło > 5,6 mmol/l (100 mg/dl) na czczo lub > 7,8 mmol/l (140 mg/dl) 120 minut po podaniu glukozy w teście OGTT [12, 13].

W przedstawionym badaniu kwalifikowano dziecko jako mające ASD na podstawie informacji uzyskanych od matki (pytano matkę, czy u dziecka formalnie postawiono diagnozę ASD).

W celu ustalenia, czy częstość występowania ASD u dzieci kobiet z GDM różni się istotnie od dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących ogólnej populacji polskich dzieci w wieku 0–18 lat, przeprowadzono test istotności, opierając się na rozkładzie dwumianowym prawdopodobieństwa.

Sprawdzono również, czy istnieją inne istotne czynniki różnicujące matki z GDM w zależności od występowania ASD u ich potomstwa. Ponadto w celu zidentyfikowania istotnych czynników różnicujących matki i dzieci z lub bez ASD przeprowadzono test U Manna-Whitneya i dokładny test Fishera. Do analizy danych użyto oprogramowania STATISTICA 12, VassarStats.net oraz SocialScienceStatistics.com. Wartości $p < 0,05$ uznano jako statystycznie istotne.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia szacunkowa mediana częstości występowania zaburzeń ASD u dzieci w wieku 0–18 lat w populacji Polski,



Rycina 1. Schemat badania. GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa; ASD (*autism spectrum disorders*) — zaburzenia ze spektrum autyzmu

rozpoznanych na podstawie kryteriów ICD-10, wynosi 17,6/10 000 [10].

Wyniki

Do analizy włączono 947 matek z GDM i 1007 dzieci. Sto pięć kobiet (4,4% spośród 2372 pacjentek) nie zgodziło się na udział w telefonicznej ankiecie. Na rycinie 1 przedstawiono schemat badania. Autorzy odnotowali 8 przypadków ASD, zatem częstość ASD wśród dzieci matek z GDM w przedstawionym badaniu wynosiła 0,8% (8/1007) i była wyższa niż wśród dzieci w wieku 0–18 lat w ogólnej populacji Polski (17,6/10 000; $p = 0,0004$).

W grupie ASD były 2 przypadki zaburzeń autystycznych, 5 przypadków zespołu Aspergera i 1 przypadek autyzmu atypowego. Wszystkie dzieci z ASD były płci męskiej; mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 4,5 roku (zakres od 2,5 do 7 lat).

Porównanie między grupami wykazało, że w grupie z ASD, w zestawieniu z grupą bez ASD, mediany przedciążowych wartości wskaźnika BMI (20,862 vs. 23,529), SBP (110 mm Hg vs. 120 mm Hg) i DBP (70 mm Hg vs. 80 mm Hg) były istotnie niższe (odpowiednio $p = 0,0349$; $p = 0,0149$ i $p = 0,0306$), natomiast mediana urodzeniowej masy ciała (3695 g vs. 3320 g) była istotnie wyższa ($p = 0,0482$).

Analiza porównawcza nie wykazała istotnych różnic pod względem innych parametrów: poziomu wykształcenia, liczby porodów, nadciśnienia tętniczego u matki, otyłości, cukrzycy w wywiadzie rodzinnym, stosowania insuliny, szczepienia dzieci zgodnie z kalendarzem szczepień, typu porodu, ciąży zagrożonej, wieku w momencie poczęcia, tygodnia ciąży w momencie

Tabela 1. Charakterystyka badanych kobiet z rozpoznaniem cukrzycy ciążowej (GDM) w zależności od występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) u ich dzieci

Zmienna	ASD		Bez ASD		ASD vs. bez ASD
Dane socjoekonomiczne	n	%	n	%	p
Wykształcenie					0,4002
podstawowe	0	0	18	1,83	
zawodowe	0	0	103	10,45	
średnie	1	12,5	292	29,61	
wyższe	7	87,5	573	58,11	
Wieloródka	5	62,5	545	55,05	0,7368
Cukrzyca w wywiadzie rodzinnym	7	87,5	511	51,88	0,0712
Dane dotyczące matki	n	%	n	%	p
Stosowanie insuliny	6	75	578	58,38	0,4808
Nadciśnienie tętnicze	0	0	126	12,61	0,6057
Otyłość	0	0	143	14,79	0,3799
	Mediana		Mediana		p
Wiek w chwili poczęcia (lata)	29,5		30		0,3382
Mediana BMI przed ciążą [kg/m ²]	20,862		23,529		0,0349*
Mediana najwyższego BMI w trakcie ciąży [kg/m ²]	26,502		28,04		0,1904
Przyrost masy ciała w okresie ciąży [kg]	12,8		11,8		0,3733
Tydzień ciąży w momencie rozpoznania GDM	29		27		0,1905
Wiek dziecka w momencie zaprzestania karmienia piersią (miesiące)	9		6		0,5117
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	110		120		0,0149*
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	70		80		0,0306*
TSH [uj.m./ml]	1,216		1,310		0,7636
HbA _{1c} (%)	4,9		5,2		0,0695
Dane dotyczące ciąży i porodu	n	%	n	%	p
Cięcie cesarskie	5	62,5	420	42,42	0,2964
Ciąża zagrożona [#]	1	12,5	53	5,61	0,3576
	Mediana		Mediana		p
Tydzień ciąży w momencie rozwiązania	40		39		0,1186
Dane dotyczące dziecka	n	%	n	%	p
Płeć dziecka, męska	8	100	534	53,51	0,0089*
Szczepienie dziecka zgodnie z kalendarzem szczepień	7	87,5	984	98,7	0,1065
	Mediana		Mediana		p
Wiek dziecka (lata)	8		7		0,1043
Ocena w skali APGAR	10		10		0,7596
Urodzeniowa masa ciała [g]	3695		3320		0,0482*

* — wynik jest istotny dla $p < 0,05$, # — kategoria zawiera: stan przedrzucawkowy, rzucawkę i zgłaszane przez matkę przedwczesne rozpoczęcie porodu (tj. skurcze przedwczesne)

zdiagnozowania GDM, mediany najwyższej wartości wskaźnika BMI, przyrostu masy ciała w okresie ciąży, wieku dziecka w momencie zaprzestania karmienia piersią, tygodnia ciąży w chwili porodu, wieku dziecka, oceny w skali APGAR, stężenia TSH i HbA_{1c}. W tabeli 1 przedstawiono szczegółowo wartości wszystkich porównywanych parametrów.

Dyskusja

W badaniu tym przedstawiono dane dostarczające dalszych dowodów na związek pomiędzy GDM u matek a ASD u potomstwa. Obserwacja ta jest zgodna z niektórymi poprzednimi danymi dotyczącymi cukrzycy przedciążowej i GDM [2–4, 14, 15].

Podstawy biologiczne badanego zjawiska nie są jeszcze w pełni zrozumiałe, ale zidentyfikowano kilka potencjalnych mechanizmów. Po pierwsze, hiperglikemia u matki może prowadzić do niedotlenienia płodu i zwiększać stres oksydacyjny, co skutkuje zaburzeniami rozwoju neurologicznego [16–18]. Hiperglikemia może również uruchomić epigenetyczne modyfikacje [19]. Po drugie, uważa się, że GDM wywołuje przewlekły stan zapalny, o czym świadczy fakt, że dzieci z ASD mają podwyższone stężenie markerów zapalenia we krwi [20]. Ponadto istnieją hipotezy, że zależna od insuliny aktywacja kinazy PI3K/Tor w neuronach płodu może również odgrywać pewną rolę, zwłaszcza w populacji osób podatnych [21].

Przedciążowe wartości wskaźnika BMI u matek dzieci z ASD objętych badaniem mieściły się w granicach normy, jednak były niższe niż w grupie bez ASD. Jest to sprzeczne z wynikami wcześniejszych badań wykazującymi, że matki dzieci z ASD są częściej otyłe [22]. Wyniki niniejszego badania potwierdzają silny związek płci męskiej i ASD [23].

Opublikowane dotychczas dane wskazują, że w analizie retrospektywnej dzieci z ASD częściej mają niską masę ciała i są małe w stosunku do wieku ciążowego, ale w tych analizach nie uwzględniano GDM u matek [5]. W całym badaniu autorów masa urodzeniowa chłopców był istotnie wyższa niż dziewcząt. To oraz fakt, że wszystkie dzieci z ASD są płci męskiej, mogły przyczynić się do różnicy pod względem urodzeniowej masy ciała między dziećmi z ASD i bez ASD.

W przedstawionym badaniu wartości SBP i DBP były istotnie niższe w grupie bez ASD, jednak autorzy uważają, że te wyniki nie mają znaczenia klinicznego, ponieważ w obu podgrupach wartości mediany były w granicach normy. Warto zauważyć, że wszystkie matki z nadciśnieniem były w grupie bez ASD.

Autorzy wskazują na pewne ograniczenia przedstawionego badania. Ze względu na brak dostępu do danych matek bez GDM autorzy nie mogli utworzyć grupy kontrolnej i ocenić częstości występowania ASD w tej grupie. Zamiast tego użyto najlepszych dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania zaburzeń ASD, rozpoznanych na podstawie kryteriów ICD-10, w ogólnej populacji polskich dzieci w wieku 0–18 lat [10]. Niewielka liczba pacjentów w grupie ASD wynika z małej częstości występowania tych zaburzeń w populacji ogólnej. Autorzy nie mieli dostępu do kryteriów stosowanych do diagnozowania ASD u potomstwa. Można przypuszczać, że projekt badania mógł mieć wpływ na wyniki. W przeciwieństwie

do niektórych wcześniejszych badań autorzy nie mieli dostępu do danych dzieci z ASD, lecz opierali się na dokumentacji medycznej matek z GDM i informacjach uzyskanych w ankietach. Dodatkowo, niektóre kobiety odmówiły udziału w badaniu, co mogło wpłynąć na wyniki, na przykład poprzez fakt, że matki dzieci z ASD częściej nie zgadzały się na udział w badaniu.

Przeprowadzone przez autorów badanie ma także mocne strony. Matki chorych dzieci w przedstawionym badaniu nie były otyłe ani nie miały nadciśnienia tętniczego — brak innych zidentyfikowanych wcześniej czynników ryzyka ASD w opinii autorów zwiększa wiarygodność obserwacji, że GDM powoduje wzrost ryzyka wystąpienia ASD. Co więcej, badana grupa była stosunkowo duża jak na jednoosrodkowe badanie ankietowe. Generalnie brakuje w Polsce tego rodzaju badań epidemiologicznych, w tym również badań dotyczących występowania ASD. Dostępne informacje o częstości występowania ASD w Polsce opierają się na rejestrach, w których gromadzi się dane zgłoszone przez ośrodki medyczne. Aby znaleźć najbardziej wiarygodne informacje na temat częstości występowania ASD w Polsce, przeszukano wiele baz danych i jedyne badanie na ten temat, w którym oceniano częstość ASD na podstawie ankiet i danych z badań lekarskich, zostało opublikowane w 2003 roku i ograniczało się do grupy 6-latków [11]. Fakt, że oprócz analizy autorów tylko w jednym z przeprowadzonych dotąd badań nie wykorzystano rejestrów do oceny częstości występowania ASD w Polsce wskazuje, że ten temat wymaga dalszych badań i szerszego zainteresowania.

Wnioski

Częstość występowania ASD u dzieci kobiet z rozpoznaniem GDM uczestniczących w badaniu autorów była istotnie większa niż u dzieci w wieku 0–18 lat w populacji ogólnej Polski. Uzyskane dane potwierdzają publikowane wcześniej dane wskazujące na istnienie związku między występowaniem GDM u matki a zwiększonym ryzykiem ASD u dziecka.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować kierownictwu Kliniki Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego za umożliwienie przeprowadzenia badania przez udostępnienie dokumentacji medycznej pacjentów.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Ornoy A., Reece E.A., Pavlinkova G. i wsp. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research (Part C)* 2015; 105: 53–72.
- Xiang A.H., Wang X., Martinez M.P. i wsp. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA* 2015; 313: 1425–1434.
- Xu G., Jing J., Bowers K. i wsp. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J. Autism Dev. Disord.* 2014; 44: 766–775.
- Li M., Fallin M.D., Riley A. i wsp. The Association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics* 2016; 137: 1–10.
- Guinchat V., Thorsen P., Laurent C. i wsp. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91: 287–300.
- Gardener H., Spiegelman D., Buka S.L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 2009; 195: 7–14.
- Dodds L., Fell D.B., Sheat S. i wsp. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2011; 41: 891–902.
- Mamidala M.P., Polinedi A., Praveen Kumar P.T.V. i wsp. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Res. Dev. Disabil.* 2013; 34: 3004–3013.
- Elsabbagh M., Divan G., Koh Y.-J. i wsp. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012; 5: 160–179.
- Piskorz-Ogórek K., Ogórek S., Cieślińska A., Kostyra E. Autism in Poland in comparison to other countries. *Polish Annals of Medicine* 2015; 22: 35–40.
- Jaklewicz H., Mackiewicz R., Gardziel A., Kosk J. Comparative study on the incidence of autistic disorders in Poland and in France. *Psychiatr. Psychol. Klin.* 2003; 3: 232–239.
- Zalecenia Zespołu Ekspertów do spraw wczesnego rozpoznawania cukrzycy w ciąży, powołanego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. *Diabetologia Pol.* 1994; 1: 80–81.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2004 (Supl. D): 1–36.
- Nahum Sacks K., Friger M., Shoham-Vardi I. i wsp. 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: 380.e1–e7.
- Ornoy A., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reproductive Toxicology* 2015; 15: 56: 155–169.
- Eidelman A.I., Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 232–236.
- Burstyn I., Wang X., Yasui Y. i wsp. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Medical Research Methodology* 2011; 11: 2.
- Chauhan A., Chauhan V., Brown W.T., Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin—the antioxidant proteins. *Life Sciences.* 2004; 75: 2539–2549.
- Fernandez-Morera J.L., Rodriguez-Rodero S., Menendez-Torre E., Fraga M.F. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: Cause, consequence, or both. *Obstetrics and Gynecology International* 2010; 2010: 605163.
- Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, Behavior, and Immunity* 2012; 26: 383–392.
- Stern M. Insulin signaling and autism. *Frontiers in Endocrinology* 2011; 2: 54.
- Connolly N., Anixt J., Manning P. i wsp. Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder—An analysis of electronic medical records and linked birth data. *International Society for Autism Research* 2016; 9: 829–837.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research* 2009; 65: 591–598.