

دیابت بارداری و اختلال تکامل عصبی در فرزند: یک مرور سیستماتیک

دکتر مرضیه ساعی قره‌ناز^۱، دکتر فهیمه رضانی تهران^{۲*}

۱. دکترای سلامت باروری، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استاد، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۲

خلاصه

مقدمه: دیابت بارداری، یکی از عوارض جدی دوران بارداری می‌باشد که می‌تواند منجر به پیامدهای نامطلوب مادر و نوزاد در کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت شود. مطالعه مرور سیستماتیک حاضر با هدف بررسی ارتباط دیابت بارداری با اختلال تکامل عصبی در فرزند انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با کلیدواژه‌گان مرتبط نظیر دیابت بارداری، کودک، اختلال شناختی و اختلال رفتاری تا مارس ۲۰۲۲ مورد جستجو قرار گرفتند. جهت بررسی کیفیت مطالعات از چک‌لیست اوتاوا استفاده شد. گزارش یافته‌های این مطالعه به صورت کیفی ارائه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۱۴ مطالعه مشاهده‌ای با ۷۲۸۱۴۰ شرکت‌کننده مورد بررسی قرار گرفتند. جمع‌بندی یافته‌های موجود در زمینه بروز عوارض تکامل عصبی در فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری که با معیارهای مختلف تشخیصی دیابت بارداری در آن‌ها تشخیص داده شده بود، حاکی از احتمال بروز عوارض تکامل عصبی - شناختی در فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری بود. رایج‌ترین روش تشخیص دیابت بارداری، معیار Carpenter-Coustan و پس از آن معیار تشخیصی سازمان جهانی بهداشت بود.

نتیجه‌گیری: شواهد در دسترس به‌طور عمده بیانگر ارتباط دیابت بارداری با عوارض عصبی - شناختی در فرزند بودند، اما به دلیل محدودیت مطالعات، امکان مقایسه پیامدهای حاصل از روش‌های تشخیصی و درمانی مختلف امکان‌پذیر نبود.

کلمات کلیدی: تکامل عصبی - شناختی، دیابت بارداری، مروری، معیارهای تشخیصی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهران؛ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰؛ پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com

مقدمه

دیابت بارداری (GDM)^۱، یکی از مشکلات مهم سلامتی در سراسر جهان می‌باشد که سلامتی مادر و جنین را تحت تأثیر قرار می‌دهد و میزان شیوع آن در جهان حدود ۴/۴٪ گزارش شده است (۴-۱). دیابت بارداری به دیابتی گفته می‌شود که در سه ماهه دوم یا سوم بارداری بدون وجود دیابت آشکار قبل از بارداری تشخیص داده شود (۵). از منظر پاتوفیزیولوژی، در بیشتر موارد دیابت بارداری هیپرگلیسمی، نتیجه اختلال در تحمل گلوکز به دلیل اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در پس‌زمینه مقاومت مزمن به انسولین است (۶). از جمله عوامل خطر بروز دیابت بارداری: سابقه دیابت یا دیابت بارداری، افزایش بیش از حد وزن در دوران بارداری، سن بالای ۳۵ سال، سابقه جنین ماکروزوم و یا مرده‌زایی و سابقه فشارخون بارداری می‌باشد (۷، ۸).

ابتلاء به دیابت بارداری منجر به بروز عوارض کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت در مادر و فرزند می‌شود. شواهد حاکی از آن است که زنان مبتلا به دیابت بارداری در طولانی‌مدت در معرض خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲ می‌باشند، همچنین فرزندان مادران آن‌ها در بزرگسالی در معرض خطر هیپرگلیسمی، دیابت، چاقی و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشند (۹). مطالعات نشان می‌دهند که دیابت بارداری می‌تواند عامل خطری برای بروز اختلالات عصبی-رفتاری در فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری در دوران کودکی و یا بزرگسالی باشد و پیامدهای رشد عصبی و عوارض عصبی روانی، یکی از عوارض نگران‌کننده دیابت بارداری می‌باشد (۱۰-۱۲). از جمله نتایج مطالعه متآنالیز خو و همکاران (۲۰۱۴) حاکی از افزایش احتمالی خطر بروز اوتیسم در فرزندان زنان مبتلا به دیابت (دیابت بارداری و انواع دیگر دیابت) بود (۱۳). این در حالی است که نتایج متآنالیز رولند و همکاران (۲۰۲۱)، افزایش احتمال بروز بیش‌فعالی در فرزندان زنان مبتلا به دیابت بارداری را تأیید نکرد (۱۴).

مکانیسم‌های مختلفی در زمینه بروز اختلالات عصبی-شناختی در فرزندان مادران دیابتی می‌تواند دخیل باشد؛ از جمله گفته می‌شود که دیابت در بارداری، زمینه پیش‌التهابی و اکسیداتیو استرس برای جنین فراهم می‌کند، علاوه بر این تغییرات بیولوژیک متعددی با فراهم کردن زمینه بروز هیپربیلیروبینمی، هیپوکسی، پلی‌سپتیمی و کمبود آهن می‌توانند مسیر تکامل عصبی آن‌ها را مختل کند (۱۵).

تشخیص دیابت بارداری معمولاً با استفاده از رویکرد یک مرحله‌ای و یا دو مرحله‌ای انجام می‌شود (۹، ۱۶). غربالگری و تشخیص دیابت بارداری و درمان مؤثر آن، از پیامدهای نامطلوب مادری و نوزادی در طولانی‌مدت جلوگیری می‌کند (۱۷). تاکنون روش‌های مختلفی برای غربالگری و تشخیص دیابت بارداری توسط سازمان‌های بین‌المللی ارائه شده است؛ چراکه توافق نظر کلی در زمینه آستانه تشخیصی و رویکرد تشخیصی دیابت بارداری در حال حاضر وجود ندارد و کشورهای مختلف از دستورالعمل‌های مختلفی برای تشخیص دیابت بارداری استفاده می‌کنند (۱۷، ۱۸)، اما نکته مهم این است که میزان آستانه تشخیصی برخی از این رویکردها بر اساس ابتلای مادر به دیابت و برخی دیگر بر اساس پیامدهای نامطلوب پره‌ناتال می‌باشد. تعیین زمان بهینه و شروع درمان صحیح برای کنترل بهینه قند خون و به حداقل رساندن تأثیر بر رشد جنین و عوارض پری‌ناتال حیاتی است (۱۹). مطابق نتایج مطالعه هایپرگلیسمی و پیامدهای نامطلوب بارداری (HAPO)^۲، بین قندخون مادر و پیامدهای نوزادی حتی در مقادیر کمتر از مقادیر تشخیصی ارتباط وجود دارد (۲۰)، اما در زمینه بروز عوارض کوتاه‌مدت و روش‌های تشخیص دیابت بارداری، نتایج دو مطالعه متآنالیز رضانی تهرانی و همکاران (۲۰۲۱، ۲۰۲۲) حاکی از آن بود که میزان بروز پیامد نامطلوب بارداری (مادر-نوزاد) در مقایسه رویکردهای مختلف تشخیصی دیابت بارداری تفاوتی ندارد (۲۱، ۲۲)، اما در زمینه مقایسه اثر روش‌های تشخیصی دیابت بارداری و عوارض طولانی آن بر فرزند، تاکنون مطالعه‌ای

² Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

¹ Gestational diabetes

neurodevelopment .development
Attention Deficit .ADDH .intelligence
Disorder .Attention Deficit Disorders
Minimal .Minimal .Brain Dysfunction
Brain Dysfunction مورد جستجو قرار گرفتند.

این مطالعه مرور سیستماتیک بر اساس چک‌لیست پریزما (PRISMA)¹ انجام شد (۲۳). در این مطالعه، مطالعات مشاهده‌ای که با هدف بررسی ارتباط دیابت بارداری با عوارض عصبی- شناختی فرزند بودند، وارد شدند. معیارهای ورود مقالات شامل: مطالعات از نوع مشاهده‌ای که مطالب متناسب با اهداف این مطالعه مروری را ارائه کرده بودند. مقالات حاوی مطالب تکراری و یا مقالاتی که مطالبی خارج از اهداف این مطالعه ارائه کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه بر اساس هدف مورد و سؤال پژوهشی، ویژگی مطالعات مورد بررسی به این صورت بود که بیمار یا جمعیت مورد نظر شامل فرزندان زنان مبتلا به دیابت بارداری با گزارش روش تشخیص دیابت بارداری یا افراد مبتلا به عوارض عصبی- شناختی با مادران دارای سابقه دیابت بارداری و ابتلاء به دیابت بر اساس معیار بالینی استاندارد تشخیص بود. جدول ۱ انواع معیارهای تشخیصی دیابت بارداری را نشان می‌دهد. همچنین در این مطالعه متغیر مواجهه به صورت ارتباط روش تشخیص دیابت بارداری مادر با بروز عوارض عصبی- شناختی فرزند در کودکی و بزرگسالی و گروه مقایسه، فرزندان زنان غیرمبتلا به دیابت بارداری بود. همچنین متغیر پیامد مورد نظر عوارض عصبی- شناختی در فرزند به صورت کوتاه‌مدت و بلندمدت بود. در این مطالعه مروری، سابقه ابتلاء به دیابت نوع ۱ و ۲ در مادر و عدم گزارش روش تشخیص دیابت بارداری در مادر، از جمله معیارهای خروج از مطالعه بودند.

انجام نشده است. در این مطالعه پس از بررسی عوارض تکامل عصبی- شناختی، به جهت اهمیت چشمگیر روش‌های تشخیص دیابت بارداری در میزان خطر بروز انواع عوارض دیابت بارداری، به بررسی و مقایسه مطالعاتی که به‌طور شفاف به روش تشخیص دیابت بارداری اشاره کرده‌اند نیز پرداخته شد. توجه به این مهم می‌تواند گامی مهم در نقد و بررسی انواع روش‌های تشخیص دیابت بارداری و انتخاب رویکرد با حداقل عوارض بپردازد.

نتایج مطالعات نشان می‌دهند که در طی سال‌های اخیر، ارتباط دیابت بارداری با عوارض کوتاه‌مدت از جمله رشد بیش از حد جنین و چاقی با خطر بعدی تروما هنگام تولد و با اختلالات فشار خون بارداری به‌خوبی شناخته شده است. با این حال، ارتباط آن با طیف گسترده‌ای از پیامدهای سلامتی درازمدت برای مادر و فرزند، از جمله خطر اختلالات تکامل عصبی فرزند کمتر مورد توجه قرار گرفته است. از این رو مطالعه مرور سیستماتیک حاضر با هدف تعیین ارتباط دیابت بارداری با عوارض تکامل عصبی- شناختی در فرزند و مقایسه عوارض بر مبنای روش تشخیص دیابت مادر انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مرور سیستماتیک که با هدف تعیین ارتباط دیابت بارداری با عوارض تکامل عصبی- شناختی در فرزند و مقایسه عوارض بر مبنای روش تشخیص دیابت مادر انجام شد، جهت یافتن مقالات، پایگاه‌های بین‌المللی PubMed، Scopus و Web of science در ماه مارس ۲۰۲۲ (بدون اعمال محدودیت زمانی) مورد جستجو قرار گرفتند. مقالات با استفاده‌های از کلید واژه‌های Diabetes, gestational diabetes, Diabetes Mellitus, Pregnancy Induced, Pregnancy-Induced Diabetes, Gestational, child, infant, gestational hyperglycemia, baby, newborn, babies, pre-school, Cognitive, Cognition, Disorder, offspring, Autistic, Disorder, Autism, Function mental, neuropsychological tests

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

جدول ۱- معیارهای مختلف تشخیص دیابت بارداری

آستانه گلوکز خون (میلی گرم در دسی لیتر)					میزان گلوکز خوراکی (گرم)	معیار تشخیص دیابت بارداری	رویکرد تک مرحله‌ای - دو مرحله‌ای
۳ ساعته	۲ ساعته	۱ ساعته	ناشتا	۱۰۰			
۱۲۵	۱۴۵	۱۶۵	۹۰	۱۰۰	اوسلیوان و ماهان ^۱		
۱۴۵	۱۶۵	۱۹۰	۱۰۵	۱۰۰	گروه ملی داده‌های دیابت (NDDG) ^۲	دو مرحله‌ای	
۱۴۰	۱۵۵	۱۸۰	۹۵	۱۰۰	کارپنتر و کوستان ^۳		
۱۴۰	۱۵۵	۱۸۰	۹۵	۱۰۰	انجمن دیابت آمریکا (ADA) ^۴		
-	۱۴۰	-	۱۲۶	۷۵	سازمان جهانی بهداشت (WHO) (۱۹۹۹) ^۵		
-	۱۵۳	۱۸۰	۹۲	۷۵	انجمن بین‌المللی دیابت و گروه مطالعه بارداری (IADPSG) ^۶	تک مرحله‌ای	
-	۱۵۳	۱۸۰	۹۲	۷۵	سازمان جهانی بهداشت (۲۰۱۳)		
-	۱۴۰	-	۱۰۱	۷۵	مؤسسه ملی تعالی بهداشت و مراقبت (NICE) ^۷		

اختلاف نظر، از طریق مذاکره با نفر سوم برطرف شد. جهت بررسی کیفیت روش‌شناختی مطالعات از ابزار نیوکاستل اوتاوا استفاده شد. این ابزار سه زیرمجموعه انتخاب گروه‌ها، مقایسه‌پذیری گروه‌ها و مواجهه یا پیامد را مورد بررسی قرار می‌دهد. این ابزار در مطالعات پزشکی برای ارزیابی کیفیت مطالعات استفاده می‌شود و یک ابزار معتبر و قابل اطمینان می‌باشد (جدول ۵-۳) (۲۴، ۲۵).

در ابتدا جستجو توسط دو محقق انجام شد تا مطالعات مربوط به هدف مطالعه، در پایگاه داده‌های بین‌المللی استخراج شوند. تمام مقالات حاصل از هر پایگاه داده در نسخه ۷ نرم‌افزار اندنوت وارد شدند. در مرحله بعدی، پس از حذف مقالات تکراری، عنوان و چکیده تمام مقالات مورد ارزیابی قرار گرفتند. در نهایت متن کامل مقالات مرتبط مورد بررسی قرار گرفت و مقالات دارای معیار ورود انتخاب شدند. لازم به ذکر است در صورت

جدول ۳- ارزیابی خطر سوگیری اوتاوا برای مطالعات مقطعی وارد شده

ارزیابی نهایی	انتخاب			مقایسه‌پذیری		پیامد		نویسنده/ سال / رفرنس
	نماینگر بودن نمونه‌ها	حجم نمونه	میزان پاسخ‌دهی	مشخص کردن مواجهه	مقایسه‌پذیر بودن گروه‌ها	ارزیابی پیامد	آنالیز آماری	
متوسط			+		+	+	+	کانیا و همکاران (۲۰۱۶) (۶۲)

جدول ۴- ارزیابی خطر سوگیری اوتاوا برای مطالعات مورد-شاهدی وارد شده

ارزیابی نهایی	انتخاب			مقایسه‌پذیری		مواجهه		نویسنده/ سال / رفرنس
	تعریف گروه بیمار	نماینگر بودن نمونه‌ها	انتخاب گروه کنترل	تعریف کنترل	مقایسه‌پذیر بودن گروه‌ها	تعیین مواجهه	تعیین گروه بیمار و شاهد	
متوسط	+			+		+		اکالتون و همکاران (۲۰۱۹) (۲۶)
بالا	+			+			+	اورنی و همکاران (۱۹۹۹) (۲۸)
متوسط	+			+		+	+	یامشیتا و همکاران (۱۹۹۶) (۳۲)

⁵ World Health Organization

⁶ International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

⁷ National Institute for Health and Care Excellence

¹ O'Sullivan & Mahan

² National Diabetes Data Group

³ Carpenter & Coustan

⁴ American Diabetes Association

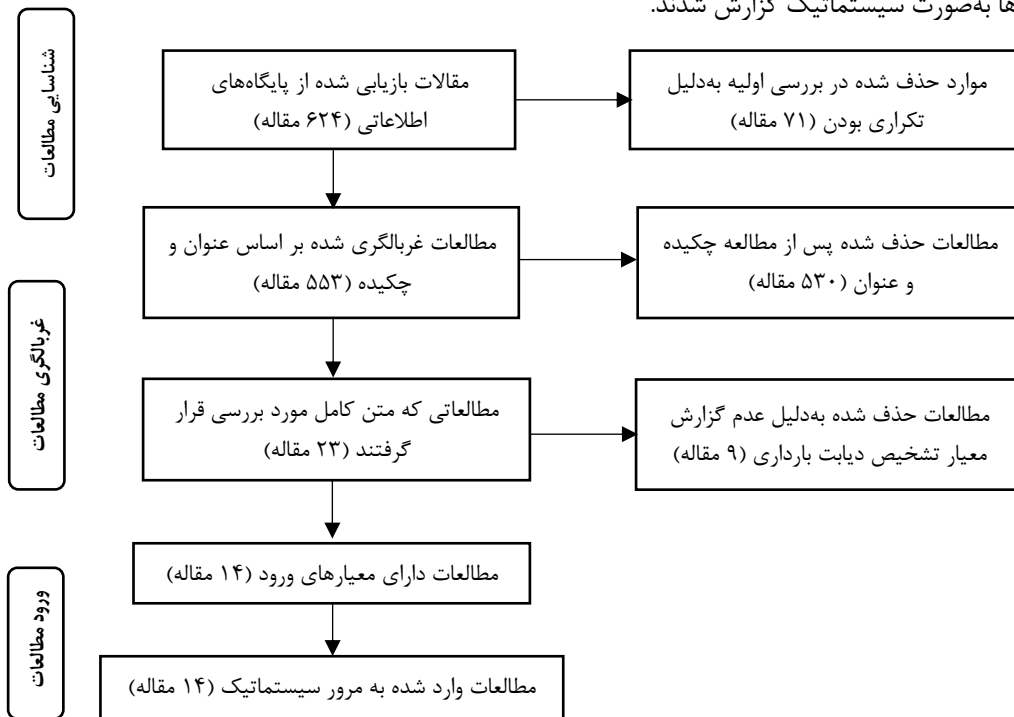
جدول ۵- ارزیابی خطر سوگیری اوتوا برای مطالعات کوهورت وارد شده

ارزیابی نهایی	انتخاب		مقایسه پذیری			پیامد		نویسنده/ سال/ رفرنس
	نماینگر بودن نمونه‌ها	انتخاب گروه غیرمواجهه	مشخص کردن پیامد	مشخص کردن مواجهه	مقایسه پذیر بودن گروه‌ها	ارزیابی پیامد	مناسب بودن طول پیگیری تا زمان وقوع پیامد	
پایین	+	+	+	+	+		+	کای و همکاران (۲۰۱۶) (۳۰)
بالا		+	+	+				چین و همکاران (۲۰۱۸) (۶۱)
پایین		+	+	+	+	+	+	کلاوزن و همکاران (۲۰۱۳) (۳۱)
متوسط	+		+	+		+		داراکی و همکاران (۲۰۱۷) (۲۷)
متوسط		+	+	+			+	هی و همکاران (۲۰۲۱) (۳۴)
پایین	+	+	+	+	+	+	+	هلداسکارد و همکاران (۲۰۲۱) (۳۶)
متوسط		+	+	+			+	ریزو و همکاران (۱۹۹۱) (۳۳)
متوسط		+	+	+	+			وینا و همکاران (۲۰۱۰) (۲۹)
پایین	+	+	+	+	+	+	+	یانگ و همکاران (۲۰۱۵) (۶۳)
پایین	+	+	+	+	+		+	خو و همکاران (۲۰۲۱) (۳۵)

یافته‌ها

در این مطالعه مرور سیستماتیک، ۶۳۴ مقاله به صورت اولیه مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت ۱۴ مقاله واجد شرایط وارد مطالعه شدند. شکل ۱ تعداد مطالعات جستجو شده و روند انتخاب مطالعات و جدول ۲، معیارهای مختلف تشخیص دیابت بارداری را نشان می‌دهد.

جهت استخراج و مدیریت داده‌ها، دو محقق به طور مستقل داده‌ها را از مطالعات دارای معیارهای ورود استخراج کردند. موارد فرم استخراج داده‌ها شامل: مشخصات مطالعه شامل نویسنده، سال انتشار، نوع مطالعه، ابزار تشخیصی دیابت بارداری، ویژگی شرکت کنندگان، اطلاعات مربوط به پیامد اولیه و ثانویه بود. در این مطالعه مرور سیستماتیک به جهت ناهمگن بودن داده‌ها، یافته‌ها به صورت سیستماتیک گزارش شدند.



شکل ۱- روند انتخاب مطالعات طی جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی

جدول ۲- مشخصات مطالعات وارد شده

نویسنده / سال / رفرنس	معیار تشخیص دیابت بارداری	نوع مطالعه	ویژگی‌های شرکت‌کنندگان	ابزار تشخیصی	یافته‌ها
چین و همکاران (۲۰۱۹) (۶۱)	Carpenter-Coustan	کوهورت	۳۲۳ کودک مبتلا به اوتیسم و ۲۵۷ خواهر و برادر غیرمبتلا و ۱۵۰۴ نفر گروه کنترل	تشخیص توسط متخصص	۱/۲٪ کودکان مبتلا به اوتیسم و ۰/۱۷٪ گروه کنترل، مادر مبتلا به دیابت بارداری داشتند.
کانیا و همکاران (۲۰۱۶) (۶۲)	-گلوکز ناشتا بیشتر از ۱۱۰ mg/dl یا بیش از ۱۴۰mg/dl حدود ۲ ساعت پس از OGTT -گلوکز ناشتا بیشتر از ۱۰۰ mg/dl یا بیش از ۱۴۰ mg/dl در ۱۲۰ دقیقه پس از OGTT	مقطعی	۱۰۰۷ نفر از فرزندان حدود ۱۶-۴ ساله، ۹۴۷ مادر با سابقه دیابت بارداری	اوتیسم توسط مصاحبه با والدین	۰/۸٪ از فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری مبتلا به اوتیسم بودند.
یانگ و همکاران (۲۰۱۵) (۶۳)	گلوکز پلاسما ≤ 200 میلی گرم در دسی لیتر در آزمایش چالش گلوکز با معیارهای Carpenter-Coustan	کوهورت	۲۵۰۳۵ کودک دارای مبتلا به دیابت بارداری و ۱۹۰۷۹۲ کودک از مادران غیرمبتلا	مستندات پزشکی و چک‌لیست	۱/۲٪ از کودکان مادران مبتلا و ۱٪ کودکان مادر غیرمبتلا به دیابت بارداری مبتلا به اوتیسم بودند.
آکلتون و همکاران (۲۰۱۹) (۲۶)	Carpenter-Coustan	مورد-شاهدی	۸۸ کودک ۱۲-۶ ساله با سابقه دیابت بارداری در مادر و ۱۲۸ کودک با مادر بدون سابقه	مستندات پزشکی و مصاحبه با والدین	در گروه مبتلا ۱۵/۹٪ و در گروه غیرمبتلا ۷٪ مبتلا به بیش فعالی. ۱۰/۲٪ گروه مبتلا و ۶/۱۲٪ گروه کنترل دارای اختلال یادگیری
داراکی و همکاران (۲۰۱۷) (۲۷)	Carpenter-Coustan	کوهورت	۵۵ کودک ۴ ساله با مادر دارای سابقه دیابت بارداری و ۶۳۷ کودک ۴ ساله با مادر بدون سابقه	تست اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی (ADHDT) ^۱	عدم وجود ارتباط بین دیابت بارداری و اختلال تکامل عصبی فرزند
اورنی و همکاران (۱۹۹۹) (۲۸)	تست تحمل گلوکز (≤ 190 در دقیقه ۰، ۹۰ ≤ ۱۶۵ در دقیقه ۱۲۰، ۱۴۵ ≤ ۱۸۰، یا ≤ 105 در ناشتا)	مورد-شاهدی	۳۲ کودک با مادر مبتلا به دیابت بارداری و ۵۷ کودک با مادر بدون سابقه دیابت بارداری	بروینینکس ^۲ ، استرسی ^۳ ، بصری گشتالت بندر ^۴ ، تیر پولاک ^۵ و کسلر ^۶	کودکان با سابقه دیابت بارداری در مادری دارای اختلال جزئی در تکامل عصبی بودند.
وینا و همکاران (۲۰۱۰) (۲۹)	Carpenter-Coustan	کوهورت	۳۲ کودک از مادر با سابقه دیابت بارداری و ۵۱۵ با مادر بدون سابقه دیابت	علائم و مقیاس هوش و کسلر برای کودکان ^۶	توانایی شناختی کودکان با مادر دارای سابقه دیابت بارداری پایین‌تر نبود.
کای و همکاران (۲۰۱۶) (۳۰)	سازمان جهانی بهداشت (۱۹۹۹)	کوهورت	۷۴ کودک از مادر با سابقه دیابت بارداری و ۳۹۹ کنترل	مقیاس بیلی رشد نوزادان و کودکان نوپا	ارتباط معنادار دیابت بارداری با سطح فعالیت نورون‌ها در فرزند نوپا
کلوزن و همکاران (۲۰۱۳) (۳۱)	تست تحمل خوراکی ۳ ساعته بعد از مصرف ۵۰ گرم گلوکز	کوهورت	۱۵۲ فرزند از مادر با سابقه دیابت بارداری و ۱۱۸ فرزند با مادر بدون سابقه	مقیاس هوش بزرگسالان و کسلر (WAIS) ^۷	فرزندان مادران مبتلا میانگین نمره عملکرد شناختی پایین‌تری داشتند.
یامشیتا و همکاران (۱۹۹۶) (۳۲)	قندخون ناشتا بیشتر از ۱۰۰ mg/dl، یک ساعته < 180 mg/dl و ۲ ساعته < 150 mg/dl معیار سازمان بهداشت جهانی	مورد-شاهدی	۳۳ فرزند از مادر با سابقه دیابت بارداری و ۳۴ فرزند با مادر بدون سابقه	تست هوش تاناکا ^۸ بینه	گروه با سابقه دیابت در مادر ضریب هوشی پایین‌تری داشتند.
ریزو و همکاران (۱۹۹۱) (۳۳)	O'Sullivan & Mahan	کوهورت	۹۹ مورد دیابت بارداری و ۲۵ مورد غیر دیابتی	مقیاس بالی ^۹ و استانفورد-بینه ^{۱۰}	ارتباط احتمالی دیابت بارداری با تکامل رفتاری و هوشی فرزند
هی و همکاران (۲۰۲۱) (۳۴)	IADPSG	کوهورت	۱۷۷ کودک با سابقه دیابت بارداری در مادر و ۳۷۸ نفر بدون سابقه	نسخه اول مقیاس رشد نوزادان بالی (BSID-I) ^{۱۱}	ارتباط معنادار سطح قندخون ناشتای مادر با سطح تکامل عصبی کودک در یک سالگی
خو و همکاران (۲۰۲۱) (۳۵)	Carpenter-Coustan	کوهورت	۶۹ کودک با مادر سابقه دیابت بارداری و ۱۱۸۷ نفر مادر با	تست تشخیصی	فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری نمره عملکرد شناختی پایین‌تری

¹ Attention deficit hyperactivity disorder test

² Bruininks-Oseretsky Motor Development

³ Test Bender Visual Gestalt test

⁴ The Pollack tapper test

⁵ Wechsler Intelligence Scales for Children Revised

⁶ Wechsler intelligence scale for children

⁷ Weschler Adult Intelligence Scale

⁸ Tanaka-Binet intelligence test

⁹ Bayley Scales of Infant Development

¹⁰ Stanford-Binet Intelligence Scale

¹¹ Bayley Scales of Infant Development first Edition

داشند.		گلوکز نرمال و بقیه با سابقه اختلال گلوکز	
فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری نمره مربوط به عملکرد آکادمیک پایین‌تری داشتند.	سنجش عملکرد آکادمیک	۴۲۸۶ فرزند زنان مبتلا به دیابت بارداری و ۵۰۱۰۴۵ فرزند زنان غیرمبتلا در گروه سنی ۱۶-۱۵ سال	وجود ۲ مورد از موارد زیر غیر طبیعی: (واحد میلی مول در لیتر): ۶/۲ در دقیقه صفر، ۱۰/۹ در دقیقه ۳۰، ۱۱/۱ در دقیقه ۶۰، ۹/۲ در دقیقه ۹۰، ۸/۹ در دقیقه ۱۲۰، ۸/۲ در دقیقه ۱۵۰ و ۷/۳ در دقیقه ۱۸۰.

مادام‌العمری بر کودکان مبتلا و خانواده‌های آنها دارد (۳۷-۳۹). اختلال طیف اوتیسم (ASD) به صورت گروهی از اختلالات رشدی عصبی تعریف می‌شود. این اختلالات با مشکلات ارتباطی و تعامل اجتماعی مشخص می‌شوند. افراد مبتلا به اوتیسم اغلب علائم یا الگوهای رفتاری محدود، تکراری و کلیشه‌ای را نشان می‌دهند (۴۰)، اما اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی، مجموعه‌ای فراگیر از رفتارهای بی‌توجهی و یا بیش‌فعالی - تکانشگری می‌باشد که می‌تواند به اختلال در عملکرد یا رشد، منجر شود. این ویژگی‌ها می‌تواند منجر به نتایج نامطلوب در عملکرد تحصیلی، مبارزه با عزت نفس، اختلال در اجتماعی شدن و استعداد ابتلاء به حوادث شود (۴۱). به‌طور کلی اختلالات تکامل عصبی، گروهی از اختلالات ناهمگن هستند. شرایطی که با تأخیر یا اختلال در کسب مهارت‌ها در انواع مختلف از جمله حوزه‌های رشدی، از جمله حرکتی، اجتماعی، زبانی و شناختی مشخص می‌شود (۴۲).

بحث

در این مطالعه مرور سیستماتیک که به بررسی ارتباط دیابت بارداری با عوارض کوتاه‌مدت و طولانی مدت عصبی - شناختی فرزند پرداخته شد، ۱۴ مقاله وارد مطالعه شدند. اگرچه با توجه به چالش‌های موجود در زمینه ارتباط معیارهای تشخیصی دیابت بارداری با انواع عوارض کوتاه‌مدت مادری - جنینی، تاکنون مطالعات متعددی انجام شده‌اند، اما در زمینه عوارض عصبی - شناختی آن مطالعات محدود می‌باشد. جمع‌بندی یافته‌های موجود در زمینه بروز عوارض تکامل عصبی در فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری که با معیارهای مختلف تشخیصی، دیابت بارداری در آنها تشخیص داده شده بود، حاکی از

بر اساس نتایج، ۲ مطالعه از نظر کیفیت‌سنجی میزان تورش بالا، ۷ مقاله متوسط و ۵ مقاله تورش کم بود. در این ۱۴ مطالعه مشاهده‌ای، حدود ۷۲۸۱۴۰ شرکت کننده مورد بررسی قرار گرفتند. محدوده سنی افراد ۶ ماه تا ۱۶ سال بود. ۲۱۸۳۶۱ نفر در محدوده سنی ۱۶-۴ سال در سه مطالعه تعیین ارتباط اوتیسم با دیابت بارداری شرکت کرده بودند. ۱/۲-۰/۸٪ کودکان مبتلا به اوتیسم از مادر مبتلا به دیابت بارداری متولد شده بودند. رایج‌ترین معیار تشخیصی استفاده شده در این سه مطالعه، معیار تشخیصی دیابت بارداری Carpenter-Coustan بود. در زمینه ارتباط بیش‌فعالی با دیابت بارداری، تفاوت معناداری بین دو گروه از فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری و غیرمبتلا به دیابت بارداری در دو مطالعه آکالتون و همکاران (۲۰۱۹) و دارکی و همکاران (۲۰۱۷) وجود نداشت. در این مطالعات تعداد ۹۰۸ نفر شرکت‌کننده وجود داشت و معیار تشخیصی دیابت بارداری Carpenter-Coustan بود (۲۶، ۲۷). تعداد ۹ مطالعه در زمینه ارتباط سایر اختلالات تکامل عصبی - شناختی بود. در این مطالعات تعداد ۵۰۸۸۷۱ نفر شرکت کننده وجود داشت و از معیارهای تشخیصی رایج سازمان جهانی بهداشت، JADPSG، Mahan & O'Sullivan و Carpenter-Coustan استفاده شده بود و در مطالعات، اختلالات جزئی تکامل شناختی - عصبی و یا ضریب هوشی پایین گزارش شده بود (۲۸-۳۶).

اختلالات تکامل عصبی به‌طور کلی شامل: اختلالات طیف اوتیسم (ASD)، ناتوانی ذهنی (ID) و اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (ADHD) و تأخیر اختلالات عصبی-رشدی (NDDs)^۱ شایع هستند که تأثیرات

^۱ Neurodevelopmental disorders

تکامل عصبی فرزند بعد از تولد می‌شود (۵۱). نتیجه مطالعه بالنوس و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که کودکان با مادر سابقه دیابت بارداری، عملکرد پایینی در مهارت‌های گرافیکی و فضایی نشان دادند. نمرات پایین‌تر برای سطح هوش عمومی و شاخص حافظه فعال نیز مشهود بود. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که دیابت بارداری با اختلال شناختی خفیف همراه است (۵۲). در این راستا نتایج مطالعه حیوانی حاکی از آن است که دیابت بارداری می‌تواند تغییراتی را در رفتار بزرگسالی و رونویسی ژن در مغز زاده‌های مادر با دیابت بارداری ایجاد کند (۵۳). همچنین بر اساس نتایج مطالعه حیوانی، دیابت دوران بارداری مادر می‌تواند در بروز التهاب عصبی و نیز توزیع عصبی در دوران جنینی نقش داشته باشد و به‌دنبال آن در بروز تغییرات رفتاری و اختلالات مربوط به حافظه و یادگیری می‌تواند دخیل باشد (۵۴). تغییرات اپی‌ژنتیکی، مانند متیلاسیون DNA، بیان ژن را بدون تغییر توالی DNA تنظیم می‌کند. ارتباط دیابت بارداری و تغییرات اپی‌ژنتیکی جنین و به‌دنبال آن عوارض طولانی‌مدت مانند عوارض عصبی، یکی از شاخه‌های مهم می‌باشد که لازم است در مطالعات حیوانی مورد بررسی قرار گیرد (۵۵). همچنین شواهد نشان می‌دهد که دیابت بارداری می‌تواند تغییراتی را در رفتار بزرگسالی و رونویسی ژن در مغز ایجاد کند (۵۳). در این راستا نتایج مطالعه مروری خو و همکاران (۲۰۱۴) حاکی از آن بود که دیابت مادر با خطر قابل توجهی اوتیسم در فرزندان همراه است. از آنجایی که تعداد مطالعات موجود هنوز محدود است، در این مطالعه توصیه شده است که نیاز است مطالعات آینده بیشتر، به‌ویژه مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت، به این امر بپردازند. علاوه بر این، برای درک بهتر این ارتباط، مطالعات آینده برای بررسی مکانیسم‌های مولکولی اساسی ضروری است (۱۳). نتایج مطالعه سیلوا و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت در دوران بارداری در معرض افزایش خطر ابتلاء به اختلال روان‌پزشکی، اختلال اضطراب، ناتوانی ذهنی و اختلالات رفتاری هستند (۵۶). نتایج مطالعه زو و

احتمال بروز عوارض تکامل عصبی - شناختی در فرزندان مادران مبتلا به دیابت بارداری بود. رایج‌ترین روش تشخیص دیابت بارداری معیار Carpenter-Coustan و پس از آن معیار تشخیصی سازمان جهانی بهداشت، رایج‌ترین معیار تشخیصی دیابت بارداری در مطالعات وارد شده بود.

در شرایط هیپرگلیسمی، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs)^۱ بیش از حد تولید می‌شوند که منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در عملکرد جریان مغزی می‌شود. اختلال عملکرد جریان مغزی می‌تواند از طریق اختلال در مکانیسم انتقال سد خونی مغزی که مولکول‌های مهمی مانند کولین را به مغز منتقل می‌کند و مولکول‌های ناخواسته مانند پروتئین آمیلوئید بتا را پاک می‌کند، منجر به اختلال عملکرد شناختی در مادر شود (۴۸). واضح است که دیابت بارداری بر عملکرد شناختی نه تنها مادر، بلکه بر فرزندان نیز تأثیر می‌گذارد. بنابراین اختلال شناختی ناشی از دیابت بارداری از مادر شروع می‌شود و به فرزندان آن‌ها منتقل می‌شود (۴۸). به‌نظر می‌رسد که مجموعه‌ای از فرآیندهای پیچیده که منجر به تشکیل سیستم عصبی مرکزی می‌شود، از هفته سوم پس از لقاح شروع و تا اوایل بزرگسالی و احتمالاً در طول زندگی ادامه می‌یابد. این فرآیندها در برابر انواع مختلفی از تأثیرات محیطی با اثرات مضر آسیب‌پذیر هستند که منجر به اختلالات روانی و عصبی - منطقی بالقوه در مراحل بعدی زندگی می‌شود (۴۹، ۵۰). مکانیسم دقیق ارتباط دیابت بارداری با عوارض تکامل عصبی در فرزند به‌طور کامل شناخته شده نیست، اما مکانیسم احتمالی بروز اختلال عصبی - شناختی در فرزند زنان مبتلا به دیابت بارداری در متون به این صورت است که افزایش سطح گلوکز، سیتوکین‌های التهابی، لپتین، انسولین جنینی منجر به بروز اختلال در محور هیپوفیز - هیپوتالاموس، تولید نوروترانسمیترها و اختلال سیستم ایمنی بدن می‌شود که در ادامه این روند به بروز اختلال در تکامل مغزی جنین منجر می‌شود و در نهایت ادامه این روند منجر به اختلال

¹ Advanced glycation end products

همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که قرار گرفتن در معرض دیابت بارداری، خطر ADHD را برای کودکان ۱۶٪ در جمعیت قفقازی افزایش داد (۵۷).

امروزه با روند رو به افزایش چاقی، بروز دیابت بارداری و عوارض پری‌ناتال مرتبط با این بیماری نیز در حال افزایش است (۴۳). بعد از گذشت بیش از ۴ دهه از معرفی اولین معیار تشخیصی دیابت بارداری که بر اساس ابتلاء مادر به دیابت در آینده بود (۴۴)، در مورد معیار تشخیص دیابت بارداری و این که برای چه کسی، چه زمانی و چگونه غربالگری و تشخیص دیابت در بارداری انجام شود، هنوز اتفاق نظر وجود ندارد (۴۶). با این حال در مورد این که دیابت آشکار در دوران بارداری، چه علامت‌دار یا بدون علامت، با افزایش قابل توجه خطرات پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط است، اتفاق نظر وجود دارد (۴۵)، لذا در طی سیر تکاملی تحقیقات در زمینه دیابت بارداری، بعدها محققان توصیه کردند که در معیارهای تشخیصی دیابت بارداری، آستانه تشخیصی گلوکز خون با در نظر گرفتن پیامد نامطلوب بارداری اتخاذ شود (۴۷). بنابراین با در نظر گرفتن این مهم، علاوه بر عوارض کوتاه‌مدت مقایسه ارتباط معیارهای تشخیصی دیابت بارداری بر عوارض طولانی‌مدت از جمله عوارض عصبی فرزند ضروری می‌باشد.

نتایج مطالعه متاآنالیز بهبودی گندوانی و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که میزان شیوع دیابت بارداری می‌تواند تحت تأثیر روش‌های تشخیص دیابت بارداری قرار گیرد؛ به طوری که معیار تشخیص دیابت بارداری مربوط به انجمن بین‌المللی دیابت و گروه مطالعه بارداری (IADPSG)^۱ در مقایسه با سایر معیارهای تشخیصی، میزان شیوع ۶ تا ۱۱ برابر بیشتر از سایر روش‌های تشخیصی بود (۱). این درحالی است که همگام با تشخیص بیماری مطابق هر یک از معیارهای تشخیصی، رویکرد درمانی مناسب آن صورت می‌گیرد، لذا به نظر می‌رسد استفاده از معیارهای تشخیصی سخت‌گیرانه و اتخاذ رویکرد درمانی مناسب بتواند

میزان عوارض مادری- نوزادی را کاهش دهد، اما نکته جالب توجه این است که نتایج مطالعات متاآنالیز حاکی از آن است که میزان بروز عوارض مادری- نوزادی کوتاه‌مدت بر اساس روش‌های تشخیصی مختلف دیابت بارداری، تفاوت معناداری با هم ندارند (۲۱، ۲۲). به نظر می‌رسد معیارهای سخت‌گیرانه تشخیص دیابت بارداری با افزایش حساسیت تشخیصی، امکان شناسایی خطرات احتمالی نادیده گرفته شده را افزایش می‌دهد، اما نتایج متناقض مطالعات لزوم تحقیقات آینده‌نگر بلندمدت که به مقایسه معیارهای مختلفی تشخیصی با در نظر گرفتن عوارض کوتاه‌مدت و بلندمدت مادری- جنین طراحی شده باشند را نشان می‌دهد.

در مطالعه لینچ و همکاران (۲۰۲۱)، در فرزندان ۱۱-۷ ساله زنان مبتلا به دیابت بارداری که با معیار ADA تشخیص داده شده بودند، سایز هیپوکامپ نسبت به فرزندان زنان بدون دیابت بارداری کوچک‌تر بود (۵۸). نتایج مطالعه تدی و همکاران (۲۰۲۰) که به مقایسه دو معیار تشخیصی انجمن بین‌المللی گروه‌های مطالعاتی دیابت و بارداری (IADPSG) با مؤسسه ملی تعالی بهداشت و مراقبت (NICE) پرداخته بود، حاکی از آن بود که معیارهای IADPSG از معیارهای NICE برای تشخیص GDM قوی‌تر می‌باشد. شناسایی زنان با خطر قابل توجهی از پیامدهای مادری و پری‌ناتال با معیارهای IADPSG بهتر انجام شد (۵۹). نتایج مطالعه هارپر و همکاران (۲۰۱۶) که به مقایسه معیار تشخیصی Carpenter-Coustan در مقایسه با معیارهای گروه ملی داده‌های دیابت (NDDG) پرداخته بود، نشان داد که از ۹۵۸ بیمار، ۵۶۰ بیمار (۵۸/۵٪) معیارهای NDDG و ۳۹۸ بیمار (۴۱/۵٪) فقط معیار Carpenter-Coustan را داشتند. میزان اثر مفید درمان در مقایسه با زنان درمان نشده، بر اساس معیارهای تشخیصی مورد استفاده تفاوتی نداشت و با کارآزمایی اولیه مطابقت داشت (۶۰). در مطالعه مرووری هی و همکاران (۲۰۲۰) که از معیار تشخیصی IADPSG دیابت بارداری استفاده کرده بود، ۱۷۷ کودک یک‌ساله با سابقه دیابت بارداری در مادر و ۳۷۸ نفر بدون سابقه دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفتند

¹ International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

برای اولین بار به بررسی اثر معیار تشخیص دیابت بارداری بر عارضه کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت اختلال تکامل عصبی در فرزندان زنان مبتلا به دیابت بارداری پرداخت. این مطالعه می‌تواند جنبه‌های فراموش شده بررسی دیابت بارداری را پررنگ‌تر کند.

نتیجه‌گیری

در زمینه دیابت بارداری، مدیریت بهینه مادر و نوزاد در طول پیگیری طولانی‌مدت در اکثر نقاط جهان چالش‌برانگیز است. نتایج این مطالعه مروری که حاصل جمع‌بندی مطالعات موجود در زمینه ارتباط دیابت بارداری با پیامد نامطلوب اختلال تکامل عصبی در فرزند بود، بیانگر ارتباط دیابت بارداری (که با معیارهای مختلف تشخیص داده شده بودند) با عوارض عصبی-شناختی فرزند بود، اما به دلیل محدودیت مطالعات، امکان مقایسه پیامدهای حاصل از روش‌های مختلف تشخیصی و درمانی امکان‌پذیر نبود.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (شماره گرنت: ۴-۲۴۷۱۳) انجام گرفته است. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

و نتایج نشان داد که سطح تکامل عصبی کودک در یک سالگی با سطح قند خون ناشتای مادر مرتبط بود و گروه کنترل، نمره بالاتری در تست‌های ارزیابی تکامل عصبی کسب کردند (۳۴). عدم وجود مطالعه‌ای که به مقایسه روش‌های مختلفی تشخیصی و اثر آن بر تکامل عصبی شناختی فرزند بپردازد، یکی از محدودیت‌های شناسایی شده در این مرور سیستماتیک بود، لذا توصیه می‌شود مطالعات کوهورت گذشته‌نگر و یا آینده‌نگر به این مهم بپردازند.

یکی از محدودیت مهم این مطالعه سیستماتیک این بود که به دلیل محدودیت مطالعات موجود که به بررسی ارتباط انواع مختلف روش‌های تشخیص دیابت بارداری بپردازند، امکان مقایسه پیامدها وجود نداشت، لذا توصیه می‌شود مطالعات کوهورت گذشته‌نگر و یا کوهورت آینده‌نگر در این زمینه طراحی شود؛ چراکه اختلال تکامل عصبی، یکی از عوارض مهم دیابت بارداری در فرزندان می‌باشد که می‌تواند در طولانی‌مدت بر خانواده و جامعه هزینه قابل توجهی را تحمیل کند. از این رو انتخاب مناسب‌ترین رویکرد تشخیصی و تعیین آستانه تشخیصی گلوکز خون و در پی آن انتخاب رویکرد درمانی مناسب برای دیابت بارداری می‌تواند از عوارض طولانی‌مدت آن بر نسل‌های بعدی مادران مبتلا به دیابت بارداری پیشگیری کند. از محدودیت‌های دیگر این مطالعه می‌توان به این نکته اشاره کرد که پیامد اولیه مورد بررسی در همه مطالعات استخراج شده، بررسی ارتباط دیابت بارداری با بروز اختلالات تکامل عصبی در فرزند بود و نقش مهم معیار تشخیصی مورد آنالیز آماری قرار نگرفته بود. از جمله نقاط قوت این مطالعه این بود که این مطالعه مروری

منابع

- Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome* 2019; 11(1):1-8.
- Al-Rifai RH, Abdo NM, Paulo MS, Saha S, Ahmed LA. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in the Middle East and North Africa, 2000–2019: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in endocrinology* 2021: 1010.
- Rahimi M, Karami Moghadam F. The prevalence of gestational diabetes mellitus and its related risk factors using one-step method in Kermanshah, 2016. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(4):1-4.
- Sayehmiri F, Bakhtiyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(40):16-23.

5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care* 2020; 43(Supplement_1):S14-31.
6. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(11):3342.
7. Kiani F, Naz MS, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Zali H. The risk factors of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis study. *Diabetes* 2017; 10:17.
8. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *American family physician* 2015; 91(7):460-7.
9. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers* 2019; 5(1):1-19.
10. Shou C, Wei YM, Wang C, Yang HX. Updates in long-term maternal and fetal adverse effects of gestational diabetes mellitus. *Maternal-Fetal Medicine* 2019; 1(02):91-4.
11. Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2012; 166(4):337-43.
12. Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review. *Expert review of endocrinology & metabolism* 2019; 14(1):63-74.
13. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders* 2014; 44(4):766-75.
14. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2021; 11(1):1-16.
15. Hami J, Shojae F, Vafae-Nezhad S, Lotfi N, Kheradmand H, Haghiri H. Some of the experimental and clinical aspects of the effects of the maternal diabetes on developing hippocampus. *World journal of diabetes* 2015; 6(3):412.
16. Moon JH, Jang HC. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications. *Diabetes & Metabolism Journal* 2022; 46(1):3-14.
17. Rani PR, Begum J. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016; 10(4):QE01.
18. Bhavadharini B, Uma R, Saravanan P, Mohan V. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus—relevance to low and middle income countries. *Clinical diabetes and endocrinology* 2016; 2(1):1-8.
19. Sandu C, Bica C, Salmen T, Stoica R, Bohiltea R, Gherghiceanu F, et al. Gestational diabetes-modern management and therapeutic approach. *Experimental and therapeutic medicine* 2021; 21(1):1.
20. Metzger BE, Coustan DR, Trimble ER. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Clinical chemistry* 2019; 65(7):937-8.
21. Tehrani FR, Naz MS, Bidhendi-Yarandi R, Behboudi-Gandevani S. Effect of Different Types of Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus on Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Korean Diabetes Journal* 2022.
22. Ramezani Tehrani F, Naz MS, Yarandi RB, Behboudi-Gandevani S. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus on adverse maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine* 2021; 10(4):666.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8(5):336-41.
24. Herzog R, Álvarez-Pasquin M, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC public health* 2013; 13(1):1-17.
25. Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J Meta-Anal* 2017; 5(4):80-4.
26. Akaltun İ, Yapça ÖE, Ayaydin H, Kara T. An evaluation of attention deficit hyperactivity disorder and specific learning disorder in children born to diabetic gravidas: A case control study. *Anadolu Psikiyatr De* 2019; 20(10.5455).
27. Daraki V, Roumeliotaki T, Koutra K, Georgiou V, Kampouri M, Kyriklaki A, et al. Effect of parental obesity and gestational diabetes on child neuropsychological and behavioral development at 4 years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *European child & adolescent psychiatry* 2017; 26(6):703-14.
28. Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 1999; 81(1):F10-4.
29. Veena SR, Krishnaveni GV, Srinivasan K, Kurpad AV, Muthayya S, Hill JC, et al. Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India. *Diabetologia* 2010; 53(10):2134-8.
30. Cai S, Qiu A, Broekman BF, Wong EQ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: a prospective study. *PLoS one* 2016; 11(9):e0162113.

31. Clausen TD, Mortensen EL, Schmidt L, Mathiesen ER, Hansen T, Jensen DM, et al. Cognitive function in adult offspring of women with gestational diabetes—the role of glucose and other factors. *PLoS One* 2013; 8(6):e67107.
32. Yamashita Y, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Matsuishi T, Yoshimatsu K, et al. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. *Acta Paediatrica* 1996; 85(10):1192-6.
33. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *New England Journal of Medicine* 1991; 325(13):911-6.
34. He XJ, Dai RX, Tian CQ, Hu CL. Neurodevelopmental outcome at 1 year in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2021; 37(1):88-92.
35. Xu T, Faleschini S, Rifas-Shiman SL, Monthé-Drèze C, Oken E, Hivert MF, et al. Maternal glucose tolerance in pregnancy and child cognitive and behavioural problems in early and mid-childhood. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2021; 35(1):109-19.
36. Heldarskard GF, Spangmose AL, Henningsen AK, Wiingreen R, Mortensen EL, Gundersen TW, et al. Academic performance in adolescents born to mothers with gestational diabetes—a national Danish cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021; 106(11):e4554-64.
37. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2016; 387(10024):1240-50.
38. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The lancet* 2018; 392(10146):508-20.
39. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in developmental disabilities* 2011; 32(2):419-36.
40. Grant R, Nozyce M. Proposed changes to the American Psychiatric Association diagnostic criteria for autism spectrum disorder: Implications for young children and their families. *Maternal and child health journal* 2013; 17(4):586-92.
41. Lahey BB, Lee SS, Sibley MH, Applegate B, Molina BS, Pelham WE. Predictors of adolescent outcomes among 4–6-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of abnormal psychology* 2016; 125(2):168.
42. Jeste SS. Neurodevelopmental behavioral and cognitive disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2015; 21(3):690-714.
43. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational diabetes: overview with emphasis on medical management. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17(24):9573.
44. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.
45. Mishra S, Rao CR, Shetty A. Trends in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Scientifica* 2016; 2016.
46. Negrato CA, Gomes MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5(1):1-8.
47. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 2010; 33(3):676-82.
48. John CM, Mohamed Yusof NI, Abdul Aziz SH, Mohd Fauzi F. Maternal cognitive impairment associated with gestational diabetes mellitus—A review of potential contributing mechanisms. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(12):3894.
49. Kelstrup L, Bytoft B, Hjort L, Houshmand-Oeregaard A, Mathiesen ER, Damm P, et al. Diabetes in pregnancy: long-term complications of offsprings. *InGestational diabetes* 2020; 28:201-22.
50. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *The Lancet* 2018; 391(10132):1842-52.
51. Kong L, Chen X, Gissler M, Lavebratt C. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *International Journal of Obesity* 2020; 44(10):1981-2000.
52. Bolaños L, Matute E, Ramírez-Dueñas MD, Zarabozo D. Neuropsychological impairment in school-aged children born to mothers with gestational diabetes. *Journal of child neurology* 2015; 30(12):1616-24.
53. Aviel-Shekler K, Hamshawi Y, Sirhan W, Getselter D, Srikanth KD, Malka A, et al. Gestational diabetes induces behavioral and brain gene transcription dysregulation in adult offspring. *Translational psychiatry* 2020; 10(1):1-11.
54. De Sousa RA. Animal models of gestational diabetes: characteristics and consequences to the brain and behavior of the offspring. *Metabolic Brain Disease* 2021; 36(2):199-204.
55. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Current diabetes reports* 2014; 14(5):1-8.
56. e Silva RN, Yu Y, Liew Z, Vested A, Sørensen HT, Li J. 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 Network Open* 2021; 4(10):e2128005-.
57. Zhao L, Li X, Liu G, Han B, Wang J, Jiang X. The association of maternal diabetes with attention deficit and hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2019; 15:675.



58. Lynch KM, Alves JM, Chow T, Clark KA, Luo S, Toga AW, et al. Selective morphological and volumetric alterations in the hippocampus of children exposed in utero to gestational diabetes mellitus. *Human brain mapping* 2021; 42(8):2583-92.
59. Todi S, Sagili H, Kamalanathan SK. Comparison of criteria of International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) with National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2020; 302(1):47-52.
60. Harper LM, Mele L, Landon MB, Carpenter MW, Ramin SM, Reddy UM, et al. Carpenter-Coustan compared with National Diabetes Data Group criteria for diagnosing gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology* 2016; 127(5):893-8.
61. Chien YL, Chou MC, Chou WJ, Wu YY, Tsai WC, Chiu YN, et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism* 2019; 23(3):783-91.
62. 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. *Clinical Diabetology* 2016; 5(5):147-51.
63. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *Jama* 2015; 313(14):1425-34.