

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Identification of GCK - Monogenic diabetes (GCK-MODY) in gestational diabetes subjects – diagnostic and treatment approach: literature review

Agnė Boguševičiūtė¹

¹*Vilnius university, faculty of Medicine, Vilnius, Lietuva*

Abstract

Background. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is an autosomal dominant diabetes caused by a single gene mutation, leading to early-onset pancreatic beta-cell dysfunction. Its non-specific symptoms often result in misdiagnosis. Monogenic diabetes represents 1–5% of cases, with most pregnant women having a glucokinase (GCK) gene mutation. Accurate diagnosis is essential, as treatment strategies vary by diabetes type.

Aim: to analyze and review scientific literature describing diagnostic possibilities, and treatment strategies for GCK MODY.

Material and methods. A literature review was conducted by searching scientific publications in the PubMed database. The review included articles written in English and published within the last 10 years (2014–2024).

Results. GCK-MODY diabetes typically has a mild course with a low risk of chronic complications, so pharmacological treatment is usually unnecessary. In pregnant women, treatment may be considered based on the fetus's genotype, especially if there are concerns about macrosomia, in which case insulin therapy is recommended. As GCK-MODY is not always diagnosed, improving identification and applying routine prenatal tests is important to reduce fetal complications.

Conclusions. The diagnosis of GCK-MODY is complicated by non-specific symptoms. Genetic tests are performed to confirm the diagnosis, which are expensive, so special criteria are needed. Differentiating between MODY and gestational diabetes is important, as it determines different treatment and care strategies during pregnancy and after delivery.

Keywords: MODY in gestational diabetes, GCK-MODY, GCK-MODY during pregnancy, GCK-MODY treatment in gestational diabetes.

GCK monogeninio diabeto (GCK-MODY) atpažinimas gestaciniu diabetu sergančiosioms – diagnostiniai ir gydymo ypatumai: literatūros apžvalga

Agnė Boguševičiūtė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Jaunų suaugusiųjų diabetas (MODY) - autosominiu dominantiniu būdu paveldima cukrinio diabeto forma, pasireiškianti dėl kasos beta ląstelių disfunkcijos. Šios ligos simptomai nėra specifiniai, todėl šis tipas klaidingai diagnozuojamas kaip kitų tipų cukrinis diabetas. Monogeninis diabetas sudaro 1 – 5 % visų atvejų, o diagnozavimo ir gydymo metodai nėščioms moterims nėra standartizuoti. Dažniausiai nėščiosioms nustatoma gliukokinazės (GCK) genų mutacija. Tiksliai diagnozė svarbi nėščiosioms, kadangi nuo monogeninio diabeto tipo priklauso gydymo taktika.

Tikslas: išanalizuoti ir apžvelgti mokslinę literatūrą, aprašančią diagnostikos ir gydymo galimybes nėščiosioms, sergančioms GCK-MODY.

Medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta vykdant mokslinių publikacijų paiešką PubMed duomenų bazėje. Į apžvalgą buvo įtraukti straipsniai anglų kalba, publikuoti 10 metų laikotarpyje (2014 – 2024).

Rezultatai. GCK-MODY diabeto eiga dažniausiai yra lengva, o lėtinių komplikacijų rizika maža, todėl medikamentinis gydymas paprastai nereikalingas. Nėščioms moterims, atsižvelgiant į vaisiaus genotipą, gali būti pradėtas gydymas, ypač esant įtarimams dėl makrosominio vaisiaus, kai rekomenduojama insulino terapija. Tačiau, kadangi GCK-MODY ne visada nustatomas, svarbu gerinti šio diabeto tipo identifikavimą ir taikyti įprastus prenatalinius tyrimus, siekiant sumažinti komplikacijų riziką vaisiui.

Išvados. GCK-MODY diagnostiką sunkina nespecifiniai simptomai. Diagnozei patikslinti atliekami genetiniai tyrimai, kurie yra brangūs, todėl reikalingi specialūs kriterijai. MODY ir nėščiųjų diabeto diferencijavimas yra svarbus, nes tai lemia skirtingą gydymo ir priežiūros taktiką nėštumo metu ir po gimdymo.

Raktažodžiai: MODY nėščiųjų diabetu sergančiosioms, GCK-MODY, GCK-MODY nėštumo metu, GCK-MODY gydymas nėščiųjų diabetu sergančioms.

1. Įvadas

Jaunų suaugusiųjų diabetas (angl. Maturity onset diabetes of the young, (MODY)) – tai nuo insulino nepriklausoma cukrinio diabeto forma, sukelta vienos geno mutacijos. Tai heterogeninė sutrikimų grupė, pasireiškianti jauname amžiuje, dažniausiai iki 30 metų. MODY yra skirstoma į subtipus pagal pažeistus genus, sukeliančius mutacijas. Šiuo metu žinoma apie 14 MODY subtipų [1–3]. Dažnai MODY klaidingai diagnozuojamas kaip 1 tipo arba 2 tipo cukrinis diabetas (CD), nes klinikiniai simptomai nėra specifiniai ir gali sutapti su kitų diabeto tipų požymiais [2].

Nėštumo metu visoms moterims atliekami tyrimai dėl gliukozės apykaitos sutrikimų, o nėščiųjų diabetas (ND) dažnai nustatomas neturint klinikinių simptomų. MODY ir ND diferencijavimas yra svarbus, nes tai lemia skirtingą gydymo ir priežiūros taktiką nėštumo metu ir po gimdymo. MODY dažnis ND populiacijoje pagal įvairius autorius svyruoja nuo 5 iki 12 % [3]. Klinikinėje praktikoje dažniausiai nustatomi šie MODY subtipai: GCK-MODY (gliukokinazės (GCK) geno mutacija), HNF1A-MODY ir HNF4A-MODY (hepatocitų branduolio faktorių (HNF) 1α ir 4α geno mutacijos)[4].

Galutinė diagnozė patvirtinama tik atlikus genetinius tyrimus, kurie reikalauja didelių finansinių išteklių, todėl visų ND sergančių moterų tyrimas dėl MODY nėra tikslingas. Nėštumo metu siūlomi įvairūs atrankos kriterijai tyrimui dėl MODY, tačiau dėl jų taikymo vieningo sutarimo nėra.

2. Metodika

Literatūros apžvalgai mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed elektroninėje duomenų bazėje už

10-ties metų laikotarpį (2014-2024), pasitelkiant raktinius žodžius:

MODY nėščiųjų diabetu sergančiosioms (angl. *MODY in gestational diabetes*), GCK-MODY (angl. *GCK-MODY*), GCK-MODY nėštumo metu (angl. *GCK-MODY during pregnancy*), GCK-MODY gydymas nėščiųjų diabetu sergančioms (angl. *GCK-MODY treatment in gestational diabetes*).

Apžvelgti ir įtraukti straipsniai anglų kalba, kuriuose buvo aprašomi:

- 1) GCK-MODY atrankos kriterijai ND sergančioms;
- 2) nėščiųjų, sergančių GCK-MODY, stebėjimas ir gydymas;
- 3) moterų, sergančių GCK-MODY, priežiūra po gimdymo;
- 4) vaisių, kurių motinos serga GCK-MODY, tolimesnės prognozės.

Į apžvalgą neįtraukti straipsniai parašyti kitomis užsienio kalbomis, bei yra senesni nei 10 m.

3. Rezultatai

3.1 GCK-MODY klinikinis pasireiškimas ir gydymas

GCK yra fermentas, kuris dalyvauja insulino sekrecijoje ir gliukozės homeostazėje [2,6]. Daugiausia šio fermento stebima kasos beta ląstelėse, kur katalizuoja gliukozės fosforilinimą į gliukozės-6-fosfatą. Esant hiperglikemijai, kepenyse GCK skatina gliukozės virsmą glikogenu. Veikdamas kaip gliukozės sensorius, GCK reguliuoja gliukozės fosforilinimo greitį kasos beta ląstelėse priklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje, taip kontroliuodamas insulino sekreciją [6]. Tai užtikrina adekvatų

insulino išsiskyrimą, kai kraujyje padidėja gliukozės koncentracija. Esant hiperglikemijai insulinas skatina gliukozės kaupimąsi kepenyse glikogeno pavidalu.

GCK geno mutacija sutrikdo insulino sekreciją, nes pakitus fermento veikimui sumažėja kasos beta ląstelių jautrumas gliukozei. Dėl to pacientams, turintiems GCK-MODY, reikalinga aukštesnė gliukozės koncentracija kraujyje insulino išsiskyrimui. Be to, ši mutacija mažina glikogeno sintezę ir padidina gliukozės gamybą kepenyse. Dėl šių pokyčių pacientams, sergantiems GCK-MODY, pagrindinis sutrikimas yra lengva alkio hiperglikemija (5,4 – 8,3 mmol/l) ir nedidelis gliukozės koncentracijos padidėjimas po valgio (iki 8,6 mmol/l) [6,8,9].

Tyrimai rodo, kad pacientams su GCK geno mutacija jautrumas insulinui yra šiek tiek sumažėjęs, lyginant su giminaičiais, nepaveiktais mutacijos, tačiau nėra aišku, ar šis pokytis pasireiškia ir nėštumo metu [6].

GCK-MODY sergantiems pacientams nėra taikomas gydymas insulinu ar kitais hipoglikeminiais vaistais, kadangi jie neturi jokių klinikinių cukrinio diabeto požymių, o glikozilinto hemoglobino (HbA1c) lygis dažniausiai būna normalus arba saikiai padidėjęs [1,2]. CD komplikacijos pasitaiko itin retai – mikrovaskulinių komplikacijų dažnis buvo tik 1% ir reikšmingai nesiskyrė nuo sveikųjų (2 %), be to, jis buvo mažesnis nei pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu (36 %). Makrovaskulinių komplikacijų dažnis (4 %) taip pat reikšmingai nesiskyrė nuo nesergančių cukriniu diabetu (11 %) ir buvo mažesnis nei pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu (30 %). Vienintelė dažniau

pasireiškusi komplikacija buvo retinopatija. Jos dažnis lyginant su sveikais buvo 30 % ir 14 % atitinkamai, tačiau rečiau nei sergantiems 2 tipo CD (63 %) [8].

3.2. Atrankos kriterijai tyrimui dėl GCK-MODY nėštumo metu

Dažnai padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje moterims nustatoma, kai jos nėštumo metu yra tiriamos dėl gliukozės apykaitos sutrikimų, atlikus 3 taškų gliukozės tolerancijos mėginį (GTM). Nustačius ND, svarbu diferencijuoti jį nuo MODY, kadangi tai lemia moters gydymo ir priežiūros taktikas nėštumo metu bei po gimdymo. Deja, iki šiol nėra vieningų gairių, kaip atrinkti moteris MODY ištyrimui tarp ND sergančiųjų. Tiksliai MODY diagnozei nustatyti reikalingi genetiniai tyrimai, tačiau dėl didelių kaštų tirti visas moteris, sergančias ND, būtų ekonomiškai neracionalu.

Šiuo metu siūlomi įvairūs atrankos kriterijai, kurie padėtų įtarti MODY nėščioms moterims. GCK-MODY subtipą pirmiausiai reikėtų įtarti nėščiosioms, kurios atitinka du būtinuosius kriterijus: stabili alkio glikemija 5,5 - 8 mmol/l ir normalus KMI < 25 kg/m² iki nėštumo. Šie kriterijai buvo pasiūlyti 2014 metais ir pavadinti „Naujaisiais nėštumui specifiniais atrankos kriterijais“ (NNSAK), skirtais GCK-MODY įtarti. Remiantis šiais kriterijais, pirmiausia GCK-MODY paplitimas buvo įvertintas „Atlantic Diabetes In Pregnancy“ tyrimo kohortoje, ir nustatytas 1 % tiriamųjų. Šio tyrimo atrankos kriterijų jautrumas buvo 68 %, o specifiškumas – 99 % [9].

Po dvejų metų tie patys NNSAK ir papildomai HbA1c kriterijus buvo pritaikyti tyrime dėl MODY,

kuriame dalyvavo įvairių etninių grupių nėščiosios Australijoje. Kaip ir 2014 metų tyrime, KMI < 25 kg/m² iki nėštumo buvo jautrus ir specifiskas anglokelčių (Australijos gyventojos, kilusios iš Britų salų) moterų grupėje, tačiau mažiau tikslus kitose etninėse grupėse [10].

Nepastebėta reikšmingo HbA1c skirtumo tarp grupių (GCK-MODY atveju $5,6 \pm 0,4$ %, ND $5,3 \pm 0,4$ %, $p = 0,9$), todėl jis nepasitvirtino kaip potencialus atrankos kriterijus tyrimui dėl MODY nėštumo metu [10].

Italijoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 409 nėščiosios, sergančios ND ir sirgusios 2 tipo cukriniu diabetu prieš nėštumą bei turinčios neigiamus antikūnus prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (GAD). Tyrimo metu priimtas sprendimas genetiniam ištyrimui nėščiasias atrinkti taikant kriterijus: neigiami anti-GAD ir alkio glikemija pirmo vizito metu $\geq 5,1$ mmol/l. Remiantis šiais kriterijais atrinkta 21 nėščioji, iš kurių 8-ioms (38 %) nustatytas GCK-MODY. NNSAK kriterijų jautrumas šioje grupėje buvo 87 %, o specifiskumas - 30 % [3].

Tyrime taip pat pastebėta, kad italės moterys, sergančios gestaciniu diabetu (GDM), nėra nutukusios ar turinčios antsvorio. Naudojant standartinius NNSAK kriterijus, genetiniam tyrimui dėl GCK-MODY būtų atrinkta 41 pacientė (10 %) iš 409 tiriamųjų. Atsižvelgiant į etninį specifiškumą, buvo pasiūlyta pritaikyti koreguotą KMI dydį. Tyrimo metu buvo diskutuojama, kad pritaikius standartinio dydžio NNSAK alkio glikemijos kriterijų, bet pasirinkus KMI < 30 kg/m² iki nėštumo (vietoje < 25 kg/m²), genetiniam tyrimui dėl GCK-MODY būtų atrinktos 70 pacientės (17,1 %). Taip pat siūloma sumažinti

alkio glikemijos ribą iki 5,1 mmol/l (vietoje 5,5 mmol/l), kadangi daug italių moterų yra normalaus svorio, tačiau turi alkio hiperglikemiją. Pritaikius koreguotą alkio glikemijos kriterijų genetiniam ištyrimui dėl GCK-MODY, būtų atrinktos 85 pacientės (20,7 %). Taikant abu koreguotus atrankos kriterijus, būtų atrinkta 146 moterys (35,7 %) [3].

Danijoje atliktas tyrimas patvirtino, kad standartiniai NNSAK nepadaeda tiksliai atrinkti nėščiųjų, sergančių GCK-MODY. Tyrimą atlikus 354 ND sergančiųjų grupėje, nustatyta, jog moterų, kurioms diagnozuotas GCK-MODY, KMI buvo vidutiniškai 24,2 kg/m², o moterų, neturinčių GCK mutacijos – 24,6 kg/m², taigi kriterijus KMI < 25 kg/m² prieš nėštumą nebuvo patikimas. Be to, moterys, sergančios GCK-MODY turėjo didesnę alkio glikemiją (vidutiniškai 7,70 mmol/l), nei šios geno mutacijos neturinčios (vidutiniškai 6,20 mmol/l), taigi ir antrasis NNSAK reikšmingai nepadidina GCK-MODY įtarimo [11].

Remiantis atliktais tyrimais, galima teigti, kad atrenkant nėščias moteris genetiniams tyrimams dėl GCK-MODY, skirtingoms etninėms grupėms, reikėtų taikyti koreguotus NNSAK kriterijus.

3.3 Vaisiaus genotipo nustatymas

Nėštumo metu diagnozavus MODY, specifinė priežiūra ir gydymas yra taikomi priklausomai nuo MODY tipo. GCK-MODY sergančios nėščiosios tolimesnė stebėseną ir gydymo planas parenkami, atsižvelgiant į vaisiaus genotipą, kadangi nuo jo priklausys, koks bus vaisiaus atsakas į motinos hiperglikemiją.

Tikimybė, jog vaisius paveldės mutaciją yra 50 %. Jei vaisius paveldi mutaciją, jo insulino sekrecija ir

gimimo svoris bus normalūs, nes kasos beta ląstelių veikla bus tokia pati kaip ir motinos, sergančios GCK-MODY [12]. Tuo tarpu vaisius, nepaveldėjęs šios mutacijos, bus veikiamas negydomos motinos hiperglikemijos, todėl didės jo insulino sekrecija ir tai sąlygos 600 g - 700 g didesnę vaisiaus svorį [2,8,11,14–18].

Šiuo metu nėra įrodymų, jog naujagimiai, nepaveldėję GCK geno mutacijos iš motinos, patiria ilgalaikes pasekmes. Lengva motinos hiperglikemija vaisiui būnant gimdoje, neturi įtakos gliukozės tolerancijai, insulino sekrecijai bei jautrumui, kraujo spaudimui ir lipidų apykaitai vaikui suaugus [16].

Vaisiaus genotipas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu gali būti nustatomas atliekant choriono gaurelių biopsiją (jautrumas 98,9 – 99,6 %, specifiskumas 98,5 – 98,8 %), tačiau tai yra invazyvus tyrimas, didinantis persileidimo riziką [2,18].

Neinvazyvus alternatyvus tyrimas yra reguliarius vaisiaus augimo monitoravimas ultragarsu (UG), matuojant pilvo apimtį (vidutinė paklaida siekia 5 %.) [21,22]. Vaisiaus genotipui identifikuoti yra siūlomas daug žadantis dar vienas neinvazyvus prenatalinis tyrimas, nustatant laisvą vaisiaus DNR (angl. cell-free fetal DNA, (cffDNR)) motinos kraujyje [2,14]. Nors tyrimas pasižymi aukštu tikslumu įtariant kitus genetinius sutrikimus ir nesukelia komplikacijų - iki šiol nėra rekomendacijų dėl cffDNR naudojimo, nustatant MODY sergančios nėščiosios vaisiaus genotipą [19,20].

3.4 Sergančių GCK-MODY nėščiųjų priežiūra ir gydymas, kai vaisiaus genotipas nėštumo metu nežinomas.

Nustačius GCK geno mutaciją nėščiajai, rekomenduojama vaisiaus augimą vertinti kas 2 savaites, pradedant nuo 26-os gestacijos savaitės.

Jeigu vaisiaus, kurio motinos hiperglikemija nėra koreguojama, pilvo apimtis yra virš 75-tos procentilės, tikėtina, jog jis nepaveldėjo GCK geno mutacijos. Tokiu atveju nėščiajai pradedama insulino terapija ir skiriama viso nėštumo metu, siekiant tikslių glikemijos rodiklių [1,25–27]. Patariama gimdymą skatinti 38-tą nėštumo savaitę [1,15]. Po gimdymo motinos gydymas insulinu yra stabdomas, įvertinama naujagimio hipoglikemija [4]. Jei įtariama, jog vaisius paveldėjo GCK mutaciją, motinos hiperglikemijos gydyti nereikia. Nėščiajai vartojant insuliną, vaisiaus kraujyje sumažėtų gliukozės koncentracija, o tai padidintų vaisiaus augimo sulėtėjimo riziką [6,23].

4. Išvados

GCK-MODY diabetą sukelia GCK geno mutacija. Šio diabeto eiga dažniausiai būna besimptomė ir lėtinių diabeto komplikacijų rizika maža, todėl medikamentinis gydymas nėra reikalingas. Tačiau išimtis yra nėščiosios moterys, kurioms įtariamas GCK-MODY. Šiam diabeto tipui nustatyti reikalingi genetiniai tyrimai, kurių kaštai dažniausiai būna dideli, todėl yra siūlomi įvairūs atrankos kriterijai tyrimui dėl MODY. Tačiau dėl kriterijų taikymo vieningo sutarimo nėra. Genetiniam ištyrimui dėl GCK-MODY nėščiosios atrenkamos taikant du būtinuosius kriterijus, kuriuos siūloma modifikuoti atsižvelgiant į etnines grupes. Nustačius šį diabetą sutelkiamas dėmesys į vaisiaus genotipo nustatymą, kadangi tai lemia tolimesnę priežiūrą ir taikomą gydymą nėštumo metu ir po jo.

Literatūros sąrašas

1. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther.* 2020 Aug;11(8):1667–85.
2. Jeeyavudeen MS, Murray SR, Strachan MWJ. Management of monogenic diabetes in pregnancy: A narrative review. *World J Diabetes.* 2024 Jan 15;15(1):15–23.
3. Yau TTL, Yu SCY, Cheng JYK, Kwok JSS, Ma RCW. GCK-MODY in pregnancy: A pregnant woman with diabetes and a small-for-gestational-age fetus. *Clin Case Rep.* 2022;10(12):e6629.
4. Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity Onset Diabetes of the Young-New Approaches for Disease Modelling. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 14;22(14):7553.
5. Bitterman O, Giuliani C, Festa C, Napoli A. Glucokinase Deficit Prevalence in Women With Diabetes in Pregnancy: A Matter of Screening Selection. *Front Endocrinol.* 2020 May 20;11:268.
6. Urbanová J, Brunerová L, Nunes M, Brož J. Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes: a clinician's guide. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Aug;302(2):305–14.
7. Lima Ferreira J, Voss G, Sá Couto A, Príncipe RM. Monogenic diabetes caused by GCK gene mutation is misdiagnosed as gestational diabetes - A multicenter study in Portugal. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021 Sep;15(5):102259.
8. Timsit J, Ciangura C, Dubois-Laforgue D, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C. Pregnancy in Women With Monogenic Diabetes due to Pathogenic Variants of the Glucokinase Gene: Lessons and Challenges. *Front Endocrinol.* 2022 Jan 5;12:802423.
9. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can J Diabetes.* 2016 Oct;40(5):449–54.
10. Crowley MT, Paponette B, Bacon S, Byrne MM. Management of pregnancy in women with monogenic diabetes due to mutations in GCK, HNF1A and HNF4A genes. *Front Genet.* 2024 Jun 12;15:1362977.
11. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of Vascular Complications Among Patients With Glucokinase Mutations and Prolonged, Mild Hyperglycemia. *JAMA.* 2014 Jan 15;311(3):279–86.
12. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care.* 2014 Apr 10;37(5):1230–6.
13. Rudland VL, Hinchcliffe M, Pinner J, Cole S, Mercorella B, Molyneaux L, et al. Identifying Glucokinase Monogenic Diabetes in a Multiethnic Gestational Diabetes Mellitus Cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of HbA1c. *Diabetes Care.* 2015 Jun 24;39(1):50–2.
14. Gjessing AP, Rui G, Lauenborg J, Have CT, Hollensted M, Andersson E, et al. High Prevalence of Diabetes-Predisposing Variants in MODY Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc.* 2017 Jun 1;1(6):681–90.
15. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia

Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*. 2015 Jun 11;38(7):1383–92.

16. Lopez Tinoco C, Sanchez Lechuga B, Bacon S, Colclough K, Ng N, Wong E, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in women with GCK-MODY. *Diabet Med*. 2021 Jun;38(6):e14488.

17. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug 1;24(4):605–15.

18. Hulin J, Skopkova M, Valkovicova T, Mikulajova S, Rosol'ankova M, Papcun P, et al. Clinical Implications of the Glucokinase Impaired Function - GCK-MODY Today. *Physiol Res*. 2020 Dec;69(6):995–1011.

19. Ren Q, Wang Z, Yang W, Han X, Ji L. Maternal and Infant Outcomes in GCK-MODY Complicated by Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2739–46.

20. Rudland VL. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes-Targets Ther*. 2019;12:1081–9.

21. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on Chorionic Villus Sampling (CVS)—diagnostic consequences of CVS Mosaicism and non-Mosaic Discrepancy in Centres contributing to EUCROMIC 1986–1992. *Prenat Diagn*. 1997;17(9):801–20.

22. Nesbitt-Hawes EM, Tetstall E, Gee K, Welsh AW. Ultrasound (in)accuracy: it's in the formulae not in the technique – assessment of accuracy of abdominal circumference measurement in term pregnancies. *Australas J Ultrasound Med*. 2014 Feb;17(1):38–44.

23. Hughes AE, Houghton JAL, Bunce B, Chakera AJ, Spyer G, Shepherd MH, et al. Bringing precision medicine to the management of pregnancy in women with glucokinase-MODY: a study of diagnostic accuracy and feasibility of non-invasive prenatal testing. *Diabetologia*. 2023 Nov;66(11):1997–2006.

24. Mackie F, Hemming K, Allen S, Morris R, Kilby M. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(1):32–46.

25. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2018 Mar;18(3):12.

26. Nospikel T, Blouin J, Puder JJ, Köhler Ballan B, Schwitzgebel VM. Precision medicine in diabetes: A non-invasive prenatal diagnostic test for the determination of fetal glucokinase mutations. *J Diabetes Investig*. 2022 Feb;13(2):256–61.

27. Bacon S, Schmid J, McCarthy A, Edwards J, Fleming A, Kinsley B, et al. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Aug 1;213(2):236.e1-236.e7.

28. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):3117–28.