

D VİTAMİNİ VE GESTASYONEL DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dilara GÜLYUVA^{a*} | Funda Esin ÇOLAK^b

^aSANKO Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Gaziantep, Türkiye, ORCID: 0009-0009-8508-6969

^bSANKO Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye, ORCID: 0000-0003-4007-9377

*Sorumlu Yazar; Dilara GÜLYUVA, E-Posta: gulyuvadilara@gmail.com

ÖZET

Anahtar Kelimeler

- D vitamini,
- Gestasyonel diyabet,
- Gebelik

Makale Hakkında

İnceleme Makalesi

Gönderim Tarihi

17.12.2024

Kabul Tarihi

05.08.2025

Amaç: Bu derlemenin amacı, gebelikte D vitamini düzeylerinin gestasyonel diyabet mellitus (GDM) üzerindeki etkilerini incelemek ve bu iki faktör arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca, D vitamini eksikliğinin GDM gelişimi üzerindeki potansiyel etkilerini araştırarak literatürden elde edilen bulguları gözden geçirmek ve bu alandaki mevcut bilgi eksikliklerini belirlemek amaçlanmaktadır.

Yöntem: Bu derlemede, D vitamini ile GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür taraması yapılmıştır. D vitamini düzeylerinin gebelikte GDM gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmaların sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan araştırmalar, D vitamini düzeyleri düşük olan gebelerde GDM gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle ilk trimesterde D vitamini eksikliği, GDM gelişiminde belirgin bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, D vitamini eksikliğinin insülin direncini artırabileceği ve dolayısıyla glukoz metabolizmasında bozulmalara yol açarak GDM'yi tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda D vitamini ile GDM arasındaki ilişki net olarak kanıtlanamamıştır. Bu durum, literatürdeki çelişkili sonuçlar ve daha fazla araştırma ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Sonuç: D vitamini düzeylerinin gebelikte GDM gelişimi ile ilişkili olduğu konusunda bazı çalışmalar güçlü bulgular sunarken, bu alandaki diğer araştırmalar net bir ilişkiyi ortaya koyamamaktadır. Gebelikte D vitamini eksikliğinin GDM riskini artırabileceği ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, gebelerde D vitamini düzeylerinin izlenmesi GDM'nin önlenmesinde önemli bir adım olabilir. Ancak, D vitamini ile GDM arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için daha kapsamlı ve uzun vadeli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

The Relationship Between Vitamin D and Gestational Diabetes

Dilara GÜLYUVA^{a*} | Funda Esin ÇOLAK^b

^aSANKO University, Institute of Graduate Education, Gaziantep, Türkiye, ORCID: 0009-0009-8508-6969

^bSANKO University, Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences Gaziantep, Türkiye, ORCID: 0000-0003-4007-9377

*Corresponding Author; Dilara GÜLYUVA, E-mail: gulyuvadilara@gmail.com

ABSTRACT

Keywords

- Vitamin D,
- Gestational diabetes mellitus,
- Pregnant

Article Info

Review article

Received

17.12.2024

Accepted

05.08.2025

Aim: The aim of this review is to examine the effects of vitamin D levels on gestational diabetes mellitus (GDM) during pregnancy and evaluate the relationship between these two factors. Additionally, it aims to review the findings from the literature regarding the potential effects of vitamin D deficiency on the development of GDM and identify gaps in the current knowledge in this field.

Methods: This review conducted a literature search to explore the relationship between vitamin D and GDM. The results of studies evaluating the effects of vitamin D levels on the development of GDM during pregnancy were examined, with consideration given to various scientific databases and clinical studies.

Results: Studies have shown that pregnant women with low vitamin D levels have a higher risk of developing GDM. Vitamin D deficiency, particularly in the first trimester, has emerged as a significant risk factor for the development of GDM. Furthermore, it is suggested that vitamin D deficiency may increase insulin resistance and thereby lead to disturbances in glucose metabolism, potentially triggering the onset of GDM. However, some studies have not conclusively demonstrated the relationship between vitamin D and GDM. This inconsistency in the literature highlights the need for further research.

Conclusion: Some studies provide strong evidence linking vitamin D levels to the development of gestational diabetes mellitus (GDM) during pregnancy, while other research fails to establish a clear relationship in this area. It appears that vitamin D deficiency during pregnancy may increase the risk of GDM, but further research is needed. Therefore, monitoring vitamin D levels in pregnant women could be an important step in preventing GDM. However, more comprehensive and long-term clinical studies are required to better understand the relationship between vitamin D and GDM.

GİRİŞ

D vitamini, vücutta sentezlenebilen ve yağda çözünen bir vitamindir; ayrıca dolaşımdaki düzeyinin geri bildirim (feedback) mekanizmalarıyla düzenlenebilmesi nedeniyle hormon olarak da kabul edilmektedir (1).

İnsan vücudundaki D vitamini kaynağının %90 - 95' i deride ultraviole B (UVB) güneş ışınlarıyla sentezlenir. Yeterli süre güneş ışınlarına maruziyet insanın günlük ihtiyacı olan D vitaminin sentezini sağlar (2). Deride steroid öncüsü olan 7- dehidrokolesterolün kolekalsiferole (vitamin D₃) dönüşümü ile doğal olarak üretilir. İnsan vücudunda D vitamini besinlerle çok az miktarda alınır. Diyetle alınan D vitamini hem bitkisel hem de hayvansal formu vardır. Bitkisel formu olan ergokalsiferol (D₂) ile hayvansal formu olan kolekalsiferol (D₃)'dur. D₃'ün biyoyararlanımı ve etkinliği D₂'ye göre daha yüksektir. Bitkisel (D₂) ve hayvansal (D₃) olarak alınan D vitamini ince bağırsaktan emilir. Yağ hücrelerinde D vitamini depolanabilir ve salgılanabilir (1,3).

45

D vitamini dolaşım sistemindeki D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlı şekilde taşınır (1). Karaciğere taşınan D vitamini, karaciğerde bulunan 25 - hidroksilaz enzimleri ile 25 - hidroksivitamin D' ye (25(OH)D) dönüştürülerek dolaşımdaki ana formu halini alır. 25(OH) D böbreklerde 1 α -hidroksilaz ile, biyolojik olarak aktif kabul edilen formu olan kalsitriole (1,25-dihidroksi vitamin D) dönüştürülmektedir. Kalsitriol, D vitamini reseptörleriyle (VDR) birçok dokuya etki eder (3,4). Vücudun tüm D vitamini düzeyi serum 25 - hidroksivitamin D (25(OH)D) ile ölçülür (5).

D vitamini, kandaki kalsiyum ve fosfor seviyelerinin düzenlenmesinde aktif rol oynar ve D vitamini eksikliği otoimmünite, alerji, kanser, gebelik komplikasyonları, metabolik sendrom, obezite, anormal glukoz metabolizması, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok sağlık sorunu ile ilişkilendirilmektedir (1,6). Ayrıca, D vitamini glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkiler ve eksikliği gebelikte gestasyonel diyabet (GDM) gelişimiyle ilişkili olabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde diyabet tanısı konmuşsa, bu durum GDM yerine, önceden mevcut olan Tip 1 veya Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılır (8).

Gebelikte Diyabet: Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Glikoz, pankreas beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasının birincil olarak düzenleyicisidir. İnsülinin işlevi ise yağ dokusu ve iskelet kasında glikoz alımını uyararak kan glikoz düzeyini homeostatik sınırlar içinde tutmaktır (9).

Kan glikoz düzeyindeki artış ile pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı başlar. İnsülin direnci dolaşımdaki normal yoğunlukta bulunan insüline karşı hücrelerin azalmış cevabı olarak tanımlanır. İnsülin direncinin patofizyolojik nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, genellikle insülinin etkisinin azalmasıyla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (10). İnsülin direncinin artması ve pankreastaki insülin üretiminin azalmasıyla hiperglisemi oluşur. Hiperglisemi ise Tip 2 diyabet mellitus (Tip 2 DM) patogenezinde rol oynar (11).

GDM, gebelik esnasında ilk kez teşhis edilen hiperglisemi türü olarak tanımlanır. Bu tanım uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan GDM tanımıdır, fakat bireyde önceden var olan hipergliseminin ayırt edilmesinde sınırlılıklar vardır çünkü doğurganlık çağındaki kadınlara, gebelik öncesinde ya da erken gebelik döneminde hiperglisemiye yönelik rutin ve evrensel bir tarama yapılmamaktadır. Bu nedenle, her ne kadar GDM gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilse de, bazı olgularda daha önceden var olan diyabetin geç tanı alınmış olması da mümkündür (12).

Fizyopatoloji

Gebelik, vücuttaki tüm sistemik uyum mekanizmalarının değiştiği ve yüksek derecede strese maruz kalınan fizyolojik bir süreçtir (13). Gebeliğin erken safhalarında, pankreas β - hücrelerinde hem hipertrofi hem de hiperplazi gözlemlenir ve bu hücreler, diyetle alınan glikoz seviyelerini dengelemek amacıyla insülin üretimini yaklaşık %60 oranında artırır (14,15). Bu metabolik değişiklikten dolayı maternal dokular insüline karşı duyarsız hale gelmektedir. Gebeliğin ikinci yarısında insan plasental laktojen, progesteron, östrojen, prolaktin, kortikotropin salgılatıcı hormon vb. plasental hormonlar ve plasental insulinez salınımı glukoz reseptörlerini bloke ederek insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Bunun sonucunda lipoliz ve glukoneogenez artıp glikojenez azalmaktadır (16) Karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığı ikinci trimesterin sonunda azalmaya başlar ve üçüncü trimesterde % 45- 70'e kadar düşer. Gebede oluşan insülin direnci, gebenin enerji kaynağı olarak karbonhidrat kullanımı yerine lipitleri kullanmasına ve ayrıca karbonhidratların fetüs tarafından kullanmasına neden olur (14). Fetüs, gebelik süresince enerji ihtiyacını karşılayabilmek için maternal glukozu kullanır. Bu dönemde, plasental hormonlara bağlı olarak artan insülin direncini dengelemek amacıyla maternal insülin üretimi de artar. Ancak bu artış, artan insülin direncini telafi edemediğinde maternal kan glukoz düzeyleri yükselir ve bu durum gestasyonel diyabetin gelişimine yol açar (15).

46

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri, Tanı ve Komplikasyonları

Gestasyonel diyabet çoğunlukla asemptomatiktir. Gebelerde ikinci trimester ve üçüncü trimesterde azalan insülin duyarlılığı ve artan insülin direnci sebebiyle Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tüm gebelerde GDM araştırılması için 24 - 28. hafta içinde tarama testi yapılmasını önermektedir (16- 18).

Gestasyonel Diyabet Mellitus risk faktörü olarak; maternal yaşın büyük olması (> 25 yaş), Tip 2 DM aile öyküsü, etnik köken (Asya ve Orta Doğu), beden kütle indeksinin 25 kg/m^2 ve üstünde olması, dislipidemi, fiziksel inaktivite, daha önceki gebelikte GDM öyküsü, gebelikte aşırı kilo alımı, preeklampsi, makrozomik bebek doğumu ($\geq 4 \text{ kg}$), birbirini izleyen 3 ve daha fazla düşük yapılması, fetal anomaliler, nedeni açıklanamayan fetal ölüm, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve polikistik over sendromu vardır (12,16). D vitamini yetersizliğinin gestasyonel diyabet gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olabileceği, konuya ilişkin literatürde tartışılmaktadır (5). GDM için değiştirilebilir risk faktörleri arasında sağlıklı beslenme, fiziksel hareketsizlik ve sigara içmek yer alır (12,16).

Risk faktörlerinden birine sahip olan gebelerde, 24. gebelik haftasına kadar beklenmeden, ilk prenatal muayenede standart diyabet tarama testlerinin yapılması önerilmektedir (18).

Tablo 1. GDM Tanı Kriterleri (16,19).

Tek aşamalı test		Açlık	1. Saat PPG	2. Saat PPG	3. Saat PPG
Tek aşamalı test (IADPSG/ADA/WHO kriterleri)	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer)	≥92 mg/dL	≥180 mg/dL	≥153 mg/dL	-
İki aşamalı test					
1. Aşama (ACOG)	50 g glukozlu test	-	≥140 mg/dL	-	-
2. Aşama (ACOG)	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer)	≥95 mg/dL	≥180 mg/dL	≥155 mg/dL	≥140 mg/dL

*PPG: postprandiyal plazma glikozu, OGTT: oral glikoz tolerans testi

** IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, ADA: Amerikan Diyabet Derneği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Akademisi

GDM tanısı koymak için herhangi bir uluslararası kriter yoktur. Amerika’da 2 aşamalı test kullanılırken, Avrupa ve Avustralya’da tek aşamalı test kullanılmaktadır (19). Hiperglisemi ilişkili Gebelik Komplikasyonları Çalışması (HAPO) ardından, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ortak bir şekilde gestasyonel diyabet tanı kriterlerini kabul etmişlerdir. Amerikan Diyabet Derneği (2017) kılavuzunda hem tek aşamalı hem de iki aşamalı OGTT’nin kullanılabileceğini bildirmiştir (16). Türkiye’de ise IADPSG kriterleriyle gestasyonel diyabet tanısı alan gebe sayısının önemli ölçüde artacağı ve bunun da ekonomik ve emosyonel zorlukları beraberinde getireceği vurgulanmakta, iki aşamalı tanı yaklaşımının (50 g glukozlu ön tarama testi ve gerekirse 100 g glukozlu OGTT) sürdürülmesi gerektiği belirtilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) GDM taramasının her iki yöntemle de yapılabileceğini görüşündedir (19). Gestasyonel diyabet tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

TEMED, GDM tanısı konulması için 50 g glukoz yüklemesi sonrası 1. Saat PPG 140-180 mg/dL olanlarda 75 ya da 100 g glukozlu OGTT önermektedir ayrıca 1. Saat PPG >180 mg/dL ise OGTT’ye gerek olmadan GDM tanısı konulabileceğini bildirmektedir (19).

Maternal D vitamini eksikliği anneye; preeklamsi, GDM, sezeryanla doğum, bakteriyel vajinosiz, kalsiyum malabsorbsiyonu, kemik kaybı, yetersiz kilo alımına neden olabilmektedir. Maternal D vitamini yetersizliğinin derecesine bağlı olarak da fetüs, yenidoğan ve infantta

düşük kemik mineralizasyonu, iskelet sistemi kusurları ve hastalıkları, konjinal rajitizm, diş minesini kusurları, düşük doğum ağırlığı; gestasyonel yaşa göre gerilik, hipokalsemi ve buna bağlı beyin ve kalp üzerinde olumsuz etkileri vardır (20).

Gebelikte D Vitamini

Kişinin D vitamini düzeylerini yaşlanma, cilt hiperpigmentasyonu, mevsim ve ülkenin bulunduğu coğrafi konum, güneş koruyucu kullanımı gibi birçok faktör etkileyebilir. Ayrıca toplumların sosyokültürel özellikleri, dini inanışları ve giyinme tarzları da D vitamini düzeylerini etkileyebilmektedir (20,21).

Bu faktörlerden dolayı dünyada D vitamini eksikliği %18-84 prevalans göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gebe kadınların %5-50'sinde D vitamini eksikliği görülmektedir, ayrıca Afro - Amerikalı kadınlar daha yüksek prevalansa sahiptir bunun nedeni olarak artmış cilt pigmentasyonu ve düşük diyetset alımı bildirilmiştir. Ülkemizde gebe kadınlarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği ile ilgili kapsamlı bir çalışma henüz yoktur. Mevcut çalışmalar incelenerek elde edilen bilgiler dahilinde gebe ve emzirme dönemlerindeki kadınların %46 - 80'inde ciddi düzeyde eksiklik (< 10 ng/dL) olduğu bildirilmektedir (20).

48

Gebelik sürecinde yeterli D vitamini alımının, anne ve bebek sağlığının korunması ve gebeliğe bağlı olumsuz sonuçların önlenmesi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde, D vitamini metabolizması artmaktadır. Gebeliğin dördüncü haftasında plasentanın gelişmesiyle birlikte, 25(OH)D'nin fetüse geçişi başlar. Fetal kordon kanındaki 25(OH)D seviyesi, annenin D vitamini düzeylerine paralel olarak değişmektedir. Ancak, aktif formu olan 1,25(OH)2D'nin plasentadan geçişi daha zor olmaktadır. Fetal böbrek ve plasenta, CYP27B1 enzimi aracılığıyla fetüste 1,25(OH)2D üretimini sağlar. Gebelik süresince, fetal iskelet gelişimi için gerekli olan kalsiyumun etkin bir şekilde kullanılmasını sağladığı için maternal 1,25(OH)2D3 ihtiyacı 4-5 kat artmaktadır (7).

Günümüzde gebelikte D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi konusunda net bir standart bulunmamaktadır. 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin doğru bir gösterge olarak kabul edilmesi ve bunun için geçerli bir testin tanımlanması hususunda bir fikir birliği sağlanamamıştır. D vitaminin metabolizmasının karmaşık yapısı, gebelik dönemindeki düzeylerin değerlendirilmesinin doğruluğunu tartışmalı hale getirmektedir. Ayrıca, gebe olmayan kadınlar için belirlenen ideal 25(OH)D düzeylerinin gebelikte yeterli olup olmayacağı konusunda kesin bilgiler bulunmamaktadır. Bu durum, gebelikte vitamin D düzeylerinin izlenmesi ve yönetilmesinde belirsizliklere yol açmaktadır (20).

Dünya genelinde D vitamini yetersizlik ve eksiklik düzeyleri ile ilgili farklı görüşler vardır. Dünya Sağlık Örgütü, serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri < 12 ng/mL eksiklik; 12–20 ng/mL ise yetersizlik olarak kabul edilmektedir (23). Endokrin Derneği klinik uygulama kılavuzuna göre, serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin 20 ng/mL'nin altında olması eksiklik, 10 ng/mL'nin altındaki seviyelerin ise ciddi eksiklik olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (24). 2017 yılında Pisa'da düzenlenen Uluslararası D Vitamini Konferansı'nın

özet bildirisine göre, 12 ng/mL'nin altındaki D vitamini düzeyleri, eksiklik olarak kabul edilip rikets ve osteomalazi gibi kemik hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. (25).

Küresel beslenme raşitizminin önlenmesi ve yönetimi üzerine yapılan bir uzlaşma önerileri panelinde ise D vitamini eksikliği için <30 nmol/L (<12 ng/mL), yetersizlik için 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) ve yeterli düzey için >50 nmol/L (>20 ng/mL) kabul edilmiştir (15). Literatürde D vitamini eksikliği ile ilgili farklı sonuçlar mevcut olsa da, 25 OH-D vitamini düzeyinin kesim değeri olarak 12 ng/mL'nin uygun bir sınır olduğu düşünülmektedir (5).

Gebeler, yenidoğanlar, süt çocukluğu dönemleri, D vitamini eksikliğine karşı en hassas gruplar arasında yer aldığından, doğum öncesi dönemde D vitamini takviyesinin klinik önemi dikkatle değerlendirilmelidir. Farklı sağlık kuruluşları arasında günlük D vitamini alım miktarlarına ilişkin belirgin bir görüş birliği bulunmasa da sağlıklı bir gebelik süreci ve sonrası için gebelik ve emzirme dönemlerinde D vitamini takviyesi yapılmasının önerildiği belirtilmektedir (20). Gebelikteki D vitamini gereksinim düzeyi (RDA); IOM, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Akademisi (ACOG) tarafından 600 IU/gün olarak belirlenmişken (26); Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), daha düşük bir doz olan 200 IU/gün seviyesini önermektedir (27). T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen bir programda, gebeliğin 12. haftasıyla birlikte doğumdan sonraki 6 ay içerisinde 1.200 IU/gün D vitamini desteği verilmeye başlanmaktadır (29). 25-hidroksivitamin D düzeyine göre D vitamini durumunun belirlenmesi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 25-hidroksivitamin D Düzeyine Göre D Vitamini Durumunun Belirlenmesi (30).

D vitamini durumu	Amerika Tıp Enstitüsü (IOM)	Amerika Endokrin Derneği (ENDO)
Eksiklik	< 12 ng/mL (30 nmol/L)	< 20 ng/mL (50 nmol/L)
Yetersizlik	12 - 20 ng/mL (30-50 nmol/L)	21 - 29 ng/mL (52,5 - 72,5 nmol/L)
Yeterli D vitamini alımı	>20 ng/mL (50 nmol/L)	>30 ng/mL (75 nmol/L)
Toksisite (potansiyel olumsuz etki)	>50 ng/mL (125 nmol/L)	>150 ng/mL (375 nmol/L)

*IOM: Amerika Tıp Enstitüsü, ENDO: Amerika Endokrin Derneği

D Vitamini ve Diyabet

Gestasyonel diyabet mellitus gelişimi, diyabetle benzer şekilde, birçok farklı mekanizma ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar arasında β - hücre işlev bozukluğu, insülin direnci, yağ dokusu işlev bozukluğu, glukoneogenez, bağırsak mikrobiyotası disbiyozu ve oksidatif stres yer almaktadır. Hastalığın patogenezinin karmaşık doğası nedeniyle edinilen bilgiler hala sınırlıdır (31).

İnsülin direncinin, gestasyonel diyabet gelişiminin temel nedenlerinden biri olduğu

bilinmektedir. Hamileliğin ilk trimesterinde, insülin üretimi pankreas β - hücre hacmindeki artış ve yüksek hormon duyarlılığı ile paralel olarak aşamalı bir şekilde yükselmektedir (32). Gestasyonel diyabet durumunda, iskelet kası ve maternal yağ dokularındaki bozulmuş insülin sinyalizasyonu nedeniyle insülin direnci artış gösterir (33). Gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlar ve GDM tanısı almayan kadınlar gebelik süresince inflamatuvar belirteç yönünden kıyaslandığı zaman çoğunlukla GDM tanısı almış kadınların belirteçleri daha yüksek seviyede bulunur (34). Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerde, kan plazmasındaki inflamatuvar moleküllerin seviyelerindeki artış, metabolik ve inflamatuvar yolların düzensizleşmesine sebep olmaktadır (35). Gestasyonel diyabette kan plazmasında proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- α ve leptin seviyeleri artış gösterir, ayrıca anti-inflamatuvar moleküllerden olan IL-4, IL-10 ve adiponektin seviyelerinde azalma gözlemlenmektedir (14, 33, 34). Leptin, hafif inflamasyon durumunu tetikleyen TNF- α üretimini artırmaktadır (35). Normal glukoz toleransına sahip gebe kadınlar ile GDM gelişen gebelerde TNF- α 'nın, insülin duyarlılığıyla ters orantılı olduğu belirtilmiştir (41). TNF- α 'nın, insülin reseptörü substratı-1 (IRS-1) üzerindeki serin fosforilasyonunu artırıp, insülin reseptörü (IR) üzerindeki tirozin kinaz aktivitesini azalttığı, böylece insülin sinyal yollarında bozulmaya yol açtığı ve insülin direncini tetiklediği gözlemlenmiştir. Plasenta, GDM ile ilişkili inflamasyona katkıda bulunan önemli bir bileşendir. Yağ dokularının plasenta ile etkileşime girerek inflamasyona ve buna bağlı olarak insülin direncine yol açabileceği düşüncesi vardır (33). Gebelik hormonlarının da insülin direnci ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Maternal hormonlar (kortizol, leptin, insan koryonik gonadotropin (HCG), prolaktin, östrojen, progesteron ve plasental hormonların [insan plasental büyüme faktörü (hPG), insan plasental laktojeni (hPL)] seviyelerindeki değişikliklerin insülin direnci gelişiminde bağlantı olduğu gözlenmiştir (33, 41, 42). Ayrıca plazma leptin düzeyinin artışında, yağ dokusundan salgılanan leptinden ziyade, plasentadan salgılanan leptin düzeyi önemlidir (43). Bu değişiklikler, özellikle anne yağ dokusunun mobilizasyonu yoluyla, gebelik ve GDM başlangıcı ile ilişkili insülin direncinin daha da kötüleşmesine yol açabilir (44). En yüksek leptin seviyesine gebeliğin 28. haftasında ulaşılır (43). Sonuç olarak gebelikteki insülin direncine ve GDM başlangıcına birden fazla hormon etki etmektedir.

D Vitamini ve Glukoz Homeostazi

D vitamini eksikliğinin gestasyonel diyabet, preeklampsi ve insülin direnci gibi gebelikle ilişkili sağlık sorunlarıyla bağlantılı olabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, D vitamini düzeyleri ile obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkinin kesinliği henüz netleşmemiştir; ayrıca, eksikliğin insülin direncini artırarak hiperinsülinizme neden olabileceğine dair bulgular sınırlıdır (7).

D vitamininin glukoz homeostazi üzerindeki etkisiyle ilgili insanlarda yapılan çalışmaların kanıtları hala tartışma konusudur (22).

D vitamini, glukoz homeostazını çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkileyebilir:

Anti-inflamatuvar etkisi: D vitamini, bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin inflamatuvar yanıtını düzenleyerek pankreas β -hücrelerinin fonksiyonunu korumada rol oynar; bu özelliği

sayesinde insülin üretiminde azalmaya neden olabilecek hücrel iltihaplanmanın önüne geçebilir (5, 22, 28).

İnsülin reseptörünün etkisi: D vitamini, pankreatik β -hücrelerden insülin sekresyonunu desteklemenin yanı sıra, insülin reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak periferik dokularda insülin duyarlılığını artırabilir (22, 28, 45). Ayrıca duodenumdan kalsiyum emilimini ve böbreklerden geri emilimini düzenleyerek, hücre içi kalsiyum dengesini sağlar. Bu durum, reseptör aracılı endositozla kalsiyum sinyali oluşturan insülin reseptörlerinin etkinliğini destekler. Hücre zarlarından kalsiyum giriş hızını düzenleyerek yeterli bir hücre içi kalsiyum havuzu sağlayan D vitamini, insülinin sinyal iletim yollarını etkinleştirmesi açısından önemli bir rol oynar (45).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve vitamin D yollarının etkileşimi: D vitamininin glukoz homeostazındaki rolü, IGF ve D vitamini yolları arasındaki etkileşimle ilişkilidir (45). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ile ortak çalışan vitamin D reseptörleri (VDR), kas ve kemik dışında birçok periferik dokuda yer alır (2, 28).

51

Bu reseptörlerin varlığı, vitamin D'nin insülin duyarlılığını artırma ve pankreas β -hücrelerinde insülin sekresyonunu modüle etme potansiyelini destekler (22, 28, 45).

Obezite ve gestasyonel diyabet risk faktörlerinin azaltılması: D vitamini, obezite gibi GDM ile ilişkili yaygın risk faktörlerinin etkilerini dolaylı yoldan azaltabilir. Vitamin D, yağda çözünen bir vitamin olduğundan, kan dolaşımından yağ dokularına geçişi, vitaminin biyolojik olarak kullanılabilirliğini sınırlandırabilir. Ayrıca, obeziteye sahip bireylerde daha yüksek D vitamini bağlama proteini (VDBP) seviyeleri bulunur, bu da vitamin D'nin aktif fraksiyonlarını azaltabilir (45).

D vitamini takviyesinin insülin salgısını artırabileceği ve gebelikte D vitamini eksikliğinin gestasyonel diyabet gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir; ancak gebelik sırasında D vitamininin glukoz homeostazı üzerindeki etkileri ve gestasyonel diyabetin gelişimindeki rolü hâlâ netlik kazanmamıştır (22).

D Vitamini ve Gestasyonel Diyabet İlişisini Destekleyen Bilimsel Kanıtlar

D vitamini eksikliğinin pankreasın insülin salgılama kapasitesini azaltabileceği, ayrıca D vitamini reseptörlerinin pankreas β -hücreleri ile insüline duyarlı kas ve yağ dokularında yer almasının bu vitaminin insülin üretimi ve insülin duyarlılığı üzerinde doğrudan etkili olabileceğini düşündürdüğü bildirilmektedir (36,37). Ayrıca, D vitamini eksikliğinin insülin salgısını bozabileceği ve insülin direncini artırarak tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (38). Güncel meta-analizler, yüksek D vitamini seviyelerinin tip 2 diyabet riskini azaltabileceğini ve D vitamini takviyesinin diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirebileceğini desteklemektedir (39,40).

Çeşitli çalışmalarda, gebelikte D vitamini düzeyleri ile GDM arasında pozitif ilişki olabileceği

bildirilmiştir. Güngör ve arkadaşları tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmada, gebeliğin 11–14. haftalarında ölçülen D vitamini düzeylerinin GDM tanısı alan gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve eksiklik oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, GDM grubunda açlık kan şekeri, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (8). Benzer şekilde Karkın ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif bir çalışmada, tüm gebelerde D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu; ancak GDM’li grupta bu düzeylerin daha düşük olduğu ve eksikliğin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (46). İran’da yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada ise, günlük 5000 IU D vitamini alan gebelerde GDM gelişme oranının plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak OGTT ve D vitamini düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (47). D vitamini takviyesi, GDM riskini azaltmada potansiyel bir koruyucu etkiye sahip olabileceğinden, gebelik döneminde yeterli D vitamini alımını sağlamak amacıyla verilen takviyeler önemli olabilir.

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, D vitamini eksikliğinin GDM riskini artırdığı ve eksiklik derecesi arttıkça riskin de paralel şekilde yükseldiği ortaya konmuştur (48). Benzer şekilde, Lu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında, D vitamini yetersizliği ile GDM arasında anlamlı bir ilişki olduğu; ancak bu ilişkinin ülkeye, çalışma tasarımına, değerlendirme yöntemine ve diğer değişkenlere göre farklılık gösterebileceği ifade edilmiştir (49). Bununla birlikte, Amraei ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derlemede, bazı çalışmalar D vitamini eksikliği ile GDM arasında pozitif ilişki bildirmiş; genel olarak ise ilişkinin zayıf düzeyde olduğu ifade edilmiştir (50). Yirmi dokuz gözlemsel çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, D vitamini yetersizliğinin GDM riskini %39 oranında artırdığı ve GDM’li kadınlarda 25(OH)D düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (51). Ek olarak, prospektif vaka-kontrol çalışmalarını içeren sistematik bir incelemede, D vitamini eksikliği olan bireylerde GDM riskinin %26 daha yüksek olduğu; 25(OH)D düzeylerinin 40–90 nmol/L aralığında olması durumunda bu riskin azaldığı bildirilmiştir (52). Çek Cumhuriyeti’nde yapılan gözlemsel bir çalışmada, GDM’li gebelerde aile öyküsü, önceki GDM öyküsü ve düşük D vitamini düzeylerinin daha yaygın olduğu; gebelik süresince kilo alımının daha az ve yenidoğanların ağırlıklarının daha düşük olduğu saptanmıştır (53). D vitamini eksikliğinin yalnızca GDM’ye yol açmakla kalmayıp aynı zamanda gebelerin beslenme durumu ve fetüsün gelişimi üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Geniş katılımcı sayısına sahip prospektif bir gözlemsel çalışmada ise, ilk trimesterde D vitamini eksikliği olan kadınlarda ikinci trimesterde GDM gelişme riskinin arttığı ve bu ilişkinin çeşitli değişkenler için yapılan ayarlamalardan sonra da anlamlılığını koruduğu gösterilmiştir (54). Benzer şekilde, Suudi Arabistan’da yürütülen gözlemsel bir çalışmada, ilk trimesterde D vitamini eksikliği saptanan kadınlarda GDM riskinin 2,87 kat arttığı; bununla birlikte trigliserit ve açlık glikoz düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (55). D vitamini eksikliğinin GDM riskini artırmasının yanı sıra, artan trigliserit ve açlık glikoz düzeyleri gibi metabolik değişikliklerle ilişkili olması, bu eksikliğin gebelerde daha geniş kapsamlı metabolik değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

Sadeghian ve arkadaşlarının yürüttüğü meta-analizde, 25-hidroksivitamin D [25(OH)D]

düzeyindeki her 4 ng/mL artışın GDM riskini %2 azalttığı, ayrıca en yüksek D vitamini düzeyine sahip kadınların GDM riskinin %29 daha düşük olduğu belirtilmiştir (56). Çin’de gerçekleştirilen büyük ölçekli bir gözlemsel çalışmada, gebeliğin 20. haftasından önce düşük D vitamini düzeylerinin GDM için bağımsız bir risk faktörü olabileceği; bu etkinin özellikle orta düzeyde yüksek beden kitle indeksine sahip kadınlarda koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (57). Bununla birlikte, literatürde çelişkili bulgular da mevcuttur. Örneğin, Finlandiya’da yapılan kesitsel kohort bir çalışmada, GDM’li ve GDM’siz gebeler arasında D vitamini düzeyleri benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, gebelikte optimal 25(OH)D düzeyine sahip annelerin bebeklerinde doğum ağırlığı daha yüksek, baş çevresi ise daha küçük ölçülmüştür (58). Türkiye’de gerçekleştirilen bir gözlemsel çalışmada, bilinen risk faktörü bulunmayan kadınlarda D vitamini düzeyleri ile GDM gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (59). Benzer şekilde, Vivanti ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif kohort çalışmasında, D vitamini düzeyleri ile GDM, preeklampsi, erken doğum ve küçük gebelik haftasına sahip bebek (SGA) doğumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (60).

SONUÇ

Sonuç olarak, D vitamini düzeyleri ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların büyük bir kısmı, D vitamini eksikliğinin GDM gelişme riskini artırdığını göstermektedir. Meta-analizler ve sistematik derlemeler bu yönde güçlü bulgular sunarken, bazı gözlemsel çalışmalar anlamlı ilişki bildirmemektedir. Genel olarak bulgular, D vitamini yetersizliğinin GDM riskini artırabileceğini desteklemekte; ancak ilişkinin gücü, çalışmalarda kullanılan yöntemlere, örneklem özelliklerine ve değerlendirme kriterlerine göre farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle D vitamini ve GDM ilişkisini destekleyecek daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Avşar E, Şahiner DL. D vitaminine genel bir bakış. Akdeniz Tıp Dergisi. (2020); 6(2):168-174.
2. Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, ve ark. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. J Am Coll Nutr. 2015; 34(4):359-65.
3. Balcı C, Toktaş, N. D vitamini sentezi, metabolizması ve sağlık üzerine etkileri. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021; 6(1): 34-47.
4. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. Am J Clin Nutr. 2008; 88(2):500S-506S.
5. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, ve ark. Vitamin D: Before, during and after pregnancy: Effect on neonates and children. Nutrients. 2022; 14(9):1900.
6. Mertoğlu C, Günay M, Kulhan M. Gebelikte, gestasyonel diyabette ve üreme çağı kadınlarında D vitamini düzeyi. Van Tıp Dergisi. 2017; 24(4): 328-332.
7. Sel G, Seyhan Baydağ S, Barut A, ve ark. Gebelerde İlk Trimester Plazma D Vitamini Düzeyleri ile Gestasyonel Diyabet Arasında İlişki Var mı?. Turkish Journal of Diabetes and Obesity. 2020; 4(1):36-40.
8. Güngör K, Dokuzeylül Güngör N. İlk trimester maternal vitamin D düzeyleri ve

- gestasyonel diyabet riski. Ankara Med J. 2021; 21(3): 339-349
9. Rachdaoui N. Insulin: The friend and the foe in the development of Type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2020; 21(5):1770.
10. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2017; 24(3), 116-125.
11. Ekici M. Nergiz-Ünal R. İnsülin direnci, beslenme, yağlı yemek isteği ve CD36 reseptörü arasındaki ilişki. Türk Tarım Dergisi - Gıda Bilimi ve Teknolojisi , 2017; 5 (9), 1108–1118.
12. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, ve ark. Gestational diabetes mellitus in Europe: A systematic review and meta-analysis of prevalence studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:691033.
13. Pardo F, Subiabre M, Fuentes G, ve ark. Altered foetoplacental vascular endothelial signalling to insulin in diabetes. Mol Aspects Med. 2019; 66:40-48.
14. Lorenzo PI, Martín-Montalvo A, Cobo Vuilleumier N, ve ark. Molecular Modelling of Islet β -Cell Adaptation to Inflammation in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2019; 20(24):6171.
15. Lizárraga D, García-Gasca A. The placenta as a target of epigenetic alterations in women with gestational diabetes mellitus and potential implications for the offspring. Epigenomes. 2021; 5(2):13.
16. Metin S. Gestasyonel diyabette güncel tedavi yaklaşımları. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2017; 2(1), 1-14.
17. Kürklü NS, Ayaz A. D Vitamini ve gestasyonel diyabet. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015; 4(3), 454-467.
18. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care. 2017; 40(Suppl 1):S114-S119.
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022. Ankara.
20. Çağlayan A, Katlan DC. Vitamin D eksikliğinin ve toksisitesinin maternal-fetal, infant ve çocuk sağlığı üzerindeki zararlı sonuçları. Journal of Literature Pharmacy Sciences. 2018; 7(3):205-26
21. Onat T, Başer E, Çaltekin MD, ve ark. Maternal serum d vitamini seviyesinin gebelik sonuçlarına etkisi. The Effect of Maternal Serum Vitamin D Level on Pregnancy Results. Bozok Tıp Dergisi. 2020; 10(2), 132-136
22. Alzaim M, Wood RJ. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. Nutr Rev. 2013; 71(3):158-67.
23. World Health Organization. Micronutrient survey manual. Geneva: World Health Organization; 2020.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
25. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempes CT, Bilezikian JP. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. J Clin Endocrinol Metab. 2019

- Feb;104(2):234–240.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. Obstet Gynecol. 2011 Jul;118(1):197–8.
27. World Health Organization. Evidence and recommendation on antenatal vitamin D supplements. In: Vitamin D supplementation for women during pregnancy: ELENA evidence summary. Geneva: WHO; 2019.
28. Mousa A, Abell S, Scragg R, de Courten B. Vitamin D in Reproductive Health and Pregnancy. Semin Reprod Med. 2016; 34(2):13.
29. T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 34 Sayılı Genelge. Gebelere D Vitamini Destek programı. 2011. Ankara
30. Sowell KD, Keen CL, Uriu-Adams JY. Vitamin D and reproduction: From gametes to childhood. Healthcare (Basel). 2015; 3(4):1097-120.
31. Lu, Wenqian Hu, Chengl,2,3. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. Chinese Medical Journal 135(16):p 1940-1951, August 20, 2022.
32. Valencia-Ortega J, Saucedo R, Sánchez-Rodríguez MA, ve ark. Epigenetic Alterations Related to Gestational Diabetes Mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22, 9462.
33. Abu Samra N, Jelinek HF, Alsafar, ve ark. Genomics and epigenomics of gestational diabetes mellitus: understanding the molecular pathways of the disease pathogenesis. Int J Mol Sci. 2022; 23;23(7):3514.
34. Ryan AS. Inflammatory markers in older women with a history of gestational diabetes and the effects of weight loss. J Diabetes Res. 2018; 2018:5172091.
35. Siddiqui S, Waghdhare S, Jha S, ve ark. Role of immunological markers in gestational diabetes mellitus-a brief review. Diabetes Metab Syndr. 2019 Sep;13(5):2983-2985.
36. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980;209(4458):823-5.
37. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2019;21(5):1063-1073.
38. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(1):205-32.
39. Zhao J, Li S, Liu H, et al. Association between vitamin D and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Res Clin Pract. 2020;166:108290.
40. Mirhosseini N, Vatanparast H, Kimball SM. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis. Nutrients. 2017;9(3):259.
41. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, ve ark. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An Updated Overview. J Diabetes Res. 2019 Nov 19;2019:5320156. PMID: 31828161; PMCID: PMC6885766.
42. Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. Biomed Pharmacother. 2021; 143:112183.
43. Stern C, Schwarz S, Moser G, ve ark. Placental endocrine activity: Adaptation and disruption of maternal glucose metabolism in pregnancy and the influence of fetal sex.

- Int J Mol Sci. 2021; 22(23):12722.
44. Pérez-Pérez, Antonio, Teresa Vilariño-García, ve ark. Leptin and nutrition in gestational diabetes. *Nutrients*. 2020; 12(7):1970.
45. Rizzo G, Garzon S, Fichera M, ve ark. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: Is There a Link? *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(11):511.
46. Karkın PÖ. Demirci ilçesinde gestasyonel diyabet ile d vitamini düzeylerinin ilişkisi: Bir kırsal alan çalışması/gestasyonel diyabet ile d vitamini ilişkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 35(2):137-145.
47. Shahgheibi S, Farhadifar F, Pouya, B. The effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes in high-risk women: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2016; 21(1), 2.
48. Zhang MX, Pan GT, Guo JF, ve ark. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2015; 7(10):8366-75.
49. Lu M, Xu Y, Lv L, ve ark. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(5):959-66.
50. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, ve ark. Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2018; 9:7.
51. Hu L, Zhang Y, Wang X, ve ark. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45(1):291-300.
52. Milajerdi A, Abbasi F, Mousavi SM, ve ark. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2021; 40(5):2576-2586.
53. Pleskačová A, Bartáková V, Pácal L, ve ark. Vitamin D Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus during Pregnancy and Postpartum. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:260624.
54. Aslan Çin NN, Yalçın M, Yardımcı H. Vitamin D deficiency during the first trimester of pregnancy and the risk of developing gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2022; 51(5):526-535.
55. Al-Ajlan A, Al-Musharaf S, Fouda MA, ve ark. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1):86.
56. Sadeghian M, Asadi M, Rahmani S, ve ark. Circulating vitamin D and the risk of gestational diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Endocrine*. 2020; 70(1):36-47.
57. Yue CY, Ying CM. Sufficiency serum vitamin D before 20 weeks of pregnancy reduces the risk of gestational diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2020; 17:89.
58. Hauta-Alus HH, Viljakainen HT, Holmlund-Suila EM, ve ark. Maternal vitamin D status, gestational diabetes and infant birth size. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 D ;17(1):420.
59. Bal M, Şahin Ersoy G, Demirtaş Ö, ve ark. Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with diabetes mellitus development in pregnant women at low risk for

- gestational diabetes. Turk J Obstet Gynecol. 2016; 13(1):23-26.
60. Vivanti AJ, Monier I, Salakos E, ve ark. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020; 49(8):101883.