

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte saptanan anne ve bebekte çeşitli sorunlara yol açabilen anormal glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1). Günümüzde, GDM olan kadınlarda kronik insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğunun olduğu, bunun gebelik gibi diyabetojenik bir durum ile birlikte ortaya çıktığı düşünülmektedir (2, 3). GDM olan gebelerde insülin direnci ve sekresyon bozukluğundan ileri yaş, obezite ve ailede diyabet öyküsü sorumlu tutulabilir. İnsülin sekresyonunda bozulma ve insülin direncinden D vitamini düşüklüğünde suçlanabilir (4). D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen birçok organ ve dokuda reseptörleriyle kalsiyum dengesini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettiren aynı zamanda pro-apoptotik, antienflamatuar ve immün-modulatuar özelliklere sahip olduğu bildirilen en eski hormonlardan birisidir.

Vitamin D eksikliği, insülin sekresyonunda bozulmaya ve glukoz intoleransına neden olur. İnsülin sekresyonunda bozulma, primer olarak vitamin D eksikliğinin beta hücresi üzerine direkt etkisinden kaynaklanabilir (4). Vitamin D eksikliği, ayrıca gıda alım uygunsuzluğu ve hipokalsemi gibi nedenlerle de bu bozukluğa neden olabilir. Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM gelişiminde rolü gösterildiği gibi bazı yapılan çalışmalarda GDM'un D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (5).

GDM ve düşük D vitamini düzeyleri anne ve fetüs sağlığı açısından önemli olmakla birlikte ileride görülecek komplikasyonlar açısından önem arz etmektedir. Yapacağımız çalışmayla düşük D vitamini düzeylerinin GDM gelişimiyle ilişkili bulunması anneye verilecek tedavilerin biçimlendirilmesi, gebelik sonrasında anne ve bebek sağlığında oluşturacağı komplikasyonların engellenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada amacımız düşük D Vitamini düzeyi ile gestasyonel diyabet gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tanı ve İnsidans

GDM; derecesi ne olursa olsun, gebelik sırasında başlayan veya ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan karbonhidrat intoleransıdır (6). Bu tanımlama konsepsiyon öncesinde de var olan ancak gebelikte ilk muayeneye kadar bilinmeyen diyabet olasılığını dışlamaz. Ayrıca gebelik sırasında glisemik kontrol için diyet ya da insülin kullanılması veya karbonhidrat metabolizması bozukluğunun doğumdan sonra da devam etmesi bu tanımlamada yer almaz. Gestasyonel diyabet tanısı gerek olası kötü sonuçların riski altındaki bebekleri, gerekse sonradan gelişebilecek diyabet riski altındaki kadınları belirlemek için önemlidir. Gestasyonel diyabetle ilişkili kötü olayların yayınlanması 1882'ye kadar uzanır; Duncan (7), 15 kadında 19 gebeliğin 13'ünün fetal ölümlerle sonlandığını ve 9 vakanın doğumdan sonraki birinci yılda öldüğünü yayınlamıştır. Fetal ölümlere ek olarak; gestasyonel yaşa göre büyük bebek makrozomi; annede laserasyon ve yenidoğanda omuz distosisi gibi doğum travmaları, sezaryen gerekliliğinin artması ve hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve kalsiyum dengesi bozuklukları gestasyonel diyabetle ilgili olan diğer komplikasyonlardır. Bu durumun doğru tanı ve tedavisi perinatal sonuçları olumlu yönde değiştirir. Ancak anne için daha sonra diyabet gelişme riski artmıştır.

GDM sıklığı hem toplum çalışmalarına hem de kullanılan tanı ölçütlerine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle prevalansı %1-14 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Tip 2 diyabetin sık olduğu toplumlarda gestasyonel diyabet prevalansı da daha yüksek olma eğilimindedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) toplumunun genelinde prevalansı ortalama %4 (8) iken İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda yaklaşık %2 (9) olup daha düşüktür.

Tablo 1. Gestasyonel diyabet için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• Anne yaşının <math>\geq 25</math> olması</li><li>• Yüksek riskli etnik gruptan olmak (Amerika yerlileri/Afrikan amerikan, Latin, Pasifik, Arap gibi)</li><li>• Kilolu (VKİ <math>&gt;28</math> kg/m<sup>2</sup>) olmak veya gebelik öncesinde <math>&gt;80</math> kg olmak*</li><li>• Birinci derece akrabası DM olanlar</li><li>• Özgeçmişte iri bebek, polihidramniyoz, GDM öyküsü olması</li><li>• Glukozüri</li><li>• Sebebi belli olmayan ölü doğum öyküsü</li><li>• Polikistik over sendromu</li></ul>
--

\*VKİ değeri etnik gruplara göre farklılık gösterebilir

### 2.1.2. Patogenez

Tüm gebe kadınlarda çeşitli derecelerde glukoz metabolizması bozukluğu olur (10). Ancak bunların sadece küçük bir kısmında gestasyonel diyabet gelişir. Gebelik sırasında Tip 1 diyabet gelişebilse de bu çok nadir bir durumdur. Tip 1 diyabet gelişme riski yüksek olan toplumlarda, gestasyonel diyabet Tip 1 diyabet gelişimi riskini işaret edebilir (11). Çoğu çalışmada Tip 1 diyabet için risk faktörü olduğu gösterilen insan lökosit antijenleri HLA-DR2, DR3 ve DR4 hem sağlıklı gebelerde hem de gestasyonel diyabetliklerde benzer orandadır. Otoimmün beta hücre hasarı göstergeleri ise gestasyonel diyabetik kadınlarda düşük bulunmuştur. Aslında gestasyonel diyabetik olguların büyük çoğunluğunun patogenezi Tip 2 diyabete benzer.

Açlık plazma insülin düzeyleri gebelik sırasında giderek yükselir ve 3. trimesterde gebelik öncesi döneme göre iki katına çıkabilir. Gestasyonel diyabetlilerde açlık insülin düzeyleri düşük değildir ancak birinci faz insülin cevabı ve glisemik bir uyarıya verilen insülin cevabı normal glikoz toleransı olan kadınlara göre düşüktür (12-13). Gestasyonel diyabetli kadınlarda oral glukoz tolerans testinden sonra pik plazma insülin düzeylerine ulaşmak normal glukoz toleransı olan

kadınlardan daha geç olur. Bu bozukluğun altında insülin direncine ek olarak beta hücreleri insülin sekresyonunu defektinin de olduğunu kanıtlar şeklinde gestasyonel diyabetik gebeliklerde yüksek proinsülin düzeyleri erken dönemde görülürken (14), doğum sonrasında da sebat edebilir (15).

### **2.1.3. Tarama ve Tanı**

Gebelik sırasında karbonhidrat intoleransının tanı ve tedavisinin önemi kanıtlanmış olsa da, gebe kadınların taranması ve tanı ölçütleri üzerinde yaygın tartışmalar vardır. O'Sullivan ve Mahan 752 gebeyi 100-g 3- saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile değerlendirmiş, her saat için ortalama eşik değerlerinin 2 SD üzerini gelecekte diyabet riski taşıyan kadınlar olarak belirlemişlerdir. İkinci bir grup olarak da 1013 kadına gebelikleri esnasında test yapmış ve doğumdan sonra 5-10 yıl takip etmişlerdir. Bu ikinci grupta 2 glukoz değeri yüksek kadınların %22'sinde 7-8 yıl içinde diyabet geliştiği görülmüştür (16). Takip eden yıllarda O'Sullivan ve Mahan kriterleri gestasyonel diyabet tanısında geniş oranda kabul görmüştür. Bu çalışmalarda venöz tam kan örnekleri kullanılmıştır. Bu nedenle çoğu laboratuvar venöz plazma örneklerini kullanmaya başlayınca, 1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetic Data Group, NDDG) değerlerin %15 yukarı çekilmesini önermiştir (17). Bunu takiben hem glukoz ölçümünde daha önce kullanılan Somogyi-Nelson analizinin yerini yeni enzimatik analizlerin alması, hem de venöz tam kandan venöz plazma örneklerine geçilmesi nedeniyle Carpenter ve Coustan (18) 1982'de tanı kriterlerini yeniden değerlendirmiştir. Tüm bu kriterlerin O'Sullivan ve Mahan'ın orijinal çalışmasından köken aldığı ve annenin gelecekteki olası gebelik diyabet riskini öngörmek için gerekli olduğu, ancak gebelik sırasında maternal ve fetal riski belirlemede özgün olmadığı unutulmamalıdır.

Dünyanın büyük bir kısmında gestasyonel diyabet tanısını koymak için Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nün gebelik dışındaki diyabetin tanısında kullanılan kriterleri (18) kullanmakta ve 75-g 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılmaktadır. WHO'nun kriterleri yukarıda tartışılardan daha esnektir. Gestasyonel diyabetli kadınlar belirlemek için diğer kriterlerin yerine WHO'nun bozulmuş glukoz toleransı kriterleri kullanıldığında, gebeliklerin büyük bir kısmına anormal tanısı konulur.

WHO kriterleri özellikle gebelikte kullanılmak üzere geliştirilmediği gibi eşik değerler maternal ve fetal komplikasyonları tespit etmek için belirlenmiştir.

Gerek 75-g 2-saatlik, gerekse 100-g 3-saatlik oral glukoz tolerans testlerinde; açlık (8-14 saatlik) ve glukoz yükselmesinden sonraki 1.ve 2. saat kan şekeri, 100 g-3saat testinde ayrıca 3.saat glukoz değerine bakılır. Carpenter ve Coustan kriterleri esas alındığında açlık plazma glukoz değeri 95 mg/dl veya altında (5.3 mmol/L); 1.saat 180 mg/dL veya altında (10 mmol/L); ve 100-g'ın 3.saati 140 mg/dL veya altında (8 mmol/L) ve 100-g'ın 3. Saati 140 mg/dL veya altında (7 mmol/L) olmalıdır. NDDG kriterleri esas alındığında ise açlık plazma glukoz değeri 105 mg/dL veya altında (5.8 mmol/L), 1.saat 190 mg/dL veya altında (10.6mmol/L); 2. saatt 165mg/dL veya altında (9.2 mmol/L) ve 3. Saat 145 mg/dL veya altında (8.0 mmol/L) olmalıdır. Her iki testte de pozitif demek için, iki veya daha fazla venöz plazma değeri yüksek olmalıdır. (Tablo 2)

Tablo 2. Gestasyonel Diabetes Mellitus tanı kriterleri. ADA: American Diabetes Association; WHO: World Health Organisation; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

	*ADA 1997 VE ADA 2004-2010 100gr OGTT		ADA1997-ADA 2004 75gr OGTT		WHO 1999 75GR OGTT		IADPSG 2010 ADA-2012-2013 75 gr OGTT		
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	
Açlık	95	5,3	95	5,3	126	7	92	5.1	
1.saat	180	10	180	10	140	7.8	180	10	
2.saat	155	8.6	155	8.6			153	8.5	
3.saat	140	7.8							
Tanı için 2 ve üzerinde değer			Tanı için 2 ve üzerinde değer			Tanı için en az 1 değer eşik değere eşit ve üzerinde olması			Tanı için en az 1 değer eşik değere eşit ve üzerinde olması

\*Amerikan Diyabet Birliği(ADA) Carpenter ve Coustan kriterlerini önermektedir.

Glukoz tolerans testi üç veya dört glukoz örneği gerektirdiği için masraflı olmanın yanı sıra hastanın testten önce bütün gece aç kalması ve birkaç saat sürmesi nedeniyle de uygulaması zor bir testtir. Gebeliğin 24-28. haftalarında, günün herhangi bir saatinde son öğün zamanına bakılmaksızın, 50-g glukoz yüklemesinin (glukoz yükleme testi ) ardından 1.saat plazma ve serum glukoz düzeylerini belirlemek, oldukça kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan bir tarama yöntemidir. 140 mg/dL veya üzerindeki (7.8 mmol/L) değerler gestasyonel diyabet kadınların %80'ine tanı koydurur. 130 mg/dL veya üzerinde (7.2 mmol/L) duyarlılığı %90'a çıkar . Testin duyarlılığının yüksek olması nedeniyle normal değerler tespit edilen kadınlarda daha ileri testlere gereksinim yoktur. Ancak testin 140 için %78 ve 130 için %87 gibi oranlarda özgüllüğün düşük olması, yüksek değerler görülen kadınlarda tanı amaçlı glikoz tolerans testi yapılması gerekliliğini doğurur (19).

Her ne kadar gestasyonel diyabet için tüm kadınların taranması önerilse de, bazı faktörlerin varlığı gebeliğin bu komplikasyonu için düşük risk teşkil eder. Bu faktörler; yaşı 25'ten küçük olması, normal vücut ağırlığı, birinci dereceden akrabalarda diyabetin olmaması, anormal glukoz metabolizması öyküsü veya kötü bir obstetrik öyküsünün olmaması ve diyabet prevalansının yüksek olduğu herhangi bir ırk veya etnik gruba ait olmamaktır. Risk değerlendirmesi ilk prenatal muayenede yapılmalıdır. Eğer kadın bütün bu özelliklere sahipse gebelik sırasında karbonhidrat intoleransına bakmak hekimin tercihinin bırakılabilir (20). Çok sayıda risk faktörü olan kadınlar, yüksek risk altında olacakları için olabildiğince erken tarama testlerine tabi tutulmalıdırlar. Eğer bunların glukoz toleransı erken gebelikte normal ise test 24-28. haftalar arasında tekrar edilmelidir. Bu zamanlama orta derecede risk altındaki kadınlar için önerilmektedir.

GDM tanı kriterlerinin hastaya bağlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Annenin karbonhidrat toleransı ile makrozomi, yenidoğanın özel bakım ihtiyacı ve sezaryen arasında doğrusal bir ilişki olabileceği gibi; risklerde değişiklik yaratabilecek herhangi bir eşik değer gösterilmediği eğrisel bir bağlantı da olabilir (21-22). Böyle bir durumda tanı testinde gestasyonel diyabet kabul edilmeyen anormal bir glukoz değeri, artmış meternal veya fetal risk ile ilişkili olabilir.

Gelecekte eşik değerleri yapılan testin maliyet etkinlik değerlendirmesinin konusu olabilecektir.

#### 2.1.4. Tedavi

Bir diyabetik gebelikte anormal olan tek metabolik enerji kaynağı glukoz değildir. Ancak değerlendirmek kolay olduğu için gebelikte medikal tedavinin odak noktasını oluşturur. Sıkı glisemik kontrol fetal riskleri azaltabilir (23). Ancak çok yoğun bir şekilde zor hedefler koymak anneyi hipoglisemik olaylar için riske sokar ki, bu durumun bebekte gestasyonel yaşa göre küçük olma olasılığına neden olduğu öne sürülmüştür (24). Her ne kadar glisemik hedefler tartışmalı ve plazma glukoz düzeyleri ile karşılaştırıldığında tam kan düzeyleri ölçümlerinde evrensel uyarlamalar olmasa da; ADA'nın mevcut önerisi açlık tam kan glukoz düzeyinin 95 mg/dL'nin (5.3 mmol/L), 1 saat postprandiyal gliseminin 140 mg/dL'nin (7.8 mmol/L) ve 2. saat postprandiyal glisemi değerinin de 120 mg/dL'nin (6.7 mmol/L) altında tutulmasıdır (24) (Tablo 3)

Tablo 3. American Diabetes Associations (ADA)'a göre gebelikte kan glukoz hedefleri

Açlık kan glukozu $\leq 95$ mg/dl
1. saat tokluk kan glukozu $\leq 140$ mg/dl
2. saat tokluk kan glukozu $\leq 120$ mg/dl

Tanı amaçlı glukoz yükselmesine karışık bir öğünden sonra anormal cevap alınabilir. Evde glukoz takibi, hem daha kapsamlı yaklaşımlara olan ihtiyacı karşıladığı için, hem de bu yaklaşımlara cevabı değerlendirebilmek için değerli bir yöntemdir. Artan ölçümler emosyonel rahatsızlık yaratacak olmasına rağmen bu yöntemle hastanın gıdalara karşı verdiği fizyolojik cevap hızla görülebilir ve böylece diyetle uyum efektif olarak ortaya konulabilir. Tıbbi beslenme tedavisi başlatıldığında çoğu kadının glukoz profili düzelir. Her ne kadar tıbbi beslenme tedavisi gestasyonel diyabetin çekirdeğini oluştursa da ideal diyet hala tartışmalıdır. Diyetel yaklaşımlara kadının vücut yapısı, fizik aktivite ve kilo artışı etkiler. Ancak amaç ketonemi veya ketenüriye yol açmayacak kadar kısıtlama ile glisemik hedeflere ulaşmaktır. Kilosu

normalin altında olmayanlarda orta derecede kalori kısıtlaması yeterli olacaktır. Başlangıçta ideal vücut ağırlığında olanlar için kilogram başına 30 kkal, ağırlığı ideal vücut ağırlığında olanlar %80'inde düşük olan kadınlarda 40 kkal/kg, ağırlığının vücut ağırlığının %120-150 üzerinde olan kadınlarda 25 kkal/ ve ağırlığı ideal vücut ağırlığından %150 ve üzerinde olanlarda 12 kkal/kg ile kısıtlanmış diyet verilebilir (25). Tüm gruplarda uygulamalar vücut ağırlığı ve idrar ketonu temel alınarak yapılır. Toplam kalorinin %35-45'ini da yağlardan olarak dengelenecek şekilde kısıtlanması postprandiyal glukoz seviyesini düşürebilir. İlginç olan nokta; gestasyonel diyabetik kadınlarda en yüksek karbonhidrat intoleransı kahvaltıdan sonra görülür ve sadece bu öğünde sıkı karbondidrat kısıtlaması ile düzelebilirler. Basit karbonhidrat olan gıdalar (yüksek glisemik indeks) ile kompleks karbonhidratlar (düşük glisemik indeks) arasındaki dengenin sağlanması, maternal glisemik değişimler için önemli görünmektedir (26). Demir ve diğer diyetel destekler gerekiyorsa sağlanmalıdır.

Başlangıçta sadece diyetle tedavi edilen kadınların yaklaşık %50'si ek bir tedaviye ihtiyaç duyar ve genellikle insülin tedavisi önerilir. İnsülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlardan hem biguanidlerin hem de tiazolidinodionların ovulatur disfonksiyonu olan insülin direnci kadınlarda ovulasyon oranlarını arttırdığı gösterilmişse de, konsepsiyondan sonra glisemik kontrol için insüline geçilir. Benzer şekilde sulfonilüreler de teratojenite ve yenidoğan hipoglisemisi nedeniyle gebelik sırasında kullanılmamaktadır. Ancak 404 kadının katıldığı bir çalışmada, 11 ile 33. Gebelik haftaları arasında rasgele seçilen hastalara gliburid veya insülin verilerek izlenmiş ve sulfonilüre kullanımının gestasyonel yaşa göre büyük bebek olması, makrozomi, akciğer kopmlikasyonları, hipoglisemi, yeni doğanını yoğun bakım ihtiyacı veya fetal anomiler ile ilişkili olmadığı görülmüştür (27).

İnsülin tedavisi bireye özgü olmalıdır. Ancak çoğu gebede üç doza bölünerek yapılan 0.7 ünite/kg insülin yeterli olur. Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi, toplam insülin kısa-orta etkili (ya da uzun etkili) oranı 1:2 olacak şekilde, yaklaşık 2/3'ü sabah 1/3'ü akşam yapılır. Gebeliğin 20-24. haftalarından ihtiyacın stabilize olduğu 30-32. haftalara kadar insülin ihtiyacı ortalama %50 artar. Hızlı etkili insülin analogları, insülin aspartın ve insülin lispronun, tip 1 ve tip 2 diyabetik kadınlarda



postprandiyal glukoz değerlerini düzelttiği, bu nedenle gebelikte kullanımının avantajı olabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda lispro gestasyonel diyabetin tedavisinde güvenli ve etkili görülmektedir (28,29).

Gestasyonel diyabetik kadınların hepsinde glisemik hedeflere bu kadar sıkı sıkıya bağlı olup olmamak gerektiği hala tartışmalıdır. Çünkü gestasyonel diyabetle komplike olmuş bir gebelikte görülen glisemik düzeylerde, çok az sayıda bebek perinatal morbidite riski altındadır. Bebeklerinde komplikasyon riski olmayan anne adaylarına bile evde glukoz takibi ve sıklıkla da insülin verildiği görülmektedir. Bazı çalışmalarda; yüksek risk altındaki bebekleri belirlemek için ultrasonografi ile fetusun karın çevresini ölçerek fetal büyümeyi dikkatle takip etmeyi temel olarak tedavi yaklaşımlarının değiştirilmesi gereği ne srlmştir (30). Yoğun tedavinin fetusun karın çevresi lm 700. Persentilin üzerinde olan gebeliklerde uygulanması gerektiği belirtilmiştir (31). Ancak tedavi kararlarını etkileyecek bu tip yeni çalışmalar yapılına kadar tüm gestasyonel diyabetik kadınları sıkı glisemik kontrol uygulanması önerilecektir.

Her ne kadar antenatal bakım glisemik kontrol üzerine odaklanmışsa da gestasyonel diyabetik kadınlar hipertansiyon, proteinüri, dem preeklampsi ve eklampsi gelişimi için yakından takip edilmelidir. Çünkü bu sayılanların hepsi gestasyonel diyabetiklerde nondiyabetik gebeliklere göre çok daha yaygındır. Obstetrik kontrolün hedefleri erken doğumu engellemek, doğum esnasında fetusun sağlığını korumak, akciğerlerin yeterli olgunluğa ulaşmasını sağlamak ve doğum travmalarını engellemektir. Makrozomik bebeklerde özellikle omuz distosileri olur. Genellikle gebeliğin 36. haftasında haftalık biyofiziksel takipler başlar ve 38. haftada sonografik inceleme yapılıır. Gestasyonel yaşa göre büyük bebek ise doğumun uyarılması, makrozomik bebek ise sezaryan yapılmasına bu dönemde karar verilir. Eğer bebek gestasyonel yaşı ile uyumlu ise doğum 40. haftaya kadar beklenebilir. Bu durumda bebeğin boyutları, servikal olgunluk ve bebeğin akciğer maturitesi ayrıntılı olarak yeniden değerlendirildikten sonra doğum başlatılabilir. Çoğu obstetrik protokolde tüm kadınlar için doğumun 40 ile 41. haftalar arasında yaptırılması önerilmektedir (32).

### **2.1.5. Eylem ve Doğum**

Gestasyonel diyabet tanısı sadece prenatal glukoz takibini ve fetusun büyüklük ve aktivesini etkilemekle kalmaz doğum şeklini de etkiler. Toronto tri Hospital Gestasyonel Diyabet Projesinde tedavi edilmemiş sınırdaki hiperglisemisi olan gestasyonel diyabetiklerde fetal makrozomi sıklığı %29 oranında bulunmuştur. Bu oran tedavi altındaki gestasyonel diyabetiklere (%10) ve sağlıklı kontrol grubuna (%14) göre iki kat fazladır. Ancak tedavi edilmiş gestasyonel diyabetiklerde doğum ağırlığı daha düşük olsa da sezaryen sıklığı sınırdaki hiperglisemiklerin benzer orandadır (33). Bu artmış sezaryen oranı hekimlerin fetal ağırlık ne olursa olsun gestasyonel diyabetiklerde sezaryeni tercih etmesine bağlı olabilir.

Hastanın prenatal dönemde insüline ihtiyacı olmamışsa, eylem ve doğum sırasında da maternal glisemi için özel bir yaklaşım gerekmez. Eğer hasta insülin kullanmışsa ve doğum tarihi planlanabiliyorsa doğumu sabah saatlerinde yaptırmak gerekir. Bu vakalarda doğumdan önceki gün insülinin normal akşam dozu yapılıp, sabah dozu atlanabilir. Eğer indüksiyonun uzun süreceği öngörülebilirse ve özellikle de annenin doğumun erken evresinde yemek yemesine müsaade edilecekse her zaman sabah insülin dozunun %25-30'u yapılabilir. Eğer maternal glukoz 110 mg/dL'nin üzerine çıkarsa, doğum sonrası yeni doğanda hiperinsülinemi ve hipoglisemi gelişebileceği için, insülin infüzyonu düşünülmelidir. Eğer anne insülin almışsa ve spontan doğum gerçekleşmişse, anneyi hipoglisemiden korumak için, kan şekerini 80-110 mg arasında tutacak şekilde dekstroz infüzyonu yapılabilir.

### **2.1.6. Postpartum Dönem**

#### **Anne**

Çoğu vakada eğer karbonhidrat intoleransı ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkmışsa, doğumdan sonra hızla kaybolur ve insülin ihtiyacı olmuşsa bile doğumdan sonra ortadan kalkar. Gebelik sırasında diyabet ne kadar erken ortaya çıkmışsa ve insülin ihtiyacı ne kadar fazla ise, doğumdan sonra kaybolması ihtimali de o kadar azalır. Hasta taburcu edilmeden glikoz düzeyinin normale indiğinden emin olmak için glikoz kontrolü yapılması ihtiyaten gereklidir. Evde kan şekeri takibi yapan hastalar taburcu olduktan sonra kendileri de kan şekerlerine bakabilirler. En iyi sonuç doğumdan sonraki 1-2 saat içinde kan şekerine bakılmasıyla elde edilir. Kan şekeri

yüksek olan kadınlara, doğum sonrası erken dönemde glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Aksi takdirde kalıcı diyabeti olanları ve bozulmuş glukoz toleransı olanları saptamak için doğumdan sonra HBA1c değeri, hem hiperglisemi düzeyine hem de eritrositlerin yaşam süresine bağlı olması nedeniyle tanı için yeterli bir test değildir. Doğuma bağlı kanama retikülositoza neden olur. Bu nedenle postartum dönemde glukozile hemoglobinde yalancı bir düşüş görülür. Eğer laktasyon döneminde glukoz düzeyleri yüksek seyrederse, oral ajanlar süte geçebileceği için insülin tedavisi önerilmelidir. Gestasyonel diyabeti olan kadınların %50'sinde gelecek 20 yıl içinde diyabet gelişir. Bu nedenle yılda bir glisemik kontrol yapılmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet gelişen kadınlarda ek olarak kardiyak risk faktörü belirlenmesi ve gerekirse tedavi başlanmalıdır. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda insülin direncini arttıracak bütün ilaçlardan olabildiğince kaçınılmalıdır.

Anormal glukoz seviyeleri konsepsiyonun erken dönemlerinde konjenital defektlerde ilişkili olduğu için; gestasyonel diyabet öyküsü olupta yeni bir gebelik isteyen bütün kadınların konsepsiyondan önce glukoz değerlerine bakılmalıdır (34). Bu hastalara doğum sonrasında bu amaçla danışmanlık hizmeti verilmelidir. Eğer bozulmuş glukoz toleransı veya 2 diyabet varsa; glukoz kontrolü için kullanılan ilacın tipinden ziyade, yeterli glisemik kontrolün sağlanması, gelecekteki gebeliklerde gelişebilecek konjental malformasyonları önlemede daha önemli görülmektedir (35). İdeal olanı konsepsiyondan önce oral ilaçlardan insüline geçilmesidir.

Doğum sonrası dönemde kontrasepsiyon planlanırken eğer hormonal tedavi ediliyorsa östrojen-progesteron kombinasyonu şeklinde verilebilir. Çünkü sınırlı bir çalışmada tek başına progesteronun, tip 2 diyabet gelişmesinin artmış oranıyla ilişkili olduğu yayınlanmıştır (36). Çoğu vakada kuvvetli bir yeni bebek isteği vardır. Ancak Latin toplumunda yapılmış dikkatli bir çalışmada daha önceki gebeliğinde gestasyonel diyabeti olanlarda yeni gebeliklerle tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığı belirlenmiştir (37).

Bu hastalarda gelecekte tip 2 diyabet gelişmesi riskinin büyük olması, bu hastalara diyabeti engelleyecek ya da geciktirecek yaklaşımların uygulanmasını

sağlar. Fin Diyabeti Önleme Çalışması Grubu (Finnish Diabetes Prevention Study Group) (38) ve Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program) (39) bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda, beslenme tedavisi ve günlük egzersizi içeren agresif hayat tarzı değişikliği ile, kontrol grubuna göre 2 diyabet gelişiminin yaklaşık %60 oranında azaldığını göstermiştir. Bu veriler gestasyonel diyabet öyküsü olanları da kapsar ancak bu vakalarla sınırlı değildir. Yüksek riskli toplumlarda ilaç kullanımının da gelecekte olacak diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir. Diyabeti Önleme programında metformin kullanımı kontrol grubuna göre tip 2 diyabet gelişimini %35 azaltmıştır (39). Benzer şekilde akarboz bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete dönüşümünü %25 azaltmıştır (40). Öyküsünde gestasyonel diyabet olan yüksek riskli itispanik kadınlarda, Diyabetin Önlenmesinde Troglitazon çalışmasında (Troglitazone in Prevention of Diabetes, TRIPOD), troglitazonun diyabet insidansını %50 azalttığı gösterilmiştir (41). Troglitazon artık piyasada yoktur. Ancak pioglitazon ve rosiglitazon benzer yararlar sağlayabilir ve üzerinde çalışmalar gerekmektedir. Ancak diyet ve egzersizden oluşan hayat tarzı değişiklikleri, diyabet gelişimini önlemede tıbbi tedaviye bağlı yan etki riski olmadığı için en tercih edilen yoldur. Bu veriler gestasyonel diyabetik kadınların doğum sonrası dönemde metabolik durumunu takip etmesinin ve beslenme ve egzersiz önerileri vermenin önemini desteklemektedir.

### **Bebek**

En sık olanı hipoglisemi olmak üzere, yenidoğan bebek çeşitli metabolik komplikasyonlar için en büyük risk altındadır. Bu muhtemelen maternal hiperglisemiye karşı in utero cevap olarak gelişen hiperinsülinemiye bağlıdır. Doğumla beraber bebeğin fizyolojisi sürekli beslenme halinden, açlık-beslenme haline değişir. Bebek hipoglisemi için en yüksek riski doğumdan sonraki ilk saatlerde, henüz beslenmeye başlanmadan önce taşır. Bebek ayrıca akciğer matüritesi, bilirubin ve kalsiyum dengesi için değerlendirilmeli, olabilecek doğum defekteri için dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır.

Intrauterin ortamın çocuğun büyüme ve gelişimi üzerine uzun dönemde etkileri ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Ailesinde diyabet öyküsü olmayan çocuklara göre, diyabetik ebeveynlerin çocuklarında diyabet gelişimi riskinin artmış olması,

diyabet için genetik yatkınlık olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Annenin hiperglisemik olmasının bebek üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda çalışma vardır. Tip 2 diyabet için yüksek risk taşıyan Arizona'daki Pima Kızılderililerine ait epidemiyolojik veriler 1960'ların ortalarından beri dikkatle toplanmaktadır. On yaşından 14 yaşına kadar olan çocuklarda, annenin gebeliği sırasında ölçülen yükselme sonrası 2 saatlik glukoz değerleri temel alındığında, 75-g glukoz yüklemesi sonrası 2 saatlik kan şekeri değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik gebelerin çocuklarında diyabetik olmayanlarınkine kıyasla diyabet prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (42). Pima'larda gestasyonel yaşa göre hem küçük hem büyük olan bebeklerde diyabet gelişimi riski U-şeklinde bir dağılım göstererek artmıştır. İki ay ya da daha fazla emzirilmiş bebeklerde diyabet prevalansının hiç emzirilmemiş olanlara göre daha düşük olması ilginç olup emzirmenin bazı koruyucu etkileri olduğunu düşündürmektedir (43). Her ne kadar takip süresi Pima Kızılderililerine olduğu kadar uzun olmasa da, benzer araştırmalar Northwestern Üniversitesi Gebelikte Diyabet Çalışmasında 1970'lerin sonlarından beri sürdürülmektedir. Bu çalışmalar aynı zamanda gestasyonel diyabetik kadınların bebeklerinde Chicago bölgesinde yaşayan sağlıklı term bebeklerle karşılaştırıldığında 4-6 yaşlarından itibaren beden kitle indeksinin ve erişkin dönemde bozulmuş glukoz toleransı riskinin arttığını göstermiştir (44-45). Maternal ortamın etkileri anlaşıldıkça, diyabetik gebeliklerde doğan bebekler için öneriler de yavaş yavaş artacaktır.

## **2.2. D VİTAMİNİ**

### **2.2. D Vitamini**

D vitamini sekosteroid yapıda bir hormondur. Birincil kaynağı güneşten alınan Ultraviyole (UV) B radyasyon ile ciltteki üretimidir. Ayrıca çok az sayıda yiyecekte bulunmaktadır. Besinlerin D vitamini içeriklerine baktığımızda 1 adet pişmiş somonda(105 gr) 360 IU, sardunya balığında (52,5 gr) 250 IU, 1 yumurtada 20 IU D vitamini bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinin en önemli sebebi yetersiz güneş ışığıdır (46).

#### **2.2.1. D vitamini metabolizması**

Vitamin D'nin 2 farklı formu vardır (47):

- Vitamin D 2 (Ergokalsiferol)
- Vitamin D 3 (Kolekalsiferol)

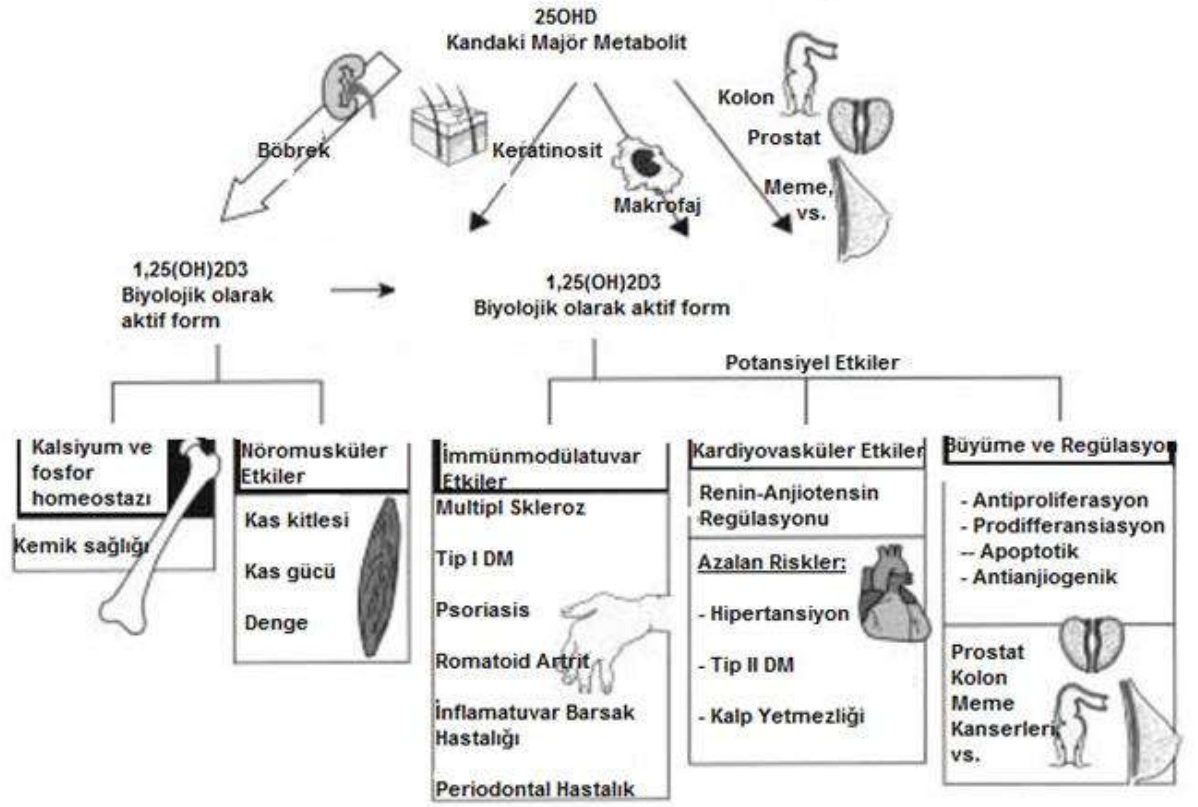
Ciltte 7-dehidrokolesterol üzerine UV etkisiyle vitamin D3 sentezlenmektedir. Vitamin D sentezi UV maruziyetine göre mevsimsel değişkenlik göstermektedir (48). Yapılan bir çalışmada kış ayları ve yaz aylarında D vitamini düzeyleri bakılmıştır. Yaz sonu ölçülen D vitamini ortalaması  $35\pm 10$  ng/ml iken kış sonu ölçülen değer  $30\pm 10$  ng/ml olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (44).

D vitamini, kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınıp bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25 ) C-25 bölgesinden hidroksile edilir ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oluşur. Daha sonra böbrekte, proksimal renal tübülde  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksile edilir ve hormonal olarak aktif formu olan 1.25- dihidroksivitamin D3 (1.25(OH)2D3) oluşur (50 - 52).

### 2.2.2. D vitamini fonksiyonları

Aktif D vitamininin en önemli etkisi enterosit diferansiyasyonunu ve intestinal kalsiyum emilimi üzerinedir. İntestinal fosfat emilimini de arttırmak, paratroid bezlerden PTH salınımını baskılamak gibi fonksiyona da sahiptir. Plazma kalsiyum fosfat dengesinde rolü büyüktür. 1.25(OH)2D3, hedef dokularındaki etkilerini vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir (53) VDR, steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir ve retinoik asit reseptörü ve tiroid hormon reseptörü ile oldukça benzer özellik taşımaktadır (54). VDR, hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerde bulunmaktadır. İnsanlarda VDR'yi kodlayan gen 12.kromozomda bulunmaktadır. 1,25(OH)2D3'ün VDR'ye bağlanması, D vitamin kontrolündeki genlerin transkripsiyonuna yol açmaktadır (55).

D vitamini reseptörleri beyin, hipofiz, tiroid, meme, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, kolon ve ince bağırsak, prostat bezi, gonadlar, osteoblastlar, mononükleer hücreler, lenfositler ve pankreas adacık hücreleri gibi pek çok dokuda bulunmaktadır (55) (Şekil 1).



Şekil 1 . D vitamininin fonksiyonları.

Aktif D vitamini,

- Kolonda safra asidi metabolizmasını düzenleyen genler (56)
- Ciltte keratinosit differansiyasyonunu düzenleyen genler (57)
- Dermal kıl folikülü gelişimi ile ilgili genler (58)
- Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan bazı anahtar hücre fonksiyonları ile ilgili genler üzerine de etkilidir (59).

Aktif D vitamininin sinyal ileti sistemlerini uyarak oluşan ve etkisi hızla başlayan non-genomik etkileri de bulunmaktadır. 1,25(OH)2D3'ün en iyi bilinen non-genomik etkisi kalsiyumun hücre içine geçişini uyarmasıdır. Bunu plazma membran reseptörü, MAP kinaz ve cAMP üzerine etki göstererek gerçekleştirmektedir. İkincil haberci yardımıyla oluşan diğer non-genomik etkileri pankreasın  $\beta$  hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve bağırsakta da görülmektedir (60).

### **2.2.3. D vitamininin hedef doku yanıtları**

Kemik üzerine ve kemik dışı etkileri olmak üzere 2 ayrı grupta incelenebilir.

#### **2.2.3.1. D vitamininin kemik üzerine etkileri**

1,25 dihidroksivitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkileri bilinmektedir. Bu hormon ince bağırsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan calbindin 9K'nin majör indükleyicisidir. Aktif D vitamini ince bağırsaktaki birçok genin ekspresyonunu arttırarak intestinal kalsiyum emilimi üzerine etkisini göstermektedir (61).

VDR, osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu da düzenlemektedir. PTH ile birlikte 1,25(OH)2D3, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini arttıran RANK ligandının ekspresyonunu arttırarak kemik rezorpsiyonunu düzenlemektedir (54). Yapılan çalışmalar aktif D vitamininin asıl etkisinin kalsiyum ve fosfor emilimini uyararak kemik mineralizasyonunun devamını sağlamak olduğunu göstermişlerdir.

Düşük D vitamini düzeyi, eğer çocukluk çağında başlamışsa iskelet yapısında değişikliklerle seyreden "Rickets Hastalığı" na, epifizler kapandıktan sonra meydana geldiyse kas güçsüzlüğü, halsizlik, yaygın kas ve kemik ağrılarıyla seyreden "Osteomalazi" ye sebep olmaktadır (62). Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kırık riski arasında da ilişki olduğu, 25(OH)D düzeyi düştükçe kırık riskinin arttığı saptanmıştır (63,64).

#### **2.2.3.2. D vitamininin kemik dışı etkileri**

Yapılan çalışmalarda VDR'nin cilt, kolon, beyin, meme, aktive olmuş T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar gibi birçok doku ve organda bulunduğu tespit edilmiştir (65).

##### **2.2.3.2.1. D vitamini ve immünite**

1,25(OH)2D3 hem T hem de B hücreleri için güçlü bir düzenleyicidir. Aktif D vitamini immünglobulin sentezini baskılamaktadır. İnterferon gamma ve interlökin-2 (IL-2) üretiminden sorumlu olan T helper 1 (Th1) hücreleri inhibe ederek etkilerini göstermektedir. Ayrıca IL-4, IL-5 ve IL-10'un yapımını arttırarak dengeyi Th2 yönüne kaydırmaktadır (66,67).

Ayrıca aktif D vitamini birçok otoimmün süreçte rol oynayan Th17'yi baskılayarak otoimmün hastalıkların önlenmesinde görev almaktadır (65,67).



Lenfositlerde  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimi olmadığı için aktif D vitamini sentezlenemez ancak aktif D vitamini lenfositler üzerindeki etkisini, makrofajlarda sentezlenen  $1,25(OH)_2D_3$ 'in parakrin etki ile aktif lenfositler üzerindeki VDR'yi uyarmasıyla göstermektedir (68).

Aktif D vitamininin monosit ve makrofajlar yardımıyla doğal bağışıklık üzerine de etkisi vardır. Bu etkisi ile de enfeksiyonları önlemede rolü olduğu öngörülmektedir (69).

#### **2.2.3.2.2. D vitamini ve Diyabet**

D vitamininin insülin yapım ve sekresyonunda artışa sebep olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği görülen yerlerde diyabet görülme sıklığının artmış olduğu gözlenmiştir (70). D vitamini eksikliğinin glukoz metabolizmasını bozduğu saptanmıştır (71). Yapılan başka bir çalışmada D vitamini yüksek olanların açlık glukoz düzeyleri düşük saptanmış ve daha az insülin rezistansı görülmüştür (72).

#### **2.2.3.2.3. D vitamini ve kanser**

D vitamini ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda kanserli olmayan ve D vitamini takviyesi verilen grupta kanser gelişiminde düşme gözlenmiştir (65,73). Aktif D vitamininin transkripsiyonel aktivitesi sayesinde çoğalmayı, diferansiyasyonu, apoptozisi ve anjiogenezi düzenleyen genlerin arasında bulunduğu birçok gen üzerinde etkisi vardır. D vitamini hücreyi G1/S fazında tutarak DNA sentezini ve hücre büyümesini engelleyen siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini arttırmaktadır (65). Birçok kanser hücresinde VDR bulunduğu saptanması üzerine araştırmacılar tarafından aktif D vitamininin kanser tedavisinde kullanılmasını araştıran çalışmalar düzenlenmiş ancak net olarak bir sonuca ulaşamamıştır.

#### **2.2.3.2.4. D vitamini ve kalp hastalıkları**

D vitamininin endotel hücresi, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomyositler üzerine etkili olduğu bilinmektedir (73). Renin kan basıncını düzenleyen bir hormondur. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin renin üzerine baskılayıcı özelliği olduğu gösterilmiştir (74). Bazı çalışmalarda kan basıncı ile D vitamini düzeyi arasında ters ilişki dikkati çekmektedir (75). Hipertansiyon ve D vitamini ile ilgili yapılmış bir meta analizde D vitamini desteği alan hipertansif hastalarda,

plasebo grubuna göre diyastolik kan basıncında küçük ancak anlamlı bir düşme, sistolik kan basıncında da yine küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş saptanmıştır (73). Bu çalışmaların yanında inflamatuvar bir belirteç olan ve kardiyovasküler hastalıklarda da arttığı bilinen C-reaktif protein (CRP) düzeyinin D vitamini replasmanı ile düzeldiğini gösteren ve damar sağlığı açısından D vitamininin önemli yeri olduğunu belirten başka çalışmalar da bulunmaktadır (76,77).

#### **2.2.4. D Vitamini Eksikliği**

D vitamini düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar yaş, ırk, yaşanılan bölge, mevsim gibi faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml(50 nmol/L)'nin altındaki değerler D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml (50-75 nmol/L) arası değerler D vitamini yetmezliği olarak sınıflandırılmaktadır (70,78).

D vitamininin kanda dolaşan metaboliti 25(OH)D'dir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği PTH'da yükselmeye neden olup 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini indükleyip 25(OH)D'den 1,25(OH)2D3 üretimini arttırmaktadır, bu da düşük D vitamini olan durumlarda bile normal 1,25(OH)2D3 düzeyi saptanmasına yol açmaktadır (78). Bu nedenle D vitamini düzeyi belirlemek amacıyla 1,25(OH)2D3 düzeyi ölçülmemektedir. Bunun yerine D vitamininin en iyi göstergesi olan D vitamininin metaboliti 25(OH)D kullanılmaktadır.

D Vitamini eksikliği tüm yaş gruplarında yaygın görülmektedir. D vitamini yetmezliği tüm dünyada birçok toplumda yaygın görülen fark edilmemiş bir epidemidir.

D vitamini eksikliği sağlıklı çocuklarda, genç erişkinlerde, orta yaşlılarda ve ileri yaşta kişilerde saptanmıştır . Amerika'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada D vitamini eksikliği (<20ng/ml), 18-29 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerde yaklaşık %36, 15-49 yaşlar arası siyah kadınlarda %42, 49-83 yaşlar arası erişkinlerde %41 ve hastanede yatanlarda %57 olarak saptanmıştır. Bu değerler Avrupa'da çok daha yüksek bulunmuştur (Hastanede yatanların %70-100'ünde) (49,80,81). Ülkemizde sağlık çalışanlarında D vitamin düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışmalardan biri olup Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir tez çalışmasında D vitamini düzeylerinin kış ve yaz dönemlerinde beklenenin çok altında olduğu izlenmiştir. Sağlık çalışanlarının sadece %12.6'sının yaz sonu, %3.9'unun da kış sonu vitamin D

düzeylerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Sağlık çalışanlarının kış sonu 25(OH)D düzeyleri yaz sonuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (82).

D vitamininin asıl kaynağı güneş ışınlarıdır. Bazı ülkelerde D vitamini takviyeli besinler bulunmaktadır. Son yıllarda D vitamini eksikliği giderek artmaktadır (83). Yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğine sebep olabilecek faktörler değerlendirildiğinde D vitamininin birincil kaynağı olan UV-B ışınına ve dolayısıyla güneşe maruziyetin azalmasının D vitamini eksikliği prevalansının artmasının esas nedeni olduğu kanısına varılmıştır (84,49).

D vitamini eksikliğin bir takım risk faktörleri vardır. Cilt rengi, mevsim, yaşanılan enlem (37. Paralelin üzerinde yaşayanlarda kış aylarında, yeterli UV-B ışınlarına maruz kalmadıkları için D vitamini yeterli sentezi yapılamamaktadır), kapalı giyinme, güneş ışığının en yoğun olduğu 10.00-14.00 saatleri arasında güneşe çıkmamak, uzun süreli 8 faktörden yüksek koruyucu krem kullanmak, obezite, yağlı balık, balık yağı veya D vitamini ile doyurulmuş ürünlerden az tüketmek, gebelik, aşırı emzirme, yaşa bağlı ciltten D vitamini sentezinin azalması, D vitamini metabolizmasını bozan ilaçların kullanımı sayılabilir (85).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük D vitamininin kanser, kalp, akciğer hastalıkları, diyabet, multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir (86-87).

### **2.2.5. D Vitamin Eksikliği Tedavisi**

Günlük D vitamini miktarı 0-1 yaş arası çocuklar için en az 400 IU/gün, 1 yaşından büyük çocuklar ve 19-70 yaş arası erişkinler için en az 600 IU/gün ve 70 yaş üzeri kişiler için en az 800 IU/gün olarak belirtilmiştir (70). Yaşlılar, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar, yaşlılar, post-menopozal kadınlar, dış aktiviteleri az olan kişiler gibi D vitamini eksikliği ve osteoporoz açısından yüksek riskli olanlarda D vitamini ihtiyacı belirgin olarak artmaktadır. D vitamini tedavisinde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) olanlara 50.000 IU/hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca verilmelidir. İdame dozu olarak ise 1500-2000 IU/gün önerilmektedir. Vitamin D yetmezliği (<30 ng/ml) olanlara yükleme tedavisi yapmadan idame tedavisine geçilmektedir. D vitamini eksikliği riski olanlara da idame tedavisi başlanmalıdır. Obezite, malabsorbsiyon, D vitamini metabolizmasını

bozan ilaç kullananlarda D vitamini ihtiyacı 2-3 kat artmaktadır. D vitamini eksikliği olan yüksek riskli kişilerde 100.000 IU/hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca, idame dozu ise 3000-6000 IU/gün olarak verilmelidir. D vitamini tedavisinde hedef 30-80 mg/ml olmalıdır. D vitamini düzeyi 88 ng/ml üzerinde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi yan etkiler başlayabilmektedir (88).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 2013-2014 yılları arasında başvuran 18-45 yaş arasında ADA kriterlerine göre GDM'lu olan 24-28 haftalık 57 gebe kadın hasta alındı. Kontrol grubuna 52 sağlıklı gebe alındı. Hastaların geçirilmiş GDM, iri bebek doğurma öyküsü, 1.derece yakınlarda DM - geçirilmiş GDM öyküsü, HT öyküsü ve vücutta ağrı olup olmadığı sorgulandı. Hastaların detaylı fizik muayeneleri yapıldı. VKİ: Olguların OGTT yapıldığı dönemde vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) ölçüldü ve VKİ = Ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup>(m)<sup>2</sup> formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalardan 8-14 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alınarak glukoz, Ca, D vitamini, HBA1c düzeyleri bakıldı.

Hasta seçiminde ADA kriterlerine göre açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın 50 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 1. Saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl veya üzerinde saptanan gebelerde GDM'nin kesin tanısı için 3 günlük 150 gram/gün karbonhidrat diyeti uygulandıktan sonra, 8-14 saat süreli açlık sonrası 100 gram glukoz ile OGTT yapıldı, hastaların 1, 2 ve 3 saat sonra plazma glukoz değerleri ölçüldü. 100 gram OGTT ile 0., 1., 2. , 3. saatte bakılan plazma glukoz düzeyleri ADA kriterlerine göre değerlendirildi. ADA'nın 100 gram OGTT için belirlediği cut-off dört değerden en az iki tanesinin yüksek saptanması ile GDM tanısı konuldu (89). Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

a- Gebelik öncesinde bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya DM tanısı almış olmak ve diğer endokrinolojik hastalığı olan olgular (Cushing,hipertiroidi,metabolik sendrom v.b )

b- Akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı bulunanlar (Enfeksiyonlar, romaoid artrit, bağ doku hastalıkları, spondilartropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları, bazı karaciğer hastalıkları vs)

c- Malignitesi olanlar.

d- Uzun süreli açlık.

e- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar.

Serum 25-OH D vitamini düzeyinin  $< 10$  ng/ml (25 nmol/l) olması D vitamini ileri eksikliği olarak tanımlanırken, serum 25-OH D vitamini düzeyinin 10-20 ng/ml (25-50 nmol/l) arasında olması D vitamini eksikliği serum 25-OH D vitamini düzeyinin 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) olarak tanımlanmaktadır. Bazı kaynaklarda serum 25(OH)D vitamini düzeyinin  $> 20$  ng/ml ( $> 50$  nmol/l) olmasını yeterli düzey olarak tanımlarken bazı araştırmacılar tarafından  $> 30-40$  ng/ml (75-100 nmol/l) üstü değerler önerilmektedir (90, 91).

### **3.2. Laboratuvar Ölçümleri**

Plazma glukozu, Ca Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum 25-OH D vitamini düzeyi Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile ölçüldü. HbA1c ise Adams HA-8160 Arkray otoanalizöründe (Longfield, England) high-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testleri kullanıldı. 2x2 biçimindeki tablolarda 5'den küçük beklenen değer olması halinde Fisher'in Kesin Testi, gözlenen değer 25'in altında olması durumunda Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov normallik testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösterip göstermediğine göre İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testinde sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma ( $Ort \pm SS$ ) olarak ifade edildi. Parametrik olmayan Mann Whitney U testi de kullanıldığından sürekli değişkenler ortanca ve [25.-75.] yüzdeler şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi için Spearman Sıra Korelasyon Katsayıları kullanılmaktadır. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM

SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY). Vitamin D, HBA1C, glukoz ve BMI için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Hastalık Üzerinde Değişkenlerin Etkileri karşılaştırıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 57 GDM (hasta), 52 sağlıklı gebe (kontrol) alındı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla  $33.2 \pm 5.6$  (29-36) ve  $27.6 \pm 4.8$  (25-30) yılıdır. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında geçirilmiş GDM, iri bebek öyküsü, ailede DM, GDM öyküsü, hipertansiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunun yaş ve VKİ ortalaması kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti ( $p < 0.005$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının Vitamin D, HbA1c, Ca, glukoz, postprandiyal glukoz düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunun HbA1c ve glukoz ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (HbA1c  $5.03 \pm 0.61$ ’e karşın  $4.64 \pm 0.35$  mg/dl ve glukoz  $98.35 \pm 20.64$ ’e karşın  $82.1 \pm 7.93$  mg/dl,  $p < 0.001$ ). Hasta ve kontrol gruplarının kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Vitamin D düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $9.11 \pm 9.36$  ng/ml’e karşın  $12.67 \pm 9.77$  ng/ml,  $p = 0.015$ ). Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri tablo 5 ‘de özetlenmiştir.

Hasta grubunda serum vitamin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonları incelendi, ancak vitamin D düzeyleri ile glukoz, HbA1c ve diğer özellikler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikler

	Grup		P
	Hasta (n=57) n(%) veya Ort±SS	Kontrol (n=52) n(%) veya Ort±SS	
Geçirilmiş GDM varlığı	4 (%7.0)	0 (%0.0)	AD
Ailede GDM DM varlığı	13 (%22.8)	5(%9.6)	AD
Hipertansiyon	3 (%5.3)	1(%1.9)	AD
Ağrı	10 (%17.5)	6(%11.5)	AD



İri bebek öyküsü	3 (%5.3)	3(%5.8)	AD
Yaş, yıl (Ort±SS)	33.19±5.59	27.56±4.8	<0.001*
VKİ, kg/m2 (Ort±SS)	27.81±2.5	26.02±2.77	<0.001*

\*:P<0.05 AD: anlamlı değil

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri

	GRUP		p
	Hasta (n=57)	Kontrol (n=52)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Vitamin D ng/ml	9.11±9.36	12.67±9.77	0.015*
HbA1c,mg/dL	5.03±0.61	4.64±0.35	<0.001
Kalsiyum,mg/dL	9.15±0.36	9.14±0.42	0.911
Glukoz, mg/dL	98.35±20.64	82.1±7.93	<0.001
Postprandiyal glukoz, mg/dl	191±24.06	113.60±14.46	<0.001

\*:P<0.05 AD: anlamlı değil

Tablo 6. Serum vitamin D düzeyi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizleri.

	r	p
HbA1c,mg/dL	-0.080	0.553
Kalsiyum,mg/dL	0.186	0.167
Glukoz, mg/dL	0.114	0.400
Yaş, yıl	0.067	0.620
VKİ, kg/m2	0.191	0.156
Postprandiyal glukoz, mg/dl	0.184	0.171

r: Spearman Korelasyon Katsayısı.

Çalışmamızda GDM gelişiminde anlamlı olan laboratuvar özelliklerinin ve VKİ'nin çok değişkenli lojistik regresyon modeliyle yapılan istatistiksel analizinde Vit D' deki bir birimlik artış hastalık üzerinde %5.8' lik bir azalmaya neden olmaktadır. (tablo 5, 7)

Tablo 7. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Hastalık Üzerinde Etkileri

	$\beta$	P	Odds Oranı	Odds için %95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Vit D	-0.060	0.033	0.942	0.892	0.995
HBA1c	1.757	0.019	5.795	1.328	25.288
Glukoz	0.109	0.000	1.116	1.059	1.175
VKİ	0.181	0.063	1.198	0.990	1.449

Vitamin D için 11.4 ng/ml ve altı değerler hastalık belirtisi göstermektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Vitamin D için duyarlık ve seçicilik değerleri

	Eğri Altı Alan	p	Duyarlık	Seçicilik	Kesim Noktası
Vit D	0.636	0.012	0.825	0.442	11.4

## 5. TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitus ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte saptanan anne ve bebekte çeşitli sorunlara yol açabilen anormal glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde, GDM olan kadınlarda kronik insülin direnci olduğu ve bunun gebelik gibi diyabetojenik bir durum ile birlikte ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda D vitamininin glukoz homeostazi üzerinde önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. D vitamininin pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonel kapasitelerini arttırdığı, insülin sekresyonunu arttırdığı ve insülin reseptörlerini uyararak kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (92,93). 1.25(OH)2D3 vitamininin insülin salgılanmasında görev aldığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1.25(OH)2D3 kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (94). D vitamini yalnızca  $\beta$  hücrelerinin yapım kapasitesini artırmakla kalmayıp, proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır (95).

D vitamini kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemiğin mineralizasyonu aşamasında önemli rol oynamaktadır. Son dönemde D vitamininin bilinen bu klasik etkilerinin yanında diğer organ ve sistem fonksiyonları üzerine olan etkileri de (kardiyovasküler sistem, neoplazik hastalıklar, bağışıklık sistemi, plasental fonksiyonlar ve glukoz homeostazi) ilgi ile incelenmektedir. Yapılan araştırmalarda, D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin bozulmuş glukoz metabolizması ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (96 - 98).

Farelerdeki D vitamini eksikliğinin insülin salgısında sorunlara yol açtığı görülmüştür. Pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinde VDR reseptörüne ek olarak vitamin D düzenleyici protein olan calbindinin de bulunduğu gösterilmiştir. D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekeriindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve Tip2 DM için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve  $\beta$  hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (99). D vitamininin bu etkisi insanlarda da gösteren çalışmada, D vitamini eksikliği olan Tip 2 diyabetikler ve diyabetik olmayanlara D vitamini desteği verilmesiyle insülin salınımının düzeldiği görülmüştür (100). D vitamininin insülin yapımı, sekresyonunu

arttırma ve insülin direncini azaltma etkisindeki yetersizliği Tip 2 Diabetes Mellitus'a neden olur.

Vitamin D' nin GDM gelişimi üzerine olan etkileri ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Soheilykhah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24-28 haftalık 54 GDM, 39 Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) , 111 normal gebede yapılan bir çalışmada; D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) GDM grubunda %83.3, BGT grubunda %92.3, kontrol grubunda %71 saptanmış. D vitamini yetersizliği (20-29 ng/ml) GDM grubunda %1.9, BGT grubunda %3, kontrol grubunda %15.3 saptanmış. GDM ve BGT grubu kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuş (101).

Çalışmamızda D vitamini ileri eksikliği (<10 ng/ml) GDM grubunda %75, kontrol grubunda %53; D vitamini eksikliği (10-20 ng/ml) GDM grubunda %15, kontrol grubunda %30; D vitamini yetersizliği (20-30 ng/ml), GDM grubunda %1 kontrol grubunda %9 oranında saptandı. D vitamini düzeyi GDM grubunda %7, kontrol grubunda %5 oranında normal sınırlar dahilindeydi. Benzer şekilde çalışmamızda Vitamin D ortalaması hasta grubunda kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Çalışmamızda her iki gruba düşük D vitamini düzeyinin sebebi olarak beslenme durumunun, hastaların giyinme tarzının, çalışmanın Kasım 2012 - Aralık 2013 tarihleri arasında olması ve coğrafi yerleşimin rolü olabileceği düşünüldü. Fakat mevsim, güneş ışığı, coğrafi bölge dikkate alınarak düzeltilmiş bağımsız çalışmalarda D vitamini eksikliğinin GDM gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir ( 102, 103). Yapılan bir çalışmada aynı şekilde hasta - kontrol grubunun her ikisinde D vitamini eksikliği olanlar fazla bulunmuş, GDM gelişimi ile net olarak ilişkilendirilememiş ve kötü glisemik kontrolle ilişkilendirilmiştir (104) .

Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları olgu kontrollü çalışmada 25(OH)D vitamini düzeyi ile GDM arasındaki ilişki incelenmiş, serum 25(OH)D vitamini eksikliğinin (< 20 ng/ml) GDM riskini 2,66 kat arttırdığı bulunmuş, aynı çalışmada 25(OH)D vitamini düzeyindeki her 5 ng/ml'lik düşüşün GDM riskini 1,29 kat arttırdığı saptanmıştır (105). Shu-Qin Wei ve arkadaşları tarafından yapılan 25(OH)D vitamini düzeyleri ile GDM gelişiminin araştırıldığı 12 çalışmanın (5615 hasta) meta analizinde serum 25-OH D düzeyi <20 ngl/ml olan gebelerde GDM

gelişiminin 1.38 kat fazla olduğu bulunmuştur (106). Yaptığımız çok değişkenli analizde Vitamin D' deki bir birimlik artış hastalık üzerinde %5,8' lik bir azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca Vitamin D için 11,4 ng/ml ve altı değerler GDM gelişimi riskini artırmaktaydı.

25(OH)D vitamini eksikliğinin erken gebelikte bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş insülin üretimi, insülin direnci ve GDM gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koyan araştırmalar bulunmaktadır (107 - 111).

D vitamini birçok mekanizma ile GDM gelişimini etkilemektedir. İlki 1,25-dihidroksivitamin D3 pankreatik beta hücrelerinde D vitamini reseptörüne bağlanarak beta hücrelerinin fonksiyonlarını ve sekresyon kapasitesini artırır. İkincisi, D vitamini insülin reseptör yapımını uyararak kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır. Üçüncüsü, D vitamini beta hücrelerinde ve insülin duyarlı dokularda, insülin aktivitesi için gerekli olan intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum dengesini etkiler (112-114). Çalışmamızda GDM gelişimindeki ilişkisi açısından kalsiyum seviyeleri ölçülmüş, hasta ve kontrol grubunda 9.15-9.14 mg/dl seviyesinde saptanmış ve her iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda açlık plazma glukozu, postprandiyal glukoz ortalamaları GDM grubunda sırasıyla 98.35–191 mg/dl seviyesinde, kontrol grubunda 82.1-113.6 mg/dl seviyesinde saptanmış olup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Aynı şekilde anlamlı bulunan HBA1c'nin (hasta ve kontrol ortalaması 5.03-4.64 mg/dl) çok değişkenli analizinde HBA1c'deki bir birimlik artış hastalık riskini 5.7 kat artırdığı saptanmıştır. HBA1c için 4.9 üstü değerler GDM gelişiminde risk artışını göstermektedir.

Son dönemde D vitamininin gebelikte plasental fonksiyonlar, glukoz homeostazi, inflamatuvar süreç üzerindeki etkileri incelenmektedir (115). Gebelikte 25-OH D vitamini eksikliği durumunda TNF $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde ve endotel disfonksiyonuna neden olan oksidatif strese artış saptanmıştır (106,116). GDM'u olan maternal 25-OH D vitamini düzeyinin  $< 20$  ng/ml olan kişilerde, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gelişim riskinde artış saptanmıştır (117,103). Çalışmamızda preeklampsi açısından GDM ve

kontrol grubunun rutin tansiyonları ölçüldü. Fakat hipertansiyon açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı görüldü. Aynı şekilde iri bebek doğurma öyküsü açısından GDM ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamsız bulundu.

Plasentada 25 (OH) vitamin D plasentada bulunan VDR CYP27B1 ve CYP24A1 enzimleri ile metabolize edilmektedir. 25(OH)D CYP27B1 ile hidroksilize edilerek biyolojik olarak aktif formu olan 1.25(OH)2D3 vitamin D'ye dönüştüğü ve CYP24A1'in 25(OH) vitamin D ve 1.25(OH)2D3 vitamin D'yi katabolize edilerek inaktif forma dönüştürdüğü göz önünde bulundurulduğunda, veriler plasentada CYP24A1'in artmış aktivitesinin GDM'de D vitamini eksikliğinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (118).

Çalışmamızda ilginç olarak her iki grupta D vitamini düşük olarak bulundu. D vitamini seviyesi GDM grubunda %7, kontrol grubunda %5 oranında normal bulundu. Halıcıoğlu ve arkadaşlarının İzmir yöresinde yaptıkları bir araştırmada, çalışmaya dahil edilen 258 sağlıklı gebe kadının son trimesterde serum 25-OH D vitamini düzeyleri ölçülmüş, araştırma grubunun yarısında serum 25-OH D vitamini düzeylerinin (130 gebe, < 10 ng/ml) eksiklik boyutunda olduğu saptanmıştır (119). Çalışmamızda görüldüğü gibi gebelikte normal popülasyonda D vitamini düşüklüğünün çok fazla olduğunu D vitamininin tarama programına alınmasını, D vitamini düşüklüğünün anne ve bebek sağlığı açısından komplikasyonlarının daha iyi analiz edilmesi gerekliliğini bize göstermiştir.

Literatürde D vitamini eksikliğinin GDM gelişimi üzerinde etkisi olmadığını gösteren birkaç çalışma mevcuttur (120-122). Clifton-Blligh ve arkadaşlarının açlık glukoz, etnik köken, yaş, VKİ ile yapılan çok değişkenli analizlerde sınırda anlamlı görülmüş fakat 25(OH)D 50 nmol/l'nin altında olan kadınlarda GDM istatistiksel olarak anlamlı görülmemiş (121). Farrant ve arkadaşlarının D vitamini eksikliği olan 30. hafta 559 Hindistanlı kadında yapılan çalışmada 25(OH)D konsantrasyonunda mevsimsel değişiklikler görülmüş ve 25(OH)D ile GDM arasında ilişki saptanmamıştır (122).

Kutay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne yaşı ve VKİ'nin GDM ile ilişkisi incelenmiş, yaşı 40 yıl üzerinde olanlar ve VKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanlar GDM gelişimi açısından anlamlı bulunmuş (123). Benzer şekilde çalışmamızda GDM hasta grubunun yaş ortalamaları sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak

anlamli derecede yuksekti. Ancak calismamizda yas ile Vit D duzeyleri arasindan anlamli bir korelasyon saptanmadı.

GDM ve D vitamini eksikligi olan hastalarda D vitamini replasmani sonrası glukoz toleransını ve insülin direncini nasıl etkiledigi ile ilgili calismalar mevcuttur. Soheilykhah ve arkadaşlarının yaptıgi randomize calismada gebeligin erken donemindeki kadınlarda doguma kadar gunde 200 IU, ayda 50.000 IU veya 2 haftada bir 50.000 IU D vitamini takviyesi yapılmis. Arastirmacilar 2 haftada bir 50.000 IU D vitamini alan grupta gunde 200 IU alan gruba kıyasla gebeligin sonunda erken gebelikle karšılařtırıldıgında HOMA-IR'de anlamli bir iyileşme saptamis ancak açlık kan glukozu üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır (124). Daha yakin bir tarihte GDM tanisi almış 54 kadında yürütölen çift-kör bir randomize kontrollü calismada 21 gün arayla iki doz oral 50.000 IU D vitamini verildikten sonra açlık kan glukozu ve HOMA-IR'de plaseboya göre iyileşme bildirmiştir (125). Şubat 2010 ile Kasım 2011 arasında Sydney'deki tek bir merkezde GDM'lu gebelerin düşük doz ve yüksek doz vitamin D3 takviyesini inceleyen çift-kör randomize bir kontrollü calismada gebelikte gunde 5.000 IU vitamin D3 takviyesinin serum 25(OH)D konsantrasyonlarını kadınların %90'ında arzu edilen hedef aralıgına güvenli ve etkin biçimde yükseltebildiğini ancak standart gebelik takviye dozunu (gunde 400 IU vitamin D3) alan bir kontrol grubuna göre maternal glukoz metabolizmasında bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiş. Düşük doz grubunda 26-28 haftada ve dogumdan sonra D vitamin eksikligi devam eden kadınların sayısı yüksek doz grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş. Bu sonuç düşük doz takviyesinin bazı kadınlarda yeterli olmayabileceğini göstermektedir (126). H.Mozaffari-Khosravi ve arkadaşlarının yaptıgi randomize kontrollü bir arastırmada GDM tanisi alan hastalara post partum yüksek doz 25-OH D vitamini enjeksiyonu yapılmış, üç ay sonrasında bazal durumu göre HOMA insülin direnci indeksi ve QUICKI insülin duyarlılıgındaki değişim gözlenmiştir. Yüksek doz 25-OH D vitamini verilen grupta kontrol grubuna göre insülin direnci belirteçlerinde belirgin olarak düşme gözlenirken, insülin duyarlılıgında iyileşme izlenmiştir (111).

Sonuç olarak literatürle uyumlu olarak calismamizda GDM gelişiminde düşük D vitamini duzeylerinin rolü olduğu saptanmıştır. GDM'un anne ve bebek

sağlığı açısından komplikasyonları göz önüne alındığında gebelik ncesi D vitamini eksikliği açısından tüm gebe kadınların D vitamini tarama programına alınıp ölçülmesi ve eksikliği olan kadınların tedavi edilmesi gerekmektedir. Antenatal vitamin D replasmanının annede gebelikte GDM ve gebelik sonrası tip2 DM riskinin azaltılması, bebekte neonatal komplikasyonların, obezite ve diyabet riskinin azaltılması açısından çok önemlidir.



## 6. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:S64-71
2. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 ;30:112-9
3. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256-61
4. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr* 2004 79:820-5.
5. Poel YH, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun 26:889-99.
6. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40:197-201
7. Duncan M. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882;256-285(24).
8. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S, 1988 *Diabetes Care* 1995;18:1029-1033

9. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, et al. Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:86-92
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012 ;35:S64-71
11. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, et al. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:607-616
12. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:60-67
13. Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, et al. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 1996;39:976-983
14. Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R, et al. Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44:911-915
15. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:87-98
16. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*. 1991;40:131-5.

17. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039-1057
18. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-773
19. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-561
20. ADA expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000;21:4-19
21. Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1993;81:344-348
22. Moses RG, Calvert D. Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level. Is there a continuum of risk? *Diabetes Care* 1995;18:1527-1533
23. Drexel H, Bicher A, Sailer S, et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988;11:761-768

24. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;24: 161-167
25. Jovanovic-Peterson L. Medical management of pregnancy complicated by diabetes, 2<sup>nd</sup> ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1995;21:4-19
26. Clapp JF 3rd. Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome. *Proc Nutr Soc* 2002;64:45-50
27. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138
28. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, et al. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:883-888
29. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-1427
30. Bchner CJ, Medaris AL, Williams J 3rd et al. Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:703-708

31. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-283
32. Hod M, Bar J, Peled Y, et al. Antepartum management protocol. Timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:113-117
33. Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996;275:1165-1170
34. Schaefer-graf UM, Buchanan TA, Xiang A, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *AmJ Obstet Gynecol* 2000;182:313-320
35. Townner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1446-1451
36. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:533-538
37. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, et al. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-230

38. Tuomilehto J, Lisdstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350
39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes prevention program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial *Lancet* 2002;359:2072-2077
41. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803
42. Pettitt DJ, Bannet PH, In:Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes mellitus in pregnancy: principles and practice*. Churchill Livingstone: New York, 1995;29:379-388
43. Forman R, Hoffman HJ, Harley EE, et al. The Pima infant feeding study: the role of sociodemographic factors in the trend in breast- and bottle-feeding. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1477-1486
44. Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1993;699:36-45

45. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism *Diabetes Care* 1995;18:11-617
46. Holick, M. F., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 2006;81:353-373.
47. Hollis, B. W., Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39:271-286
48. Webb, A. R., Kline, L., ve Holick, M. F., Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988;67:373-378.
49. Tangpricha, V., Pearce, E. N., Chen, T. C., ve Holick, M. F., Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*, 2002;112:659-662.
50. Prosser, D. E. ve Jones, G., Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*, 2004;29:664-673.
51. Omdahl, J. L., Morris, H. A., ve May, B. K., Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr*, 2002;22:139-166.
52. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39:243-253
53. Lowe, K. E., Maiyar, A. C., ve Norman, A. W., Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 1992;2:65-109.

54. DeLuca, H. F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2004;80:1689S-1696S.
55. Valdivielso, J. M. ve Fernandez, E., Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*, 2006;371:1-12.
56. Makishima M., Lu T. T., Xie W., et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science*, 2002;296:1313-1316.
57. Bikle, D. D., Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem*, 2004;92:436-444.
58. Demay, M. B., MacDonald, P. N., Skoriya, K., et al. Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007;103:344-346.
59. Pike, J. W. ve Meyer, M. B., The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39:255-269
60. Lips, P., Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006;92:4-8.
61. Fauci A., Anthony S., Harrison's principles of internal medicine / editors, 17th ed. 2008, New York: McGraw-Hill Medical. v. 2008;17:1-2
62. Wolpowitz, D. ve Gilchrist, B. A., The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol*, 2006;54:301-317.
63. Bischoff-Ferrari H. A., Willett W. C., Wong J. B., et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005;293:2257-2264.



64. Cauley J. A., Lacroix A. Z., Wu L., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*, 2008;149:242-250.
65. Holick, M. F., Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39:381-400
66. Adorini, L., Giarratana, N., ve Penna, G., Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Semin Immunol*, 2004; 16:127-134.
67. Bikle, D., Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94:26-34.
68. Holick, M. F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007;357:266-81.
69. Liu P. T., Stenger S., Wenzel L., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006;311:1770-73.
70. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;29:123-29
71. Mathieu C., Gysemans C., Giulietti A., et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 2005;48:1247-57.
72. Liu E, Meigs JB, Pittas AG. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in The Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1627-1633.
73. Binkley, N., Ramamurthy, R., ve Krueger, D., Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39:287-301

74. Li Y. C., Kong J., Wei M., et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*, 2002; 110:229-238.
75. Bouillon R., Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens*, 2009;22:816.
76. McCarty, M. F., Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response -- a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses*, 2005;64: 1022-26.
77. Sepulveda, J. L. ve Mehta, J. L., C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Cardiol*, 2005;20:407-416.
78. Binkley, N., Ramamurthy, R., ve Krueger, D., Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39: 287-301
79. Anderson J. L., May H. T., Horne B. D., et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, 2010;106: 963-68.
80. Malabanan A., Veronikis I. E., ve Holick M. F., Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998;351:805-06.
81. Thomas M. K., Lloyd-Jones D. M., Thadhani R. I., et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 1998;338:777-783.
82. Haliloğlu Ö. Sağlık çalışanlarda D vitamin düzeyi: D vitamini ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişki. Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, İstanbul 2012.

83. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, et al. 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:1-2:4-6.
84. Goswami R., Gupta N., Goswami D., et al. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr*, 2000;72:472-75.
85. Schwalfenberg G., Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician*, 2007;53:841-54.
86. Munger K. L., Zhang S. M., O'Reilly E., et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004;62:60-65.
87. Merlino L. A., Curtis J., Mikuls T. R., et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*, 2004;50:72-77.
88. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011;96:1911–1930.
89. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes. *Care* 2004; 27: 5-10
90. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:53-8

91. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, et al. Epidemiology of Vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009;29(9):3699-704
92. Alfonso, B., Liao, E., Busta, A., & Poretsky, L. Vitamin D in diabetes mellitus - a new field of knowledge poised for Development. *Diabetes/Metabolism Research Review* 2009;25:417-9
93. Eliades, M., & Pittas, A. Vitamin D and type 2 diabetes. *Clinical Review of Bone and Mineral Metabolism* 2009;7: 185–198.
94. Ye W.Z., Reis A.F., Dubois-Laforgue D., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur. J. Endocrinol*, 2001;145:181-6.
95. Bourlon P.M., Faure-Dussert A., Billaudel B., The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25 di hydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J. Endocrinol*,1999;162:101-9.
96. Judd, S.E.. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*, 2008 Jan;87:136-41
97. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:351-385
98. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1228-30

99. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr* 2004;79:820-5.
100. Gedik O., Akalin S., Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*1986;29:142-5.
101. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(5):524-7.
102. Joergensen JS, Lamont RF, Torloni MR. Vitamin D and gestational diabetes: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:360-7.
103. Perez-Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M, et al.. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract*. 2012;18:676-84.
104. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust*. 2011;194:334-7.
105. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3:37-53
106. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:889-99.

107. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, et al. Association between serum 25-hydroxyvitaminD in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012;29:25-32
108. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014. [Epub ahead of print]
109. Parildar H, Dogruk Unal A, Aksan Desteli G, et al. Frequency of Vitamin D deficiency in pregnant diabetics at Baskent University Hospital, Istanbul. *Pak J Med Sci.* 2013;29:15-20.
110. Wang O, Nie M, Hu YY, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci.* 2012;25:399-406.
111. Mozaffari-Khosravi H, Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Salami MA, et al. Effects of a single post-partum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers with first-time gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(1):36-42.
112. Chiu K.C., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr,* 2004;79:820-5
113. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823-5
114. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, et al. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988;82:1848-52

115. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010;31:1027-34
116. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57(1):63-9
117. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:889-99.
118. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, et al. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:560.e1-8.
119. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2012;26:53-60
120. 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;28:164-8.
121. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:524-7.
122. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, et al. 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;63:646-52.
123. Kutay N.G., Gön enç G., İşçi H. Gestasyonel diyabet, anne yaşı ve vücut kitle indeksi ilişkisi. *Dicle Tıp Dergisi /* 2013;40: 406-409

124. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, et al. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:369–96
125. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1425–1432
126. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, et al. Vitamin d supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1837-44.