

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA
25 OH VİTAMİN D DÜZEYİ VE İNSÜLİN DİRENCİ
İLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Derya ÖZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Manisa, 2013

ÖNSÖZ	
İÇİNDEKİLER	Sayfa
I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	
1.Gestasyonel Diyabet	2
1.1.Tanım ve Prevalans	2
1.2. Patogenez	2
1.3.Tanı	4
1.4. Fetal ve Maternal Komplikasyonlar	10
2.Vitamin D	11
2.1. Metabolizması	11
2.2. Fonksiyonları	13
2.2.1.Hormon Sekresyon Regülasyonu	15
2.2.2. İmmün Fonksiyon Regülasyonu	16
2.2.3. Hücre Proliferasyon ve Farklılaşmasının Regülasyonu	18
3.Gebelik ve Vitamin D	19
4.Vitamin D ve Diyabet	21
III.GEREÇ VE YÖNTEM	23
IV.BULGULAR	26
V.TARTIŞMA	35
VI. SONUÇLAR	40
VII.ÖZET	41
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	43
IX.KAYNAKLAR	45

ÖNSÖZ

Endokrinoloji Bilim Dalındaki üst ihtisasım süresince her zaman değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamının oluşması için her türlü olanağı sağlayan, İç Hastalıkları ihtisasımdan buyana yetişmemde büyük emekleri olan, etik değerleri ile bilim ve insanlık adına kendilerinden çok şeyler öğrendiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Endokrinoloji Bilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy ve değerli hocam Prof. Dr. Bilgin Özmen'e, tez çalışmamın her aşamasında fikirleri ile yol gösteren ve destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a, ve çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Bülent Ogün Hatipoğlu, Uzm. Dr. Ümmühan Pınar Alarслан ve Endokrinoloji hemşiremiz Deniz Sarı'ya yardımlarından dolayı en içten dileklerle teşekkür ederim. Ayrıca, her zaman en büyük desteğim olan, ilkelerini hayat felsefesi edindiğim, varoluş sebebim sevgili annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Derya ÖZ
Endokrinoloji BD.

KISALTMALAR

- ACOG: Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Birliği
ADA: Amerikan Diyabet Birliği
ALP: Alkalen fosfataz
BKİ: Beden Kitle İndeksi
CV: Korelasyon katsayısı
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein
FGF23: Fibroblast Growth Faktör 23
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH: Büyüme Hormonu
GA: Güven Aralığı
HAPO: Gebelikte Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları
HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance
hPL: İnsan Plasental Laktojen
HPLC: Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
IRS-1: İnsülin Reseptör Substrat-1
IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu
NGT: Normal Glukoz Toleranslı
NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NDDG: Uluslararası Diyabet Veri Grubu
OR: Odds Oranı
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PTH: Paratiroid Hormonu
TLR: Toll Like Reseptör
VA: Vücut Ağırlığı
VDR: Vitamin D Reseptörü

I. GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında gelişen β hücre disfonksiyonu ve insülin direnci olarak tanımlanır. GDM öyküsü olan kadınlarda, 5-10 yıl içinde %20-50 oranında tip 2 diyabet gelişme riski mevcuttur (1). Yapılan bir kaç çalışmada, gebelerin vitamin D eksikliğine daha yatkın olduğu (2) ve vitamin D eksikliği ile insülin direnci arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (1,3). Literatür verilerine göre, bu çalışmaların sayısı azdır ve elde edilen bulgular tutarlı değildir. Gebelerde vitamin D eksikliğinin insülin direnci ile ilişkisini, 25OH vitamin D konsantrasyonunun GDM olanlarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğunu gösteren çalışmaların (3) yanı sıra, vitamin D eksikliği olanlarda ve olmayanlarda GDM oranlarının benzer bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (4).

Gebelik esnasında maternal vitamin D eksikliği, plasental kalsiyum transportunun bozulmasına ve fetusun kemik kitlesinin etkilenmesine yol açabilir (3). Vitamin D'nin kemik sağlığı ötesinde fizyolojik fonksiyonlara sahip olduğu giderek açıklık kazanmaktadır. Reseptörleri kas ve pankreas gibi, glukoz metabolizmasının regülasyonunda rol oynayan dokularda eksprese edilmektedir (5). Pankreas adacık hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda normal insülin salınımı için 1,25(OH)₂ vitamin D varlığının önemli olduğu gösterilmiştir (3).

Mevcut literatür bilgileri ışığında biz bu vaka-kontrol çalışmada, 1) Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların, 25OH vitamin D düzeyini ölçerek D vitamini durumunu belirlemeyi, 2) 25OH vitamin D düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık

II. GENEL BİLGİLER

1. GESTASYONEL DİYABET

1.1. Tanım ve Prevalans

GDM, gebelik esnasında başlamış ya da ilk defa gebelikte fark edilmiş değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (6). Prevalansı taramanın yapıldığı popülasyona ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %1 ile %14 arasında değişmektedir (7,8). Prevalans tip 2 diyabet oranının yüksek olduğu toplumlarda daha yüksek olma eğilimindedir (7).

1. 2. Patogenez

Normal gebelik, insülin sekresyon paterni ve duyarlılığındaki değişikliklerden dolayı "diyabetojenik durum" olarak tanımlanabilir (9). Gebelik plasental hormonlara bağlı olarak özellikle ikinci trimesterde insülin duyarlılığının bozulması ile karakterizedir (10). Gebeliğin başlarında yükselen progesteron insülin direncine neden olurken, östrojen insülin direncine karşı koruyucu etki gösterir (10). Birinci trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerinde, östrojenin yüksek seviyelerinden dolayı insülin duyarlılığı artarken, ikinci trimesterin geç ve üçüncü trimesterin erken dönemlerinde İnsan plasental laktojen (hPL), prolaktin, kortizol ve leptinin etkisi ile insülin duyarlılığı azalır (9). İkinci trimester başında yükselmeye başlayan hPL, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunda azalmaya, böylece belirgin insülin direncine yol açar. Adacık hücre kültürlerinde hPL'nin insülin salınımını direkt olarak uyardığı da gösterilmiştir (10). Gebelik sırasında maternal prolaktin düzeyleri 7-10 kat artar (10).

Diğer plasental laktojen hormonlar (GH: Büyüme Hormonu, hPL) gibi prolaktin de insülin duyarlılığında azalmaya, insülin sentezi ve salgısında, glukoz oksidasyonunda, pankreas β hücre sayı ve kitlesinde artışa yol açmaktadır (11). Gebelik ilerlediği sürece artan ve gebeliğin sonunda normalin üç katı daha yüksek düzeye ulaşan kortizolün postreseptör mekanizmalarla insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (10). Leptin adipoz doku tarafından salınan, hipotalamus üzerindeki direkt etkisi ile enerji tüketimini düzenleyen 16 kilodaltonluk bir proteindir (10). Açlık insülin ve leptin düzeylerinin vücut yağ oranı ile çok iyi korelasyon göstermesi nedeni ile, leptinin obezite ve insülin direncinin iyi bir belirteci olduğu bildirilmektedir. Reseptörleri çizgili kas, karaciğer, pankreas, adipoz doku, plasenta ve uterusunda bulunmuştur (10). Bu bilgiler ışığında leptinin periferik ve santral insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). Leptin düzeyleri gebelikte özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde maternal yağlanma artışı ve glukoz metabolizması bozukluğu ile korele bir şekilde belirgin olarak yükselir (9). Vitoratos ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada GDM olan ve olmayan gebelerde, plazma leptin düzeyleri ölçülmüş, leptin ile insülin ve glukoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. GDM'lu gebelerde serum leptin düzeyleri komplikasyonsuz gebelere göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ayrıca plazma leptin düzeyi ile açlık serum insülin ve 50 gram oral glukoz uygulaması sonrası birinci saat glukoz düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Normalde, gebelik esnasında beta hücreleri, hormonların etkisiyle fizyolojik olarak ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki azalmayı kompanse etmek için insülin sekresyonunu artırır. Böylece, sınırlı beta hücre rezervi GDM etiolojisinde potansiyel öneme sahiptir. Saisho ve arkadaşları (13) tarafından yapılan, beta hücre disfonksiyonunun klinik öneminin araştırıldığı bir çalışmada, gestasyonel diyabeti olan kadınlarda obeziteden bağımsız olarak pankreas β hücre disfonksiyonunun mevcut olduğu gösterilmiş ve β hücre disfonksiyonunun klinik önemini destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır.

1. 3. Tanı

GDM taramasında en iyi tarama yöntemi (tek ya da iki aşamalı yaklaşım) ve diagnostik eşik değerler konusunda görüş birliği yoktur (14). GDM taramasının tüm gebelere ya da riskli gebelere (Tablo 1) yapılması ise diğer bir tartışma konusu olmuştur.

Tarama konusunda geçmişten bu güne, 1964'de O'Sullivan ve Mahan, 1979'da Uluslararası Diyabet Veri Grubu (NDDG, National Diabetes Data Group), 1982'de Carpenter ve Coustan, 1989'da Sacks ve arkadaşları tarafından, 100 gram glukoz ile üç saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) temelinde farklı diagnostik eşik değerler önerilmiştir (Tablo 2). NDDG ile Carpenter ve Coustan kriterlerine göre, belirlenmiş eşik değerlerden yüksek iki ya da daha fazla glukoz değerinin varlığı GDM tanısını koydurmaktadır (15). Carpenter ve Coustan kriterleri 2000 yılından bu yana Amerikan Diyabet Birliği (ADA, American Diabetes Association) kılavuzlarında yer almıştır.

Son dönemlerde, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG, International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group) tarafından "Gebelik esnasında aşikar diyabet seviyesinin altındaki hiperglisemi artmış maternal ya da fetal komplikasyon riski ile ilişkilimidir?" sorusuna yanıt arayan, Gebelikte Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları (HAPO, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) çalışması yapılmıştır (14). 23.316 gebe kadının dahil edildiği HAPO çalışması çok uluslu, multikültürel, etnik olarak farklı popülasyonlarda yapılmış prospektif gözlemsel bir çalışmadır (6). HAPO çalışmasına dahil edilen hastaların açlık plazma glukoz değerleri en düşük kategori 75 mg/dl, en üst kategori 100 mg/dl olacak şekilde 5 mg'lık artışlar ile, 75 gram glukoz yüklemesi sonrası 1. ve 2. saat glukoz değerleri ise çalışma popülasyonundan elde edilen glukoz değerlerine göre 7 kategoriye (Tablo 3) ayrılmıştır.

Artan glukoz kategorileri ile dört primer sonlanım noktası (gebelik yaşına göre 90. persantilin (>4kg) üstünde doğum ağırlığı, kord kanındaki C peptit düzeyinin 90. persantilin üzerinde olması ($N= 0.4-2.2 \times 0.3310$ nmol/L) (16), primer sezeryan doğum ve klinik neonatal hipoglisemi) arasında güçlü lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sekonder sonuçlar ile (prematür doğum, omuz distosisi ya da doğum travması, yoğun neonatal bakım gerekliliği, hiperbilirubinemi ve preeklampsi) glukoz kategorileri arasında pozitif korelasyon varlığı da saptanmıştır (17). HAPO çalışması verilerine dayanarak IADPSG tarafından 2010 yılında, GDM için iki basamaklı tarama ve tanı yönteminin terk edilmesi, tip 2 diyabet ve GDM riskini arttıran faktörlere (Tablo 1) sahip olmayan tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında 75 gram glukozlu iki saatlik OGTT uygulanması yönünde bir konsensus yayınlamıştır. Bu konsensusa göre GDM tanısı, aşağıdaki glukoz seviyelerinin bir ya da daha fazlasının varlığında konulabilmektedir (13):

- Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/L),
- 1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/L),
- 2. saat plazma glukozu ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/L).

Giderek artan obezite ve tip 2 diyabet epidemisi, doğurganlık çağındaki kadınlarda daha fazla tanı almamış tip 2 diyabet gelişimine yol açtığından IADPSG, tip 2 diyabet ve GDM riskini arttıran faktörlere sahip kadınların ilk prenatal vizitte standart tanı kriterleri (Tablo 4) kullanılarak taranmasını önermiştir (18). İlk prenatal vizitte standart tanı kriterlerinden birinin pozitif [açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya HbA1c \geq % 6.5 veya random plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (açlık plazma glukozu veya HbA1c ile doğrulanmalı)] olması aşikar diyabet tanısı koydururken, açlık plazma glukozunun ≥ 92 mg/dl, fakat <126 mg/dl olması durumu GDM tanısını koydurur. Böylece IADPSG'ye göre ilk defa gebelik sırasında fark edilen diyabet aşikar veya gestasyonel diyabet olabilmektedir. Bu kriterler 2011 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE, American Association of Clinical Endocrinologists) ve ADA tarafından da kabul görmüştür (18,19). Bu yeni kriterlerin kullanımı ile gebe popülasyonun %17.8'i GDM tanısı almaktadır.

GDM açısından kimlerin taranması gerektiği ile ilgili bir diğer görüş, tüm gebe kadınların düşük, orta ve yüksek risk kategorileri (Tablo 5) göz önünde tutularak taranması olmuştur (15,20). En uygun tarama zamanı 24-28. gebelik haftaları arasındadır. Yüksek risk kategorisindeki gebelere ilk prenatal vizitte tarama yapılması önerilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerisi 24-28. gebelik haftalarında tüm gebelerin taramaya alınması, GDM risk faktörleri olan gebelerin ilk vizitte taranması, taramanın normal olması durumunda ise 24-28. gebelik haftalarında tekrarlanması yönündedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği IADPSG kriterleri kullanıldığında anne ve bebek sonuçlarının iyileştiğine ilişkin somut kanıtların bulunmadığını, ayrıca toplumda GDM tanısı konulan gebe sayısının artacağını ileri sürerek iki aşamalı tarama ve tanı yönteminin kullanımını desteklemektedir (21). Bu yaklaşımda, başlangıçta 50 gram glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukoz ölçümü yapılır ve 1.saat glukoz değeri ≥ 130 mg/dl veya ≥ 140 mg/dl olan kadınlara farklı bir günde GDM kesin tanısı yönünden 100 gram glukozlu 3 saatlik OGTT uygulanır. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda 50 gram glukozlu ön tarama testi yapılmadan doğrudan 100 gram glukozlu OGTT'de yapılabilir. Her iki yaklaşımda Carpenter ve Coustan tanı kriterleri kullanılmaktadır (15, 21)

Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), henüz yararı gösterilmemiş yeni (IADPDG) tanı kriterlerinin kullanımı ile tarama ve tedavi giderlerinin katlandığı ve GDM sıklığının arttığını ileri sürerek hala iki basamaklı yaklaşımı ve 100 gram glukozlu OGTT ile NDDG ya da Carpenter ve Coustan tanı kriterlerinin kullanımını desteklemektedir.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ise, gebelerde diyabet tanısının gebe olmayanlardan farklı olmaması görüşündedir ve iki saatlik 75 gram OGTT ile, açlık için 126 mg/dl ve 2.saat için 200 mg/dl diyagnostik eşik değerlerini önermektedir.

Tablo 1. Tip 2 diyabet ve GDM gelişimi riskini arttıran faktörler (18).

• İlk prenatal vizite glukozürinin saptanması
• Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü
• Tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek riskli ırk/etnik köken
• Makrozomik bebek (>4kg) doğurma öyküsü
• Daha önce GDM öyküsünün varlığı
• Esansiyel hipertansiyon veya gebelikle ilişkili hipertansiyonun olması
• Glukokortikoid kullanıyor olmak
• Polikistik over sendromlu kadınlar
• Daha önce yapılan testlerde A1c \geq %5.7 olması, bozulmuş glukoz toleransı ya da bozulmuş açlık glisemisinin varlığı
• İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (şiddetli obesite, akantosis nigrikans gibi)
• Daha önce nedeni açıklanamamış perinatal kayıp veya malforme çocuk doğurma öyküsü
• Yaşın \geq 25 olması
• Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin \geq 30 kg/m ² olması

Tablo 2. GDM tanısı için 100 gram OGTT temelinde önerilen diagnostik eşik değerler (15).

100 gram	Ölçme Zamanı	Eşik değer (mg/dl)
O'Sullivan ve Mahan 1964	Açlık	90
	1.saat	165
	2.saat	145
	3.saat	125
NDDG 1979	Açlık	105
	1.saat	190
	2.saat	165
	3.saat	145
Carpenter ve Coustan 1982	Açlık	95
	1.saat	180
	2.saat	155
	3.saat	140
Sacks ve arkadaşları 1989	Açlık	96
	1.saat	172
	2.saat	152
	3.saat	131

Tablo 3. HAPO çalışması glukoz kategorileri (17).

KATEGORİLER	75 gram glukoz ile OGTT, glukoz (mg/dl)		
	Açlık	1.saat	2.saat
1	<75	<105	<90
2	75-79	106-132	91-108
3	80-84	133-155	109-125
4	85-89	156-171	126-139
5	90-94	172-193	140-157
6	95-99	194-211	158-177
7	>100	>212	>178

Tablo 4. Tip 2 Diyabetin Standart Tanı Kriterleri (18).

A1c \geq % 6.5 Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program) sertifikalı metodlarla (www. ngsp. org) ölçülmüş olmalı
ya da
Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/L)
ya da
75 gram OGTT uygulandıktan sonra 2.saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (DSÖ)
ya da
Hipergliseminin klasik semptomları olan hastalarda random plazma glukozunun \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olmalıdır.

Tablo 5. Gestasyonel Diyabet Taramasında Klinik Riskin Değerlendirmesi (20).

Risk Kategorisi	Klinik Özellikler
Yüksek Risk (herhangi bir özelliğin bulunması)	Obezite (Beden kitle indeksi \geq 30 kg/m ²) Birinci derece akrabalarda diyabet varlığı Glukoz tolerans bozukluğu öyküsü Makrozomik bebek (>4kg) doğurma öyküsü (22) Glukozüri varlığı
Orta Risk	Alt ve üst guruba uymayan olgular
Düşük Risk (tüm özellikler olmalı)	Yaş < 25 Düşük riskli etnik gruba ait olmak Birinci derece akrabalarda diyabet olmaması Glukoz tolerans bozukluğu öyküsünün olmaması Daha önceki gebelikte komplikasyon olmaması

1.4. Fetal ve Maternal Komplasyonlar

GDM anne ve fetusta pek çok komplasyonuna neden olabilir (20). Fetal komplasyonların belirleyicisi maternal glukoz düzeyidir (23). Yapılan çalışmalarda komplasyonların HbA1c düzeyi ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuş, fakat sorunlara yol açan sınır glukoz değeri saptanamamıştır (17,23). Normoglisemi sağlanamamış gestasyonel diyabetli kadınlarda fetal makrozomi riski ve çocuğun ileriki yaşamında obezite ve diyabet gelişme riski yüksektir (23). Açlık hiperglisemisi gebeliğin son 4-8 haftasında intrauterin ölüm riskini artırır. Fetusta makrozomi, neonatal mortalite, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi gibi durumların gözlenmesi nedeni ile morbidite artabilir (23). Fetal dönemdeki hiperinsülineminin hepatik glukoz yapımını azaltması, neonatal dönemde hipoglisemiye ve kardiyak hipertrofiye yol açar. Bunun sonucu olarak dolaşım bozukluğu, akciğer gelişiminde gecikme ve respiratuar distres sendromu meydana gelir (23). Makrozomi nedeni ile doğum sırasında omuz distosisi riski ve sezeryan ile doğum endikasyonu artar. GDM, organogenez tamamlandıktan sonra ortaya çıkan bir sorun olduğundan konjenital anomali görülmesi beklenmemektedir (23). Hipertansiyon ve preeklampsi riski, GDM'lu gebelerde glukoz toleransı normal gebelere oranla en az 2-4 kat artmıştır. Doğumdan sonra maternal diyabetin kalıcı olma ihtimali %5 civarındadır (23).

2. VİTAMİN D

2.1. Metabolizması

Günlük vitamin D ihtiyacının %80'i güneş ışığına (UVB) maruziyet ile ciltte 7 dehidrokollesterolden endojen olarak sentezlenirken, %20'si gıdalardan ve diyet takviyelerinden egzogen olarak sağlanmaktadır (24). Endojen sentez ile kolekalsiferol (vitamin D3) oluşurken, gıdalar ve diyet takviyelerinde vitamin D3 ya da ergokalsiferol (vitamin D2) olarak bulunur. Hem endojen sentezlenen hemde şilomikronların parçası olarak, lenfatik sistem aracılığı ile emilen egzogen vitamin D, vitamin D bağlayıcı proteinle (DBP) karaciğere taşınır (24). Karaciğerde, 25 hidroksilaz enzimi ile 25OH vitamin D'ye dönüşür. En son olarak 25OH vitamin D, 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla, renal dokularda aktif formu olan 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüştürülür. 1,25 (OH)₂ vitamin D ise karaciğer, pankreas, beyin, akciğer, meme, cilt, kas ve adipoz dokuyu içeren birçok hücrede bulunan reseptörleri (VDR) aracılığı ile çok sayıda dokuyu etkiler (25).

Plazmadaki 1,25 (OH)₂ vitamin D konsantrasyonu, hem 25OH vitamin D düzeyine hemde renal enzimler olan 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz aktivitelerine bağlıdır. 1 alfa hidroksilaz aktivitesi ise paratiroid hormonu (PTH), serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu ile FGF23 (fibroblast growth factor 23) tarafından regüle edilir (26). Artmış paratiroid hormonu (en sık serum kalsiyum düşüklüğüne bağlıdır) ve hipofosfatemi, 1 alfa hidroksilaz aktivitesini stimüle ederek 1,25 (OH)₂ vitamin D üretimini artırır. Fosfatürik bir hormon olan FGF23, renal proksimal tübülde 1 alfa hidroksilaz mRNA ekspresyonunu inhibe ederek 1,25 (OH)₂ vitamin D üretimini engeller. FGF23, eş zamanlı olarak 24 alfa hidroksilaz ekspresyonunu artırır ve böylece inaktif bir metabolit olan 24,25 (OH)₂ vitamin D üretimi artar (26). Hem 1,25 (OH)₂ vitamin D hemde 25OH vitamin D, 24 hidroksilaz enzimi tarafından yıkılır. 24 hidroksilaz gen aktivitesi 1,25 (OH)₂ vitamin D tarafından artırılırken, PTH tarafından azaltılır (26).

Renal dokular dışında osteoklast, cilt, makrofajlar, plasenta, kolon, beyin, prostat, endotel ve paratiroid bezleri gibi birçok organ, 1 alfa hidroksilaz enzimini eksprese eder. Bu sayede ekstrarenal üretilen 1,25 (OH)₂ vitamin D hücre farklılaşması, proliferasyonu ve immün fonksiyonlarda önemli rol oynamaktadır (24). Renal 1alfa hidroksilaz enziminin aksine ekstrarenal 1alfa hidroksilaz, PTH stimülasyonuna yanıt vermemektedir.

İnsanlarda vitamin D düzeyini bazı çevresel ve biyolojik faktörler kombine olarak etkiler. Bu faktörler üç ana başlık altında toplanabilir (27):

1) Kutanöz faktörler (cilde gelen UVB ışın seviyesini değiştirerek vitamin D3 sentezini etkileyen giyim şekli, güneş kremi kullanımı gibi faktörlerdir)

2) Vitamin D'nin biyoyararlanımını etkileyen faktörler (gastrointestinal absorpsiyon ve obezite gibi faktörlerdir): İntestinal yağ malabsorpsiyonuna yol açan her hangi bir süreç vitamin D absorpsiyonunun bozulmasına neden olabilir. Obezite açısından bakıldığında ise, adipoz doku seviyesi ile vitamin D seviyesinin ters ilişkili olduğu yapılan birkaç çalışmada gösterilmiştir (27). Wortsman ve arkadaşları (28) tarafından yapılan bir çalışmada, beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 30 kg/m² olan sağlıklı bireyler, aynı yaş grubundaki BKİ ≤ 25 kg/m² olan bireylerle karşılaştırdığında, önemli ölçüde daha düşük bazal 25OH vitamin D ve daha yüksek PTH konsantrasyonlarına sahip oldukları gösterilmiştir .

3) Karaciğer ve böbrek hastalıkları, sarkoidoz, tüberküloz ve fungal granülomlar ile berilyozis gibi granümatöz hastalıklar ve maligniteler vitamin D düzeyini etkileyen diğer faktörlerdir (27).

2.2. Fonksiyonları

Vitamin D aktif formu 1,25 (OH)₂ vitamin D ile kalsiyum ve fosfor homeostazisi, kemik mineralizasyonu ve iskelet gelişiminde temel rol oynayan steroid yapıda bir hormondur (27). Bu etkiler vitamin D'nin klasik etkileri olup, eksikliği çocuklarda rikets, yetişkinlerde ise osteomalaziye neden olur (26). Bu klasik etkileri dışında nonklasik etkiler üç genel kategoride sınıflandırılabilir:

1. Hormon sekresyonunun regülasyonu,
2. İmmün fonksiyonun regülasyonu,
3. Hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regülasyonu (29).

Nonklasik etkilerinin keşfedilmesi ile, vitamin D düzeyinin son dönemlerde kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkların gelişimi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (27). Bu üç genel kategori dışında literatürde vitamin D'nin kardiyoprotektif etkileri, kas ve nöropsikiyatrik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir (30).

Kardiyoprotektif etkileri destekleyen verilere bakıldığında, hayvan deneylerinde 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin renin anjiotensin aldosteron sistemini regüle ettiği, VDR'ü olmayan ya da 1 alfa hidroksilaz gen eksikliği olan farelerde artmış renin aktivitesine bağlı hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi geliştiği gösterilmiştir. İn vivo çalışmalarda ise 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye maruz kalan endotelial ve düz kas hücrelerinde trombogenezin azaldığı, fibrinolizin arttığı gözlenmiştir (30).

Hayvan deneylerinde ayrıca vitamin D ve kas fonksiyonları arasında ilişkinin varlığını destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır. Vitamin D reseptörü olmayan farelerin kaslarında immatür kas genleri ve proteinleri gibi gelişimsel anormallikler olduğu, çizgili kas liflerinin daha küçük olduğu gösterilmiştir. VDR'ü insan kas dokusunda da eksprese edilmektedir ve herediter vitamin D eksikliği olan çocuklarda, vitamin D replasmanı ile hızla düzelen belirgin kas güçsüzlüğüne rastlanmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda daha yüksek vitamin D seviyelerinin (>20 ng/ml) daha iyi kas fonksiyonu ile ilişkisi desteklenmektedir. Ayrıca vitamin D eksikliği olan bireylerde, vitamin D replasmanı sonrası kas güçsüzlüğünde iyileşmenin düşme riskini azalttığı birkaç metaanalizde bildirilmiştir (30).

Son olarak bildirilen bir diğer olumlu etki ise, vitamin D'nin nöropsikiyatrik fonksiyonlar üzerine olan etkisidir. VDR ve 1 alfa hidroksilaz enzimi insan beyinde de eksprese edilmekte olup, vitamin D'nin nöronal proliferasyon, diferensiasyon, migrasyon ve apoptozis üzerindeki etkileri nedeniyle beyin gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ek olarak prenatal vitamin D eksikliğinin, şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalık riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Depresyon ya da Alzheimer hastalığına sahip bireylerde, 25OH vitamin D seviyeleri genellikle düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada düşük vitamin D seviyeleri kognitif fonksiyonlarda azalma ile ilişkilendirilirken, nedensel ilişki tespit edilememiştir (30).

2.2.1. Hormon sekresyon regülasyonu

1,25 (OH)₂ vitamin D'nin hormon sekresyonu üzerindeki etkisi, insülin sekresyonu ve normal kemik mineral dansitesinin sürdürülmesinde önem taşımaktadır (28). 1,25 (OH)₂ vitamin D, PTH'nun sentezinin ve sekresyonunun inhibisyonuna neden olmakta ve paratiroid bezinin proliferasyonunu önlemektedir. Ayrıca, PTH'nun sentezini ve sekresyonunu regüle eden kalsiyum duyarlı reseptörlerin upregülasyonuna neden olmaktadır (27). PTH ise böbreklerde 1,25 (OH)₂ vitamin D üretimini stimüle eder ve böylece önemli bir feedback döngü sağlanır (29).

Daha öncede bahsedilmiş olan fosfatürik hormon FGF23, başlıca kemikte özellikle osteositlerde üretilmektedir. FGF23 üretimi, tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile 1,25 (OH)₂ vitamin D tarafından stimüle edilir. 1,25 (OH)₂ vitamin D üretimi ise böbreklerde FGF23 tarafından inhibe edilir (29).

Mekanizması tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte 1,25 (OH)₂ vitamin D insülin sekresyonunu stimüle eder. VDR ve vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayan protein olan kalbindin-D28k pankreas β hücrelerinde bulunmaktadır. Kalbindin-D28k kullanılarak yapılan hayvan deneyleri, bu proteinin intraselüler kalsiyum regülasyonu yolu ile insülin sekresyonunu stimüle ettiğini ve kalsiyumu tamponlayarak, sitokin aracılı β hücre harabiyetine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür (29).

2.2.2. İmmün Fonksiyonun Regülasyonu

1,25 (OH)₂ vitamin D'nin immün yanıtın regülasyonundaki rolü üç potansiyel keşifle anlaşılmıştır:

1) Aktif inflamatuvar hücrelerde VDR'nün varlığı ve 1,25(OH)₂ vitamin D'nin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği.

2) Aktive makrofajların 1 alfa hidroksilaz enzim ekspresyonu ile 1,25 (OH)₂ vitamin D üretme yeteneği (29).

3) 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin Th17 gelişimi ve fonksiyonu üzerine inhibitör etkisi.

Hücre dışı ve hücre içi mikroorganizmalara karşı savunmada doğal ve adaptif immünite rol oynamaktadır. Doğal immünite epidermis, gingiva, barsak, vajina, mesane ve akciğerlerdeki epitelyal hücreler yanı sıra, monosit, makrofajlar ve polimorfonükleer hücrelerde bulunan toll like reseptörlerinin (TLR) aktivasyonu ile oluşturulur (29). Adaptif immünite ise iki türdür: hümorale ve hücreli immünite (31). Vitamin D immün sistemdeki hücrelerin hemen tamamını etkilemektedir. Dentritik hücreler gibi antijen sunan hücreler, makrofajlar, T ve B hücreler vitamin D reseptörlerini eksprese etmektedir (30). Doğal immünitede TLR aktivasyonu, antimikrobiyal peptitler (kathelisidin) ve reaktif oksijen radikallerinin indüksiyonuna neden olmakta, antimikrobiyal peptit ekspresyonu ise hem myeloid hemde epitelyal hücrelerde 1,25 (OH)₂ vitamin D tarafından indüklenmektedir. Daha öncede bahsedildiği gibi hem makrofajlar hemde epitelyal hücreler 1,25 (OH)₂ vitamin D üretme ve yanıt verme yeteneğine (1 alfa hidroksilaz enzimi ve VDR ile) sahiptir (29). Dolayısıyla 1,25 (OH)₂ vitamin D, doğal immüniteyi özellikle monosit ve makrofajları aktive etmektedir (30). Vitamin D eksikliğinin tüberküloz gibi çeşitli enfeksiyöz hastalıklara eşlik ettiği ve 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin, monositlerin mikobakterileri öldürme yeteneğini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (29).

Hümorale immünite B lenfositlerin ürettiği antikor denilen proteinler tarafından oluşturulurken, hücreli immünite T hücre kaynaklı sitokinlerle oluşturulmaktadır (31).

Literatürde, vitamin D eksikliğinin tip 1 diyabet, multipl skleroz ve Crohn hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündüren veriler mevcuttur (29). Aktif vitamin D dendritik hücre maturasyon ve fonksiyonunu inhibe ederek, adaptif immün sistem aktivitesini azaltır ve bir immünmodülatör olarak görev yapar. Özellikle B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını geciktirir, proliferasyon ve immünglobulin üretimini baskılar (29). T hücre proliferasyonunu, özellikle IFN-gama ile IL-2 üretme ve makrofaj aktivasyon yeteneğine sahip T helper (Th)1 hücre proliferasyonunu inhibe eder (29). Bu etkilerle antijen sunumu bozulur. Aksine dengeyi Th2 fenotipine kaydıran IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi ve CD4+/CD25+ regülatuar T hücreleri (Treg) artar. Sonuç olarak vitamin D adaptif immün sistem aktivitesini inhibe eder.

1,25 (OH)₂ vitamin D'nin çeşitli otoimmün hastalıklar üzerindeki çoğu etkisi, řu anda en azından kısmen Th17 gelişim ve fonksiyonunu inhibe edici etkisine bağlanmaktadır (29). Th17 CD4+ T hepler hücre alt tiplerinden biridir. Bakteri ve fungusları içeren bazı ekstraselüler patojenlere erken yanıtta, otoimmünite ve doku inflamasyonunda rol oynamaktadır. Th17 hücrelerinden sekrete edilen ana sitokin IL-17, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimine, nötrofil aktivasyonuna yol açmaktadır (32).

1,25 (OH)₂ vitamin D'nin adaptif immün sistem üzerindeki bu inhibitör etkilerinin, otoimmün hastalık gelişim sürecini olumlu yönde etkilediği düşünölmektedir (25). İnflamatuvar artrit, otoimmün diyabet, alerjik ensefalit ve inflamatuvar barsak hastalığını içeren deneysel modellerde, 1,25(OH)₂ vitamin D uygulanmasının hastalığı önlediği ve/veya tedavi ettiği gösterilmiştir (33). Ayrıca vitamin D düzeyinin mevsimsel değişiminin yaygın viral enfeksiyonların belirgin mevsimsel değişikliğinin nedeni olduğu yönünde bir hipotez öne sürölmüş, fakat vitamin D ve viral enfeksiyonlar arasında nedensel bir ilişki tespit edilememiştir (30).

2.2.3. Hücre Proliferasyon ve Farklılaşmasının Regülasyonu

1,25 (OH)₂ vitamin D epidermisde, keratinosit farklılaşmasını artırırken, proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkisinden yararlanılarak, epidermisde keratinosit farklılaşmasında azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize bir hastalık olan psoriazisin ılımlı formlarında, 1,25 (OH)₂ vitamin D analogları ile tedavinin etkili olduğu kanıtlanmıştır (28). Saç folikül döngüsünde 1,25 (OH)₂ vitamin D'den bağımsız olarak, VDR'ü önemli rol oynamaktadır. VDR mutasyonu olan hayvan ve insanlarda alopesi geliştiği gösterilmiş olup bu etkinin mekanizması net değildir (29).

Kanser ve vitamin D ilişkisi *invivo* ve *invitro* çalışmalarda değerlendirilmiştir. Vitamin D'nin kolorektal, prostat ve meme kanserlerine karşı koruyucu olduğu, aynı zamanda kanserli hücrelerde bir dereceye kadar ölüm ve regresyona neden olabildiği gösterilmiştir (34). Bu antikanser etkinin mekanizmasının vitamin D'nin antiproliferatif, farklılaşmayı artırıcı, apoptotik ve antianjiojenik özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir (34).

3. GEBELİK VE VİTAMİN D

Gebelikte vitamin D eksikliği riski artmıştır (35). Vitamin D eksikliği perikonsepsiyonel etkilerinden yetişkin başlangıçlı hastalıklara kadar, yenidoğanda çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmektedir (36). Gebe kadında vitamin D eksikliğini önlemek için günlük en azından 1000 IU vitamin D desteği gerekmektedir (35). Fakat gebelik esnasında serum 25OH vitamin D seviyesinin optimal ve üst limiti bilinmemektedir (36). Yenidoğanın serum 25OH vitamin D düzeyi, maternal serum 25OH vitamin D konsantrasyonunun %50-70' idir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, fetusun organ sistemlerinin çoğu ve fetal iskeletin kollajen matriksi gelişir (35). Üçüncü trimesterde ise fetal iskelet kalsifikasyonu başladığından maternal kalsiyum ihtiyacı artar. Artan kalsiyum ihtiyacı, annenin böbrek ve plasentasında 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin artmış üretimi ile karşılanır (35,37). Fetal büyüme ve kemik gelişiminde kalsiyum ve vitamin D'nin rolü gözlemsel çalışmalar da değerlendirilmiştir (38). Hem vitamin D hem de kalsiyum eksikliğine sekonder intrauterin kemik mineralizasyonundaki yetersizlik konjenital rikets vakalarına yol açmaktadır (38). Maternal vitamin D eksikliği, sonuçları tutarlı olmamakla birlikte düşük doğum ağırlığı, azalmış neonatal uzunluk, 3. ve 6. aylar da daha düşük baş çevresi ölçümleri ile ilişkilendirilmektedir (38).

Literatürde, fetal vitamin D maruziyetinin immün fonksiyonlara etkilerini değerlendiren verilere bakıldığında, akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan yeni doğanların ve annelerinin serum 25OH vitamin D düzeyi, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde düşük bulunmuştur (35). Bir diğer konu alerjik hastalıklardır. Bu konuda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir (39-41).

Devereux ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (39), gebelik sırasında annenin vitamin D alımının artırılmasının erken çocukluk döneminde (5 yaş) weezing semptomlarını azaltabileceği gösterilmişken, Gale ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (41) ise artmış astım riski ile ilişkilendirilmiştir.

Kardiyak gelişim ve fetal vitamin D maruziyeti açısından literatüre bakıldığında,1960 yılında vitamin D supravalyüler stenozun nedeni olarak düşünülmüş ve gebelik esnasında vitamin D'nin toksik miktarlarının "infantil hiperkalsemi sendromu" olarak adlandırılan klinik durumu doğurduğu hipotezi ileri sürülmüştür (38). Günümüzde bu sendrom Williams sendromu olarak bilinmekte olup elastin formasyonundaki defekte sekonder supravalyüler stenozu içeren multiorgan tutulumu ile karakterize genetik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Anormal vitamin D metabolizması bu sendromun bir komponenti olarak kabul edilmektedir. Ayrıca vitamin D eksikliği, mekanizması tam olarak anlaşılamamış ciddi ve hayatı tehdit eden kardiyomiyopatiye yol açabilmektedir (38).

Gebeliğin sağlıklı devam edebilmesi için gereken maternal vitamin D düzeyi hayati önem taşır. Eksikliğinin anne ve infant sağlığı açısından risk oluşturan preeklampsi ve glukoz intoleransı gibi ciddi hastalık süreçlerine yol açabileceği bildirilir (38). Bodnar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, erken gebelik döneminde ve yenidoğanda daha düşük vitamin D düzeyleri, gebelik esnasında preeklampsi riski ile ilişkilendirilmiş olup maternal vitamin D eksikliğinin preeklampsi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (42). Maghbooli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, şiddetli vitamin D eksikliğinin (5 ng/ml) prevelansı gestasyonel diyabetlilerde, normoglisemik gebelerden daha yüksek bulunmuştur (4).

4. VİTAMİN D VE DİYABET

Vitamin D eksikliğinin glukoz ve insülin konsantrasyonlarında, insülin duyarlılığında değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündüren çeşitli gözlemler, insan ve hayvan çalışmaları mevcuttur (43). Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, serum 25OH vitamin D düzeyi ile glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (43). Chiu ve arkadaşları tarafından yapılan, 25OH vitamin D konsantrasyonunun insülin duyarlılığı ve β hücre fonksiyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 25OH vitamin D konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki ve beta hücre fonksiyonları üzerine vitamin D eksikliğinin negatif etkileri gösterilmiştir (44). Vitamin D'nin pankreas β hücresi üzerindeki etkisini iki yolla gerçekleştirdiği bildirilmektedir (45):

- 1) Dolaşımdaki 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin β hücre VDR'ne bağlanması,
- 2) β hücrelerinde eksprese edilen 1alfa hidroksilaz enzimi ile 25OH vitamin D'nin 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüşümü

Ayrıca, PPAR-gama ve/veya insülin reseptör ekspresyonunun stimülasyonu yoluyla doğrudan insülin duyarlılığını arttırabildiği, dolaylı olarak da ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu yoluyla insülin sekresyonu ve duyarlılığını etkiliyor olabileceği düşünölmektedir (45).

Vitamin D ve tip 1 diyabet ilişkisini değerlendiren hayvan deneylerine bakıldığında, diyabete eğilimli obez olmayan farelerde, 1,25 (OH)₂ vitamin D ve analoglarının uygulanmasının tip 1 diyabet başlangıcı ve insülit gelişimini önlediği gösterilmiştir (43,46).

Tip 1 diyabetli farelerde 1,25 (OH)₂ vitamin D analoglarının uygulanmasının T lenfosit yanıtını değiştirerek, pankreas adacık hücresinde inflamasyonun progresyonunu durdurduğu gösterilmiştir(43,46). İnsanlarda yapılan çalışmalar ise, yaşamın erken dönemlerinde artmış vitamin D alımının, tip 1 diyabet riskini azaltabileceğini, bu azalmanın vitamin D' nin immünsupresan özellikleriyle açıklanabileceğini düşündürmektedir (43).

Vitamin D durumu ve tip 2 diyabet ya da glukoz intoleransı arasındaki ilişki kesitsel çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda vitamin D durumu ve glukoz intoleransı arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir (47). Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, tip 2 diyabet patogenezinde vitamin D'nin rolünü desteklemiştir. Vitamin D replasmanının insülin sekresyonunu arttırdığı, vitamin D eksikliğinin insülin duyarlılığında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 100 GDM'lu ve 100 normal glukoz toleranslı (NGT) olmak üzere toplam 200 gebe dahil edildi. Gebelerin rutin gestasyonel diyabet taraması 75 gram glukozlu iki saatlik OGTT ile yapıldı. Verilerin elde edilmesi sırasında tüm gebelerin yaşı, önceki medikal ve obstetrik öyküleri alınarak, gebelik öncesindeki boy ve vücut ağırlıklarına göre beden kitle indeksleri (kg/m²) hesaplandı. Gebelik sırasında vitamin D içeren multivitamin alımları sorgulanarak kaydedildi. Karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve malabsorbsiyon gibi vitamin D metabolizmasını etkileyen hastalığı bulunanlar ya da antiepileptikler gibi ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Güneşe maruziyet durumları değerlendirilirken (49) 10.00-16.00 saatleri arasında açık havada bulunma süreleri (<30 dk, 30-60 dk, >60-120 dk, >120 dk), giyim şekilleri ve güneş koruyucu krem kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Giyim şekilleri, sadece el ve yüz açıkta kalacak şekilde giyinenler ile şapka ya da şemsiye kullanmadan, el ve yüzden daha fazlası açıkta kalacak şekilde giyinenler olarak gruplandırıldı.

İlk vizitte sahip oldukları gestasyonel diyabet riski, belirgin obezite, birinci derece akrabalarda diyabet varlığı, anormal glukoz toleransı öyküsü, daha önceden makrozomik bebek doğurma öyküsü, glukozüri, maternal yaş, daha önceki gebelikte komplikasyon varlığı gibi özelliklere dayanılarak değerlendirildi. Yüksek riskli olan gebeler ilk prenatal vizitte GDM açısından tarandı. Gebelerden rutin tarama sırasında alınan ve -80°C'de saklanmış olan açlık serum örneklerinden glukoz, insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, total protein, albümin, alkalen fosfataz (ALP), 25OH vitamin D ve PTH düzeyleri çalışıldı.

Açlık serum örneklerinden çalışılan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR metodu [(Açlık insülini ($\mu\text{IU/ml}$) x açlık kan glukozu (mg/dl) x 0.0555) / 22.5] kullanılarak insülin direnci hesaplandı ve > 2.7 değerler insülin direnci olarak kabul edildi (48). 25OH vitamin D düzeyi, daha önce yayınlanmış olan kriterlere göre kategorize edildi: yeterli vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml, vitamin D yetersizliği 20-29.99 ng/ml, vitamin D eksikliği < 20 ng/ml (3,50).

1. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

1.1. İnsülin

Serum örneklerinde insülin düzeyi otoanalizörde (Beckman Coulter Unicel DXI 800, Brea, California, ABD) kemilüminesans immünoanaliz yöntemi ile ticari kitlerle (Beckman Coulter Unicel DXI 800, Brea, California, ABD) analiz edildi. İnsülin analizinin total korelasyon katsayısı (CV) 0.15 $\mu\text{IU/mL}$ konsantrasyonda %5.6, 0.30 $\mu\text{IU/mL}$ 'de %4.0, 0.93 $\mu\text{IU/mL}$ 'de %4.5, 12.90 $\mu\text{IU/mL}$ 'de %3.5, 37.40 $\mu\text{IU/mL}$ 'de %3.3, 99.30 $\mu\text{IU/mL}$ 'de %3.1 olarak saptandı.

1.2. 25OH vitamin D

Vitamin D düzeyi serumda yüksek performans likid kromatografisi (HPLC) metoduyla ticari kitlerle (Immuchrom GmbH, Heppenheim, Almanya) HPLC cihazında (Agilent 1100, Minneapolis, ABD) analiz edildi. Analiz esnasında UV detektör kullanıldı. Vitamin D analizinin intra-assay korelasyon katsayısı (CV) 56.5 nmol/l konsantrasyonda % 2.6, 104.8 nmol/l konsantrasyonda % 1.5 olarak saptandı. İnter-assay CV değerleri 54.1 nmol' de % 4.0, 105.4 nmol'de % 3.6 olarak saptandı.

1.3. PTH

Serum örneklerinde PTH düzeyi otoanalizörde (Beckman Coulter Unicel DXI 800, Brea, California, ABD) kemilüminesans immünoassay yöntemi ile analiz edildi. PTH için, insan EDTA plazma örneklerinde 12.1(1.3) pg/ml(pmol/L) konsantrasyonda çalışma dahilinde (%CV) 2.6, çalışma arasında (%CV) 5.8, 144(15.3) pg/ml(pmol/L) konsantrasyonda çalışma dahilinde (%CV) 1.6, çalışma arasında (%CV) 3.2, 1439 (152.5) pg/ml(pmol/L) konsantrasyonda çalışma dahilinde (%CV) 2.2, çalışma arasında (%CV) 2.8 olarak saptandı.

1.4. Diğer Parametreler

Serum ALP düzeyi otoanalizörde (Beckman Coulter AU2700, Brea, California, ABD) enzimatik yöntemle, albumin, kalsiyum, glukoz, fosfor, total protein, magnezyum düzeyleri end point kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler "SPSS 16.0" Windows yazılımı ile yapıldı. GDM'lu gebeler ve kontrol grubundaki bağımsız değişkenler ve laboratuvar parametreleri ortalama konsantrasyonlarındaki farklılıklar İndepent Sample T test ile incelendi. GDM ve kontrol grubundaki değişkenlerin oranları Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. 25OH vitamin D ile GDM ve insülin direnci arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ve Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olması durumu olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 100 GDM'lu (hasta grubu) ve 100 NGT'lı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 200 gebe dahil edildi. GDM ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin ortalamaları **Tablo 5**'te verildi. GDM'lu gebelerde kontrollere kıyasla vücut ağırlığı (VA) ve beden kitle indeksi (BKİ) istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (70.94±14.60 kg'a karşılık 66.55±14.84 kg, **p=0.036**; 27.88±5.85 kg/m²'ye karşılık 25.67±5.27 kg/m², **p=0.006**, sırasıyla).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin ortalamaları.

Parametreler	GDM n=100	NGT n=100	p*
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş (yıl)	30.26 ± 4.94	28.98 ± 4.73	0.063
Gestasyonel Yaş (hafta)	24.65 ± 5.11	25.07 ± 3.40	0.495
Parite	2.12 ± 0.94	2.18 ± 1.25	0.703
Boy (cm)	1.59 ± 0.05	1.60 ± 0.06	0.167
Vücut Ağırlığı (kg)	70.94 ± 14.60	66.55 ± 14.84	0.036
BKİ (kg / m ²)	27.88 ± 5.85	25.67 ± 5.27	0.006

* Independent Sample T Testi

GDM'lu ve NGT'lı gebeler GDM gelişme riskini arttırdığı bilinen faktörler açısından karşılaştırıldığında, birinci derece akrabalarda diyabet varlığı, makrozomik bebek doğurma, kötü obstetrik öykü ve obezite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı (**Tablo 6**) görüldü. Anormal glukoz tolerans öyküsü GDM grubunda daha fazla (%12'ye karşılık %2, **p=0.006**) saptandı. Yine çalışma grubunda 25 yaşın üzerindeki gebe sayısının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, 25 yaşın altında gebe sayısının kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu görüldü (%84'e karşılık %72; %16'ya karşılık %28, **p=0.041**, sırasıyla).

Tablo 6. GDM ve NGT grubu gebelerin GDM risk faktörleri açısından karşılaştırması.

GDM Risk Faktörleri		GDM	NGT	p*
		n = 100	n=100	
		%	%	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü	Yok	59	68	0.186
	Var	41	32	
Anormal glukoz tolerans öyküsü	Yok	88	98	0.006
	Var	12	2	
Makrozomik bebek doğurma öyküsü (> 4kg)	Yok	92	97	0.121
	Var	8	3	
Obezite BKİ (kg/m ²)	<30	73	81	0.179
	>30	27	19	
Maternal yaş	≤25	16	28	0.041
	>25	84	72	
Kötü obstetrik öykü	Yok	73	68	0.438
	Var	27	32	

* **Ki-Kare Testi**

GDM'lu ve NGT'lı gebeler güneşe maruziyet süreleri, giyim şekli ve güneş koruyucu krem kullanımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı görüldü (**Tablo 7 ve Tablo 8**).

Tablo 7. GDM'lu ve NGT'lı gebelerin güneşe maruziyet süreleri.

Güneşe Maruziyet Süresi	GDM n=100	NGT n=100	p*
dakika	%	%	0.327
< 30	44	33	
30-60	34	41	
60-120	14	13	
>120	8	13	

* **Ki-Kare Testi**

Tablo 8. GDM'lu ve NGT'lı gebelerde güneş koruyucu krem kullanım oranları ve giyim şekli.

Güneş Kremi Kullanımı	GDM n=100	NGT n=100	p*
	%	%	0.121
Yok	97	92	
Var	3	8	
Giyim Şekli	GDM n=100	NGT n=100	p*
	%	%	0.670
Kapalı	47	44	
Açık	53	56	

* **Ki-Kare Testi**

GDM'lu ve NGT'lı gebeler 25OH vitamin D çalışılmak üzere açlık serum örneklerinin alındığı mevsimler açısından karşılaştırıldığında (**Tablo 9**) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9. GDM'lu ve NGT'lı gebelerde kan alınma mevsimleri.

Mevsim	GDM n=100	NGT n=100	p*
	%	%	
Yaz	51	47	0.572
Kış	49	53	

***Ki-Kare Testi**

GDM'lu ve NGT'lı gebeler vitamin D içerikli ilaç kullanımları açısından karşılaştırıldığında (**Tablo10**) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10. GDM'lu ve NGT'lı gebelerde vitamin D içerikli ilaç kullanım oranları.

Vitamin D İçerikli İlaç Kullanımı	GDM n=100	NGT n=100	p*
	%	%	
Yok	86	75	0.050
Var	14	25	

* **Ki-Kare Testi**

Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri ortalaması **Tablo 11**'de verildi. GDM'lu gebelerde kontrollere kıyasla açlık glukoz değeri anlamlı yüksek (90.58 ± 24.04 mg/dl'ye karşılık 81.86 ± 14.55 mg/dl, $p=0.002$) saptandı.

Tablo 11. GDM'lu ve NGT'lı gebelerin laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri.

Parametreler	GDM n=100	NGT n=100	p*
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Açlık glukoz (mg/dl) (ND < 92 mg)	90.58 \pm 24.04	81.86 \pm 14.55	0.002
Açlık insülin (μ IU/ml) (ND: 1.9-23)	12.88 \pm 16.65	9.77 \pm 11.71	0.129
HOMA-IR (ND:<2.7)	3.49 \pm 6.53	2.27 \pm 3.94	0.113
PTH (pg/ml)(ND: 12-88)	28.01 \pm 12.61	33.08 \pm 22.07	0.057
ALP (U/L) (ND: 30-120)	69.01 \pm 46.77	80.52 \pm 51.90	0.102
Kalsiyum (mg/dl) (ND: 8.8-10.6)	8.30 \pm 0.56	8.25 \pm 0.47	0.441
Düzeltilmiş Kalsiyum	8.83 \pm 0.93	8.86 \pm 0.37	0.707
Magnezyum (mg/dl) (ND: 1.9-2.5)	1.65 \pm 0.14	1.68 \pm 0.13	0.086
Fosfor (mg/dl) (ND: 2.5-4.5)	3.27 \pm 0.49	3.15 \pm 0.40	0.073
Total protein (g/dl) (ND: 6.6-8.3)	6.39 \pm 0.52	6.30 \pm 0.46	0.230
Albümin (g/dl) (ND: 3.5-5.2)	3.24 \pm 0.27	3.21 \pm 0.24	0.468

*Independent Sample T Test

GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D düzeylerinin kategorilere göre prevalansları (**Tablo 12**) ve 25OH vitamin D ortalamaları (**Tablo 13**) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D düzeylerinin kategorilere göre prevalansları.

25OH vitamin D ng/ml	GDM n=100	NGT n=100	p*
	%	%	
≥30 (Normal)	41	35	0.505
20-29.99 (Vitamin D Yetersizliği)	23	21	
<20 (Vitamin D Eksikliği)	36	44	

* **Ki-Kare Testi**

Tablo 13. GDM'lu ve NGT'lı grupların 25OH vitamin D ortalamaları.

	GDM n=100	NGT n=100	P*
25OH vitamin D (ng/ml) (ND≥30)	Ortalama ± SD 31.33 ± 20.64	Ortalama ± SD 29.51 ± 22.66	0.553

***İndependent Sample T Test**

Vitamin D3 içerikli ilaç kullanan ve kullanmayan GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D ortalamaları açısından bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 14**).

Tablo 14. Vitamin D3 içerikli ilaç kullanan ve kullanmayan GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D ortalamaları.

Vitamin D3 İçeren İlaç Kullanımı		25OH vitamin D (ng/ml) (ND≥30)	p*
		Ortalama ± SD	
Var	GDM n=14	21.69 ±13.83	0.569
	NGT n=25	18.87 ± 15.15	
Yok	GDM n=86	32.90 ± 21.20	0.965
	NGT n=75	33.06 ± 23.70	

*Independent Sample T Test

Vitamin D içerikli (vitamin D3) ilaç kullanan ve kullanmayan GDM'lu ve NGT'lı grupların 25OH vitamin D düzeylerinin kategorilere göre yüzdeleri karşılaştırıldığında (**Tablo 15 ve Tablo 16**) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Vitamin D3 kullanmayan GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D düzeylerinin kategorilere göre prevalansları.

Vitamin D3 kullanmayanlarda 25OH vitamin D (ng/ml)	GDM n=86	NGT n=75	p*
	%	%	
≥30 (Normal)	44.2	42.7	0.893
20-29.99 (Vitamin D Yetersizliği)	23.3	21.3	
<20 (Vitamin D Eksikliği)	32.6	36.0	

*Ki-Kare Test

Tablo 16. Vitamin D3 kullanan GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D düzeylerinin kategorilere göre prevalansları.

Vitamin D3 kullananlarda 25OH vitamin D (ng/ml)	GDM n=14	NGT n=25	p*
	%	%	
≥30 (Normal)	21.4	12.0	0.707
20-29.99 (Vitamin D Yetersizliği)	21.4	20.0	
<20 (Vitamin D Eksikliği)	57.1	68.0	

***Ki-Kare Testi.**

Maternal yaş, obezite, vitamin D içerikli ilaç kullanımı açısından düzeltme yapıldığında 25OH vitamin D yetersizliği ve eksikliğin GDM gelişimi riskini (OR) istatistiksel anlamlı etkilemediği (**Tablo 17**) görüldü.

Tablo 17. 25OH vitamin D kategorilerine göre GDM Odds oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları (GA).

25OH vitamin D (ng/ml)	GDM Riski			
	OR (%95 GA) Düzeltilmiş*	p*	OR (%95 GA) Düzeltilmiş**	p**
≥30 (Normal)	1.00 (Referans)	0.337	1.00 (Referans)	0.604
20-29.99 (Vitamin D Yetersizliği)	1.620 (0.840-3.124)	0.150	1.393 (0.707-2.747)	0.338
<20 (Vitamin D Eksikliği)	1.421 (0.669-3.018)	0.361	1.311 (0.610-2.817)	0.488

Lojistik Regresyon Analizi

Maternal yaş ve obezite*

Maternal yaş, obezite ve vitamin D içerikli ilaç kullanımı**

GDM'lu gebelerde insülin direnci olanlarda (HOMA-IR>2.7) ve olmayanlarda (HOMA-IR<2.7) 25OH vitamin D ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı (**Tablo 18**) görüldü.

Tablo 18. GDM'lu ve NGT'lı gebelerde insülin direnci durumuna göre 25OH vitamin D ortalamaları.

	HOMA-IR	25OH vitamin D (ND≥30 ng/ml)	p
GDM	>2.7	33.67±18.36	0.551
	<2.7	30.67±21.31	

***Independent Sample T Test**

GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D ile insülin direnci arasındaki ilişki değerlendirildiğinde GDM'lu gebelerde 25OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasındaki korelasyon katsayısının (Pearson $r=-0.17$) istatistiksel anlamlı olmadığı (**Tablo 19**) görüldü.

Tablo 19. GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D'nin HOMA-IR ile ilişkisi.

GDM n=100	HOMA-IR X 25(OH) vitamin D	Pearson $r=-0.17$	$p^*=0.866$
--------------	----------------------------	-------------------	-------------

*** Pearson Correlation Testi**

V. TARTIŞMA

Vitamin D eksikliği genel popülasyonda oldukça yaygındır ve gebe popülasyondaki yaygınlığı ise uzun süredir bilinmektedir. Prekonsepsiyonel dönemden başlamak üzere, gebelik, perinatal dönem, çocukluk ve yetişkinlik döneminde pek çok olumsuz sağlık sonucu ile ilişkilendirilmiştir (36, 55). Ayrıca yeterli vitamin D düzeyinin normal glukoz homeostazisinin sürdürülmesindeki rolü ile ilgili olarak artan sayıda kanıt mevcuttur. Literatürde gestasyonel diyabetli hastalarda vitamin D eksikliğinin etkisini değerlendiren çalışmaların çelişkili sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Bu çelişkiler göz önünde tutularak bu vaka kontrol çalışmasında, gestasyonel diyabetli hastalarda 25OH vitamin D durumunun belirlenmesi, 25OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma popülasyonunun (n=200), %38'inde vitamin D düzeyi yeterli bulunurken, vitamin D yetersizliği %22, vitamin D eksikliği ise %40 oranında saptandı. GDM tanısı alan hastalar (n=100) ve normoglisemik kontrol grubunda (n=100) ortalama vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği oranları benzer bulundu (31.33 ± 20.64 ng/ml'ye karşılık 29.51 ± 22.66 ng/ml, $p=0.553$; %36'ya karşılık %44, $p=0.505$, sırasıyla). GDM gelişimi ve serum 25OH vitamin D düzeylerini etkileyebileceği düşünülen maternal yaş, obezite ve vitamin D içerikli ilaç kullanımı açısından düzeltme yapıldıktan sonra vitamin D eksikliği olan gebelerde GDM riskinin 1,31 kat arttığı fakat bu risk artışının istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (%95 GA, 0.610-2.817, $p=0.488$).

Literatür gebelerde vitamin D eksikliğinin gestasyonel diyabetle ilişkisini gösteren veriler açısından gözden geçirildiğinde, Maghbooli ve arkadaşları (3) tarafından 24-28. gebelik haftalarında gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada ağır vitamin D eksikliği (<12.5 nmol/L= 5 ng/ml) oranı GDM grubunda (n=52) kontrol grubundan (n=527) istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (%44.2'ye karşılık %23.5, $p=0.01$, sırasıyla).

Ayrıca 25OH vitamin D ortalamalarının GDM grubunda, kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük olduğuda gösterilmiştir (16.49 ± 10.44 nmol/L'ye karşılık 22.97 ± 18.25 nmol/L, $p=0.009$). Zhang ve arkadaşları (5) tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında da benzer şekilde vitamin D eksikliğinin (<20 ng/ml) GDM grubunda ($n=57$) kontrol grubundan ($n=114$) daha fazla olduğu, ortalama maternal plazma 25OH vitamin D konsantrasyonunun GDM grubunda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (%33'e karşılık %14, $p<0.001$; 24.2 ± 8.5 ng/ml'ye karşılık 30.1 ± 9.7 ng/ml, $p<0.001$, sırasıyla). Soheilykhah ve arkadaşları (51) tarafından yapılan bir başka vaka kontrol çalışmasında 25OH vitamin D konsantrasyonunun <20 ng/ml olması olarak tanımlanan vitamin D eksikliği GDM grubunda ($n=54$) kontrol grubundan ($n=111$) istatistiksel anlamlı yüksek oranda bulunmuş, GDM'lu kadınlarda vitamin D eksikliği riskinin 2.02 kat artmış olduğu gösterilmiştir (%83.3'e karşılık %71.2, $p=0.007$; %95 GA, 0.88-4.6). Clifton-Bligh ve arkadaşları (52) tarafından yapılan kesitsel çalışmada ($n=244$) da, 25OH vitamin D düzeyi açısından GDM'lu ($n=81$) ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. 25OH vitamin D konsantrasyonu <50 nmol/L ($=20$ ng/ml) olan kadınlarda GDM riskinin 1.92 kat arttığı fakat bu risk artışının istatistiksel anlamlı olmadığı gösterilmiştir (48.6 ± 24.9 nmol/L'ye karşılık, 55.3 ± 23.3 nmol/L, $p=0.04$; %95 GA, 0.89-4.17).

Literatürde vitamin D eksikliğini GDM riski ile ilişkilendirmeyen çalışmalarda mevcuttur. Baker ve arkadaşları (53) tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında birinci trimesterde (11. ve 14. gebelik haftaları) vitamin D eksikliği ve GDM ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada birinci trimester maternal 25OH vitamin D eksikliği (<50 nmol/L= 20 ng/ml) oranları GDM grubunda ($n=60$) ve sağlıklı kontrollerde ($n=120$) benzer şekilde düşük bulunmuştur (%8.3'e karşılık %6, $p=0.95$). Yine bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi vitamin D eksikliği olan gebelerde maternal yaş, beden kitle indeksi gibi karıştırıcı faktörler açısından düzeltme yapıldığında GDM riskinin 0.78 kat arttığı, fakat bu risk artışının istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür (%95 GA, 0.22-2.78, $p=0.71$).

Makgoba ve arkadaşları (54) tarafından GDM gelişimi ve birinci trimester 25OH vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir başka vaka kontrol çalışmasında vitamin D eksikliği (<50 nmol/L=20 mg/ml) açısından GDM grubunda (n=90) ve normoglisemik kontrol grubunda (n=158) istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (%37.8'e karşılık %43, p=0.502). Makgoba ve arkadaşlarının çalışmasındaki vitamin D eksikliği oranlarının bizim çalışmamızdaki oranlara benzediği görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde GDM ve normoglisemik kontrol grubu arasında maternal ve gestasyonel yaş açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı, BKİ ve anormal glukoz tolerans öyküsünün GDM grubunda istatistiksel anlamlı (p<0.001) fazla olduğu görülmüştür. Farrant ve arkadaşları (4) tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada (n=559) da GDM grubu (n=34) ile NGT grubunda (n=525) 25OH vitamin D düzeyleri benzer bulunmuş (ortalama 38.8 nmol/L'ye karşılık 37.8 nmol/L, p=0.8) ve vitamin D eksikliği (<50 nmol/L=20 ng/ml) prevalansının %66 olduğu gösterilmiştir.

Gebelerde %7.2'den (53) %78.4'e kadar değişen (51) oranlarda vitamin D eksikliği bildirildiği görülmüştür. Bu farklılıkların çalışmanın yapıldığı etnik grup, giyim şekli, fiziksel aktivite durumu, BKİ, sosyoekonomik durum gibi serum 25OH vitamin D düzeyini etkileyebilen pek çok faktörden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamıza dahil edilen popülasyonun yaşadığı Manisa ilinde Hekimsoy ve arkadaşları (55) tarafından yapılan kesitsel çalışmada (n=391) vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) prevalansı %74.9 olarak bildirilmiştir. Vitamin D eksikliğinin GDM riski ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların tümünde metodolojik farklılıklar olduğu görülmektedir. 25OH vitamin D düzeyi için kan örneklerinin çoğunlukla 3.trimesterde olmakla birlikte 1. ve 2. trimesterde de alındığı görülmüştür. Serum 25OH vitamin D düzeyinin belirlenmesinde farklı ölçüm metodları kullanılmış ve eksikliği tanımlayan kategorilerin farklı olduğu görülmüştür.

GDM tanısı için kullanılan diagnostik eşik değerler de homojen değildir. Poel ve arkadaşları (56) tarafından yapılan meta-analizde farklı çalışmalarda 5 farklı tanı kriterinin kullanılmış (ADA, WHO, NDDG, Carpenter ve Causton ile Avusturalya toplumunda gebelikte diyabet kriterleri) olduğu görülmüştür.

Vitamin D durumunu en iyi yansıtan 25OH vitamin D seviyesinin referans aralığı konusunda normal popülasyonda ve gebelerde uluslar arası bir konsensus mevcut değildir. Normal popülasyonda vitamin D düzeyinin normal değerleri konusunda standart tanımlama PTH seviyesinde artışa yol açmayacak 25OH D seviyesi olarak yapılmıştır (57). Gebelik esnasında vitamin D seviyesinin ölçümü ve eksiklik saptanırsa vitamin D replasmanının etkinliğini değerlendiren yeterli veri de mevcut değildir. Gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınların günde en az 600 IU vitamin D gereksinimi olduğu ve 25OH vitamin D düzeyi <20 ng/ml olan vakalarda 1000-2000 IU/gün vitamin D replasmanı yapılması ACOG tarafından önerilmektedir (58,35).

Vitamin D eksikliği ve GDM riski arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin pankreas β hücrelerinde bulunan VDR'ne bağlanması, düşük serum 25OH vitamin D düzeyinin β hücre fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi ve insülin duyarlılığını azaltmasıdır. İkinci mekanizma, vitamin D'nin ekstraselüler kalsiyumu regüle etmesi ve 25OH vitamin D eksikliğinin insülin aracılı intraselüler süreçler ve glukoz regülasyonu için gerekli olan yetersiz intraselüler sitozolik kalsiyuma yol açmasıdır. Üçüncü mekanizma ise, vitamin D eksikliği ve gestasyonel diyabet riski arasında obezite gibi ortak ve yaygın risk faktörleri nedeni ile indirekt bir ilişkinin varlığıdır (3, 59, 60).

Biz bu çalışmada GDM'lu hastalarda 25OH vitamin D düzeyinin insülin direnci ile ilişkisini de inceledik. HOMA-IR>2.7 olması insülin direnci olarak kabul edildiğinde GDM'lu gebelerde insülin direnci olanlarda ve olmayanlarda 25OH vitamin D ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (33.67±18.36 ng/ml'ye karşılık 30.67±21.31 ng/ml, p=0.551). Korelasyon analizi yapıldığında GDM'lu gebelerde 25OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasında negatif ilişki saptandı. Ancak bu istatistiksel anlamlı değildi (r=-0.17, p=0.866).

Maghbooli ve arkadaşları (3) tarafından yapılan gebelikte vitamin D eksikliğinin insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, GDM grubunda insülin direnci ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek saptanmış (HOMA-IR 5.68 ± 6.62 'e karşılık 2.45 ± 1.78 $p=0.0001$) ve 25OH vitamin D eksikliği (<25 nmol/L= 10 ng/ml) olanlarda ağır insülin direnci (HOMA-IR ≥ 3) prevalansı, 25OH vitamin D düzeyi normal (>34.9 nmol/L= 13.96 ng/ml) olanlardan daha fazla (% 43.3 'e karşılık % 30.5 $p=0.03$) bulunmuştur. Benzer şekilde Clifton-Bligh ve arkadaşları (52) tarafından yapılan çalışmada da maternal vitamin D konsantrasyonu ile açlık glukozu, insülini ve HOMA-IR arasında ters bir ilişkinin varlığını destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır. Aksine HAPO alışma grubu (59) tarafından 399 katılımcıda maternal 25OH vitamin D düzeyi ile β hücre fonksiyonu arasında bir ilişkinin olduğu fakat insülin direnci ile ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Daha öncede belirtildiği gibi GDM anne ve fetusta morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen pek çok komplikasyona neden olabilmektedir. Doğumdan sonra maternal diyabet kalıcı olabileceği gibi GDM'lu annelerin sonraki yaşamlarında tip 2 diyabet riski daha yüksektir. Böylece gebelerde vitamin D eksikliğinin glukoz intoleransı riskini arttıran bir faktör olup olmadığının aydınlatılması, fetal/maternal morbiditenin ve mortalitenin yanı sıra řu anda epidemi boyutuna ulaşmış tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesi açısından da önemlidir. Bizim çalışmamız ve literatürde bu konuda yapılan çalışmaların tümü göz önünde tutulduğunda bu ilişkinin aydınlatılmasına yönelik vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde, etnik farklılıklar ve karıştırıcı faktörlerin etkisinde göz önünde tutularak, daha fazla sayıda katılımcının olduğu, daha geniş prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmüştür.

VI. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 200 gebenin gestasyonel diyabet taraması 75 gram glukozlu iki saatlik OGTT ile yapılmış ve gebeler 100 GDM'lu ve 100 NGT'lı olarak gruplandırılmıştır.
2. Serum 25OH vitamin D kategorileri; yeterli vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml, vitamin D yetersizliği 20-29.99 ng/ml, vitamin D eksikliği < 20 ng/ml olarak belirlenmiştir.
3. Yeterli vitamin D düzeyi, vitamin D yetersizliği ve eksikliği açısından GDM ve NGT gruplarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (%41'e karşılık %35, %23'e karşılık %21 ve %36'ya karşılık %44, $p=0.505$, sırasıyla).
4. 25OH vitamin D ortalamaları açısından GDM'lu gebeler ve NGT'lı gebelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (31.33 ± 20.64 ng/ml'ye karşılık 29.51 ± 22.66 ng/ml, $p=0.553$, sırasıyla).
5. Maternal yaş, obezite, vitamin D içerikli ilaç kullanımı açısından düzeltme yapıldığında vitamin D yetersizliği ve eksikliğinin GDM gelişimi riskini istatistiksel anlamlı etkilemediği görülmüştür (OR 1.62, %95 GA, 0.840-3.124, $p=0.150$ ve OR 1.42, %95 GA, 0.669-3.018, $p=0.36$, sırasıyla).
6. GDM'lu gebelerde insülin direnci olanlarda (HOMA-IR >2.7) ve olmayanlarda (HOMA-IR <2.7) 25OH vitamin D ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (33.67 ± 18.36 ng/ml'ye karşılık 30.67 ± 21.31 ng/ml, $p=0.051$, sırasıyla).
7. GDM'lu gebelerde 25OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasındaki korelasyon katsayısının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (pearson $r=-0.17$, $p=0.866$).

VII. ÖZET

GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA 25OH VİTAMİN D DÜZEYİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında gelişen β hücre disfonksiyonu ve insülin direnci olarak tanımlanır. GDM öyküsü olan kadınlar, ileriki yaşamlarında artmış tip 2 diyabet gelişimi riskine sahiptir. Literatürde, gebelerin vitamin D eksikliğine daha yatkın olduğu ve vitamin D eksikliği ile insülin direnci arasında bir ilişkinin varlığını gösteren çelişkili veriler mevcuttur. Bu çalışma ile amacımız gestasyonel diyabet tanısı alan hastalarda, 25OH vitamin D düzeyini ölçerek D vitamini durumunu belirlemek ve 25OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 100 GDM'lu ve 100 NGT'lı olmak üzere toplam 200 gebe dahil edildi. Gebelerin rutin gestasyonel diyabet taraması 75 gram glukozlu iki saatlik OGTT ile yapıldı ve GDM tanısı IADPSG önerilerine göre konuldu. Gebelerin açlık serum örneklerinden glukoz, insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, total protein, albümin, ALP, 25OH vitamin D ve PTH düzeyleri çalışıldı. HOMA-IR metodu ile insülin direnci hesaplandı. 25OH vitamin D düzeyi, daha önce yayınlanmış olan kriterlere göre kategorize edildi: yeterli vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml, vitamin D yetersizliği 20-29.99 ng/ml, vitamin D eksikliği < 20 ng/ml.

Bulgular: GDM'lu ve NGT'lı gebelerde 25OH vitamin D ortalamaları benzer bulundu (31.33 ± 20.64 ng/ml'ye karşılık 29.51 ± 22.66 ng/ml, $p=0.553$). Vitamin D eksikliği oranları açısından GDM ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (%36'ya karşılık %44, $p=0.505$). Vitamin D eksikliğinin GDM gelişimi riskini istatistiksel anlamlı etkilemediği ($p=0.361$), vitamin D ortalamalarının insülin direnci olan ($HOMA-IR > 2.7$) ve olmayan ($HOMA-IR < 2.7$) GDM'lu gebelerde benzer olduğu görüldü (33.67 ± 18.36 ng/ml'ye karşılık 30.67 ± 21.31 , $p=0.551$).

Sonuç: GDM'lu gebelerde vitamin D eksikliği oranları kontrol grubuna benzer bulundu. Vitamin D eksikliğinin GDM gelişimi riskini istatistiksel anlamlı etkilemediği ve GDM'lu gebelerde 25OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet, vitamin D durumu, insülin direnci

VIII. ABSTRACT

25 OH VITAMIN D LEVEL AND ITS ASSOCIATION WITH INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES

Aim: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as β cell dysfunction and insulin resistance with first onset during pregnancy. Women having a history of GDM are at increased risk of developing type 2 diabetes in later life. In the literature, there are contradictory data stating that pregnant women are more prone to vitamin D deficiency and that there is a relation between vitamin D deficiency and insulin resistance in pregnant women. In the present study, our aim was to determine the status of vitamin D by measuring 25OH vitamin D level and to evaluate the relation between 25OH vitamin D level and insulin resistance in patients diagnosed with gestational diabetes.

Materials and Methods: A total of 200 pregnant women (100 having GDM and 100 having NGT) were included in the study. Routine gestational diabetes screenings were carried out by 75 gram 2 hour OGTT and GDM diagnosis was made based on the IADPSG criteria. Fasting serum samples were collected and glucose, insulin, calcium, phosphorus, magnesium, total protein, albumin, ALP, 25OH vitamin D and PTH levels were determined. Insulin resistance was calculated using HOMA-IR method. 25OH vitamin D level was categorized based on previously published criteria: sufficient vitamin D level defined as ≥ 30 ng/ml, vitamin D insufficiency defined as 20-29.99 ng/ml and vitamin D deficiency defined as < 20 ng/ml.

Results: 25OH vitamin D averages were found to be similar in pregnant women with GDM and NGT (31.33 ± 20.64 ng/ml vs. 29.51 ± 22.66 ng/ml, $p=0.553$). In terms of frequency of vitamin D deficiency, there was no statistically significant difference between GDM group and the controls (%36 vs. %44, $p=0.505$). It was observed that vitamin D deficiency did not have a statistically significant effect on the risk of developing GDM ($p=0.361$) and that vitamin D averages were similar in diabetic pregnant women having insulin resistance (HOMA-IR >2.7) and having no insulin resistance (HOMA-IR <2.7) (33.67 ± 18.36 ng/ml vs. 30.67 ± 21.31 ng/ml, $p=0.551$).

Conclusion: Frequency vitamin D deficiency ratios were similar in pregnant women with GDM and the controls. It was shown that the effect of vitamin D deficiency on the risk of developing GDM was not statistically significant and that there was no statistically significant relation between 25OH vitamin D level and insulin resistance in pregnant women having GDM.

Keywords: Gestational diabetes, vitamin D status, insulin resistance.

IX. KAYNAKLAR

1. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):419-446.
2. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009;102(6):876-881.
3. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(1):27-32.
4. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, Osmond C, Veena SR, Fall CH. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(5):646-652.
5. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3(11):e3753.
6. Hadar E, Hod M. Establishing consensus criteria for the diagnosis of diabetes in pregnancy following the HAPO study. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:88-93.
7. Florence MB, Allison BG. *Diabetes and Pregnancy*. Ed. Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed. Boston, 2005:1035-1047.
8. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):S5-S20.
9. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar?. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 2):S180-S187.

10. Azal Ö. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):6-13.
11. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(4):259-270.
12. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, Creatsas G. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(1):17-21.
13. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, Yoshimura Y, Itoh H. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010;57(11):973-980.
14. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011;54(3):480-486.
15. Karagiannis T, Bekiari E, Manolopoulos K, Paletas K, Tsapas A. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. *Hippokratia* 2010;14(3):151-154.
16. Baş F, Günöz H. *Pediatric Endocrinolojide Kullanılan Kaynak Veriler*. Ed. Günöz H. Öcal G. Yordam N. Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji ve Onkoloji Derneği Yayınları* 2003:747-807.
17. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 1):S11-S61.
19. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, Davidson JA, Einhorn D, Ganda O, Garber AJ, Hirsch IB, Horton ES, Ismail-Beigi F, Jellinger PS, Jones KL, Jovanovič L, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Orzeck EA, Vinik AI, Wyne KL. AACE Task

Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17 (Suppl 2):1-53.

20. Sönmez A, Kutlu M. Current recommendations for gestational diabetes screening. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):1-5.

21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Gurubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2011:15-24.

22. Brown FM, Goldfine AB, Diabetes and Pregnancy. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Ed. Kahn R, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. 14 ed. Lippincott Williams &Wilkins 2008:1035-1047.

23. Canbaz B, Dinççağ N. Perinatal outcomes, fetal and maternal complications, delivery. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):31-40.

24. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and health in the 21st century: an Update". *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):483S-490S.

25. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):500S-506S.

26. Agus ZS. Metabolism of vitamin D. *Up To Date* 2012.

27. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91(2):115-124.

28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3.

29. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):26-34.

30. Bovillon R. Vitamin D and extraskeletal health. *Up To Date* 2012.

31. Camcioğlu Y. İmmün Sistem Giriş. Ed. Deniz G, Camcioğlu Y. *Temel İmmünoloji*. İstanbul Medikal Yayıncılık 2007:1-20.

32. Bollos ZK. T helper subset: differentiation and role in diseases. Up To Date 2012.
33. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-2585.
34. Chakraborti CK. Vitamin D as a promising anticancer agent. *Indian J Pharmacol* 2011;43(2):113-120.
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-1930.
36. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients* 2010;2(3):389-407.
37. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (Suppl 6):1740S-1747S.
38. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D deficiency in pregnancy and lactation and health consequences. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009;7:42-51.
39. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):853-859.
40. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-795.
41. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM, Cooper C; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(1):68-77.
42. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-3522.

43. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008;24(3):279-285.
44. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820-825.
45. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):425-429.
46. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51(5):1367-1374.
47. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-2029.
48. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009:7-14.
49. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Gurubu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012:19-22.
50. Holick MF. Vit D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
51. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010;25(5):524-527.
52. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25(6):678-684.
53. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):164-168.
54. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaidis K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(5):1091-1093.

55. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
56. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23(5):465-469.
57. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Rao DS, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mosekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):340-350.
58. Perez-Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M, Fernandez MD, Ramos A, Bordiu E, Del Valle L, Rubio MA, Bedia AR, Montañez C, Calle-Pascual AL. Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract* 2012:1-18.
59. McLeod DS, Warner JV, Henman M, Cowley D, Gibbons K, McIntyre HD; HAPO Study Cooperative Research Group. Associations of serum vitamin D concentrations with obstetric glucose metabolism in a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Diabet Med* 2012;29(8):e199-e204.
60. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012;29(7):e25-e32.

