

D VİTAMİNİ VE GESTASYONEL DİYABET

Nilgün SEREMET KÜRKLÜ¹, Aylin AYZAZ²

ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında gelişen β hücre disfonksiyonu ve insülin direnci olarak tanımlanır. Gestasyonel diyabet, anne ve fetusta bir çok komplikasyona neden olabilmektedir. Normoglisemi sağlanamamış gestasyonel diyabetli kadınlar sezaryan doğum ve ileriki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişimi riskine sahip olurken, çocuklarda ise fetal makrozomi, omuz distosisi, konjenital anomali, neonatal mortalite, hipoglisemi ve ilerleyen yaşlarda obezite ve tip 2 Diyabet görülme riski yüksektir. Literatürde, gebelerde D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü belirtilmektedir. Gebelik döneminde D vitamini yetersizliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de maternal D vitamini eksikliğinin neonatal hipokalsemi, kemik yoğunluğunun azalması ve rikets riskinin ortaya çıkmasına neden olmasının yanı sıra, annede sezaryan doğum, preeklampsi riskini arttırmaktadır. Gebelerde D vitamini ve gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcut iken sonuçları çelişkilidir. Bu derlemede gestasyonel diyabet ve D vitamini arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Gestasyonel Diyabet, Gebelik, Maternal D Vitamin

VITAMIN D AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is described as B cell dysfunction and insulin resistance during pregnancy. Gestational diabetes can cause important complications for mother and fetus. Women with gestational diabetes has not been achieved normoglycaemia having a risk for cesarean delivery and the development of type 2 diabetes in later life; fetal chromosomes, shoulder dystocia, congenital malformations, neonatal mortality, hypoglycemia, and advancing age, obesity and type 2 diabetes risk seen are high in children. In the literature, vitamin D deficiency is common in pregnant women is stated. Vitamin D deficiency during pregnancy is the most important risk factor for vitamin D deficiency of newborn and infancy, therefore, maternal vitamin D deficiency causes neonatal hypocalcemia, bone density decreases and the emergence of rickets risk , as well as maternal cesarean delivery and preeclampsia risk increases. There were few studies demonstrating the relationship between vitamin D and gestational diabetes in pregnant women, while results are conflicting. In this review aimed to evaluate the relationship between gestational diabetes and vitamin D.

Key Words: Vitamin D, Gestational Diabetes Mellitus, Pregnancy, Maternal Vitamin D.

¹Uzm. Dyt., T.C Sağlık Bakanlığı Iğdır Devlet Hastanesi

²Doç.Dr.Aylin Ayaz, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

İletişim/ Corresponding Author: Nilgün SEREMET KÜRKLÜ

Tel: 4762260303 **e-posta:** nilgunseremet@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 13.09.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 16.04.2015

GİRİŞ

D vitaminin, güneş ışığı ile ciltte 7-dehidrokolesterolden endojen olarak sentez edilen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve diyet ve gıda takviyelerine eklenen ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. D vitaminin her iki formu da D vitamini bağlayan protein (DBP) ile karaciğere taşınarak, karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D'ye ve böbreklerde de 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşmektedir (1). 1,25(OH)₂ vitamin D ise karaciğer, pankreas, beyin, akciğer, meme, cilt, kas ve adipoz dokuyu içeren birçok hücrede bulunan reseptörleri (VDR) aracılığı ile çok sayıda dokuyu etkilemektedir (2).

İnsan vücudunda D vitamini durumu 25(OH) vitamin D düzeyi ile değerlendirilmektedir. Serum 25(OH) D düzeyi güneş ışığına maruziyet, yaşanılan bölgenin deniz seviyesinden yüksekliği, deri pigmentasyon yoğunluğu, yaş ve beslenmeyle alınan D vitamini miktarına göre değişmektedir. Bu nedenlere bağlı olarak 30 ng/mL serum 25-OH vitamin D düzeyi eşik değer olarak alınmakta ve 30 ng/mL altındaki değerler yetersiz/düşük, 10 ng/mL altı ise eksiklik olarak kabul edilmektedir (3).

D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ kemik mineralizasyonu, kalsiyum ve fosfor homeostazı ve iskelet gelişiminde rol almasının yanı sıra; hormon salgılanması, immun fonksiyonlarının düzenlenmesi, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regülasyonunda rol almasından dolayı diyabet, kanser, enfeksiyon ve otoimmun hastalıklar ile de ilişkilendirilmektedir (4).

I. D VİTAMİNİ ve GEBELİK

Gebelik döneminde D vitamini ihtiyacı arttığından dolayı, gebeler D vitamini yetersizliği açısından risk grubundadır. Kapalı giyim tarzı ve ekvatora uzak olan ülkelerin coğrafi konumlarının etkisi ile tüm dünyada gebelerde D vitamini eksikliği %18-%84 oranında olduğu belirtilmektedir (5).

Gebeliğin sağlıklı devam edebilmesi için gereken maternal D vitamini düzeyi hayati önem taşımaktadır. Eksikliğin anne ve bebek sağlığı açısından risk oluşturan birçok hastalık ilgili olabileceği belirtilmektedir (6,7). Gebelik döneminde D vitamini yetersizliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörü olduğu bu nedenle de maternal D vitamini eksikliğin kalsiyum homestasında değişikliğe neden olarak neonatal hipokalsemi, kemik yoğunluğunun azalması ve rikets riskinin ortaya

çıkmasına neden olmaktadır (8). Bordnar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, maternal 25-(OH) vitamin D eksikliğinin preeklampsi için bir risk faktörü olduğunu değerlendirmişlerdir (9). Preeklampsi ve D vitamini yetersizliği arasındaki ilişkinin gösterildiği 9 çalışmanın metaanalizinde gebelikteki D vitamini yetersizliğinin preeklampsi riskini 1.7 kat arttırdığı belirtilmiştir (10). Yapılan klinik çalışmalarda düşük maternal (OH) vitamin D düzeyi ile düşük doğum ağırlığı, sezeryan doğum riskinin arttığı gösterilmiştir (11,12).

Maternal serum ve kordon kanındaki 25(OH) D vitamini düzeyi pozitif ilişkilidir. Maternal D vitamini suplementasyonundan sonra maternal ve kordon kanındaki 25-(OH) vitamin D düzeylerinde artış görülmüştür (13).

Günlük D vitamini gereksinimi konusunda ülkeler ve kuruluşlar arasında farklı öneriler bulunmakta olup henüz görüş birliğine ulaşılmış değildir. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine; IOM) gebelerin 600 IU D vitamini alması gerektiğini, D vitamini eksikliği görülen gebelerde günlük alım 4000 IU'ye kadar çıkabildiği ve emzirme boyunca hem kendi sağlığı hem de bebeklerinin sağlığının sürdürülmesi bakımından aynı doza devam etmeleri gerektiği belirtilmektedir (14,5). Gebeler için önerilen günlük 600 IU D vitaminin serum 25(OH) vitamin D düzeyini yaklaşık 50 nmol/L düzeylerinde tutacağı ve yetersizlik oluşturmayacağı belirtilmektedir (15). Gebelerdeki D vitamini eksikliğinin hem anne hem de bebek sağlığı açısından risklere neden olmasından dolayı ülkemizde de 2011 yılında Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından başlatılan bir projede tüm gebelere günde tek doz 1200 IU (9 damla) D vitamini gebeliğin ikinci trimesterinden sonra başlanarak doğum sonrası altı ay süresince toplam 12 ay verilmesi önerilmektedir (3).

II. D VİTAMİNİ ve DİYABET

Mekanizması tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte hayvan çalışmalarında 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin insülin sentezini, salgılanmasını ve aktivasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (4). D vitamini eksikliğinin insülin konsantrasyonlarında ve duyarlılığında değişikliklere neden olduğu yapılan insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Vitamin D'nin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda adacık hücrelerinin 1,25 (OH)₂ vitamin D ile stimülasyonu ile sitozolik kalsiyum düzeyinin arttığı ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile insülin salımının gerçekleştiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin diyetle alımındaki eksiklik sonucu ekstrasellüler ve intrasellüler

kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin salınımında değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir. İnflamasyon da beta hücre hasarı ve insülin direnci ile ilişkilidir. TNF- α , interlökin-6, C reaktif protein ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin tip 2 diyabette (tip 2 DM) arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçler insülin sinyalizasyonunu etkileyerek insülin direncine neden olabilmektedir. Vitamin D'nin interlökin-6 ve TNF- α düzeylerini, monosit-makrofajın T hücrelerine antijen sunumunu azalttığı, dendritik hücrelerin matürasyonunu engellediği ve lenfositler üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, serum 25(OH) vitamin D düzeyi ile glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (17). Agarval ve arkadaşları tarafından 71 diyabetik olmayan postmenopozal kadında serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada insülin direnci (HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance) ve 25(OH) vitamin D arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (18). Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da D vitamini düzeyi ve tip 2 DM arasında ilişki saptanmıştır. Anderson ve arkadaşlarının 41504 hastanın kayıtlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada ise düşük D vitamini düzeylerinin kardiyometabolik olaylarla ve ilişkili olduğu ve tip 2 DM riskini arttırdığı gösterilmiştir (19). Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ile tip 2 DM insidansı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 21 prospektif çalışmanın meta analizinde, serum 25(OH) vitamin D ve Tip 2 DM insidansı arasında negatif yönde olumlu bir ilişki olduğu belirtilmiştir (20).

Tip 2 DM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri de obezitedir. Obezite hipovitaminosis D ile de ilişkili bulunmuştur (16). Yağ kitlesi ile serum 25(OH) vitamin D arasında ters ilişki mevcuttur. Bu durum D vitamini yağ dokusunda depolanması nedeniyle aktif haline dönüşmemesiyle açıklanabilir. Ayrıca yağ dokusunda depolanan D vitamini adipositlerde de intrasellüler kalsiyumu arttırarak lipogenezi indükleyebilir (21). Sağlıklı hafif şişman ve obez bireylerde serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ile Beden Kütle İndeksi (BKİ), bel çevresi, açlık plazma insülin ve HOMA-IR değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu ve obez bireylerde düşük serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin insülin direnci ve/veya hiperinsülinemiden sorumlu olduğu belirlenmiştir (22).

III. GESTASYONEL DİYABET

Gestasyonel diyabet (GDM), Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre gebelik sırasında başlamış veya ilk defa gebelikte fark edilmiş değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (23). Gebelik plasental hormonların insülin duyarlılığında meydana getirdiği değişikliklerden dolayı "diyabetojenik durum" olarak tanımlanabilir (24). Normal gebeliğe kıyasla gestasyonel diyabeti olan bir gebede, bozulmuş β hücre fonksiyonu, azalmış β hücre adaptasyonu kaynaklı normal glisemik düzeyi sağlamak için yetersiz insülin salınımı görülmektedir. Genellikle birinci trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerinde (< 20 hafta) yüksek östrojenden dolayı insülin direnci artarken, ikinci trimesterin geç ve üçüncü trimesterin erken dönemlerinde İnsan plasental laktojen (hPL), prolaktin, kortizol ve leptinin etkisi ile insülin duyarlılığı azalır (13,25). Bu nedenle ADA gebeliğin 24-28. haftaları arasında tüm gebelere gestasyonel diyabet taraması yapılmasını önermektedir. Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla tek aşamalı ve iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması giderek azalmakta ve tek aşamalı tanı testi kullanımı yaygınlaşmaktadır. İki aşamalı yaklaşımda gebeliğin 24- 28. haftaları arasında 50 g glukozlu sıvıdan sonra plazma glukozunun > 140 mg/dl olması gestasyonel diyabet açısından kuşkulu bir durum olacağından ikinci aşamasında gebeye 75 g glukozlu 2 saatlik veya 100 g glukozlu 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Her iki testte de en az iki değer normal sınırları aşması sonucunda Gestasyonel Diyabet tanısı koyulmaktadır. Tek aşamalı tanı yaklaşımında ise, gebelere 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT yapılması yeterli görülmektedir (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group), 24-28 haftalık gebelerde 75 g glukoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önermiştir. ADA yakın zamana kadar iki aşamalı tarama testini savunmakta iken 2010 yılından beri IADPSG kriterlerinin uygulanmasını önermektedir. Ülkemizde iki tarama yönteminin prospektif çalışmalar ile karşılaştırılması gerektiğini vurgulayarak, kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar iki aşamalı tanı yönteminin kullanılması (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glukozlu OGTT) benimsenmiştir (26).

Gestasyonel diyabet prevalansı, çalışmaların yapıldığı topluma ve tanı kriterlerine göre değişiklik gösterdiğinden %1-14 arasında değişmektedir. Amerikan Diyabet Derneği gebe kadınların %4'ünde GDM tespit edildiğini bildirmiştir. Prevalans obezitenin yaygınlaşması ve Tip 2 Diyabetin artmasına paralel olarak artış göstermektedir. Amerika'da son yapılan bir

çalışmada 1989-1990 yıllarında %1.9 olan GDM prevalansının 2003-2004 yılları arasında %4.2'ye çıktığı belirtilmiştir (13,27). Gestasyonel diyabet, anne ve fetusta bir çok komplikasyona neden olabilmektedir. Normoglisemi sağlanamamış gestasyonel diyabetli kadınlarda sezaryan doğum riski yüksek iken, çocuklarda ise fetal makrozomi, omuz distosisi, konjenital anomali, neonatal mortalite, hipoglisemi ve ilerleyen yaşlarda obezite ve tip 2 Diyabet görülme riski yüksektir (27,28). Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda ilerleyen dönemlerde tip 2 DM görülme ihtimali artmıştır (27).

Tablo 1: IADPSG, ADA ve WHO'ya Göre GDM Kriterleri (26)

		Açlık	1.saat	2.saat	3.saat
		Plazma	plazma	plazma	plazma
		Glukozu	glukozu	glukozu	glukozu
Tek aşamalı test					
WHO kriteri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 126 mg/dl	-	≥ 140 mg/dl	-
IADPSG/ADA kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥ 140 mg/dl	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu test (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 140 mg/dl
	75 g glukozlu test (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	-

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2013

Maternal yaş ve vücut ağırlığı, ırk, aile diyabet öyküsü, daha önceki gebeliklerdeki GDM öyküsü GDM risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Son yıllarda maternal D vitamini yetersizliği de GDM için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda gebe kadınların D vitamini yetersizliğine yatkın olduğu ve gebelerde anormal glukoz metabolizmasının D vitamini yetersizliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,29).

IV. GESTASYONEL DİYABET VE D VİTAMİNİ

Yaklaşık 30 yıldır, hayvanlarda D vitamininin glukoz homeostazında etkili olduğu, D vitamini eksikliğinin ise pankreasta insülin salınımını etkilediği belirtilmektedir. Günümüzde obezite ve buna bağlı olarak tip 2 DM'in artmasına bağlı olarak D vitamini ve glukoz metabolizması insan çalışmalarında da incelenmiş olmasına rağmen, D vitaminin glukoz metabolizmasındaki olumlu etkileri hala tartışmalıdır (13). Gebelikte D vitamini, glukoz metabolizması ve gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve çelişkili sonuçlara sahip olan az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Parildar ve arkadaşları gebelerde D vitamini eksikliği sıklığını ve D vitamini eksikliğinin glukoz parametreleri ve gestasyonel diyabet insidansı ile olan ilişkisini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada 42 GDM'li gebe ve 78 GDM olmayan gebe değerlendirilmiştir. Tüm bireylerin serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri değerlendirilmiş olup, serum 25(OH) vitamin D düzeyi <20 ng/mL olması D vitamini yetersizliği olarak belirlenmiştir (30). Çalışmaya katılan GDM'li kadınlar ve kontrol grubunda D vitamini yetersizliği prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. GDM'li bireylerde (n=42), D vitamini yetersizliği olan ve olmayan grubun açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HbA1c düzeyleri arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir. Kore'de 24-28. gestasyon haftasında GDM tanısı alan 20 gebe ve 40 gestasyonel diyabeti olmayan gebe kadının katıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında, normal gebe kadınlarda D vitamini yetersizliği %27.5 bulunurken, GDM tanısı alan gebelerde D vitamini yetersizliğinin %85 olduğu tespit edilmiştir. GDM gebelerin plasenta dokularında 25(OH) vitamin D ve 1.25 (OH)₂ vitamin D'yi biyolojik olarak inaktif olan kalsitroik asite katabolize eden CYP24A1 üretiminin arttığı, serum vitamin D düzeyi ile plasentada CYP24A1 ekspresyonunun negatif ilişkili olduğu bu nedenle de GDM olan gebelerde plasentada artmış CYP24A1 üretiminin D vitamini yetersizliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (31).

Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gebeliğin 16. haftasında ölçülen serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin 24-28. haftalarda gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda sağlıklı gebe kadınlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle maternal D vitamini eksikliğinin gebeliğin erken döneminde gestasyonel diyabet riskinin artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (32).

Türkiye’de maternal 25(OH) vitamin D düzeyi ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, GDM olan gebelerde (n=234), kontrol grubuna göre (n=168) serum 25(OH) düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gebelerin serum 25(OH) vitamin D düzeyleri alt gruplarına göre analiz edildiğinde, ciddi 25(OH) vitamin D eksikliği (serum 25(OH) D vitamini < 12.5 nmol/L) olan gebelerde GDM’nin önemli ölçüde fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Tüm gebe kadınların açlık plazma glukoz değerleri ve serum 25(OH) vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, açlık plazma glukozu ve serum 25(OH) düzeyleri arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Ciddi D vitamini eksikliği olan grupta, D vitamini yetersizliği (serum 25(OH) vitamin D düzeyi 25-49.9 nmol/L) ve yeterli D vitamini (serum 25(OH) düzeyi \geq 50 nmol/L) olan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir (33).

Maghbooli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, şiddetli vitamin D eksikliğinin (<12.5 nmol/L=5 ng/mL) prevalansı gestasyonel diyabetlilerde, normoglisemik gebelerden daha yüksek bulunmuştur (34).

Lacroix ve arkadaşları 655 gebenin katılımı ile yaptıkları prospektif kohort çalışmalarında, gebe kadınların 1. trimesterde (6-13. Hafta) serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ile 24-28. haftalarda GDM gelişmesi riskini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya katılan gebelerin %8.2’ sinde IADPSG kriterlerine göre GDM görüldüğü tespit edilmiştir. Gebelerden 24-28. gestasyon haftasında alınan kan örneklerinden açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri tespit edilmiş olup, insülin direnci (HOMA-IR), beta hücre fonksiyonu (HOMA-B), insülin duyarlılığı (Matsuda indeksi) ve insülin salınımı hesaplanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 1. trimesterde düşük serum D vitamini olan gebelerde 24-28. Haftalarda GDM görülme sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Birinci trimesterde düşük serum D vitamini olan gebelerde 24-28. haftalarda yüksek HOMA-IR değeri ve düşük Matsuda indeksi hesaplanırken, 1. trimesterde düşük vitamin D düzeyleri ile HOMA-B ve insülin salınımı arasında her hangi bir ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak GDM için 1.

trimesterde düşük 25(OH) D vitamini düzeylerinin bağımsız bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (35).

Baker ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir vaka-kontrol çalışmasında ise birinci trimesterde (11. ve 14. gebelik haftaları) maternal 25OH vitamin D eksikliği (<50 nmol/L=20 ng/mL) oranları GDM grubunda (n=60) ve sağlıklı kontrollerde (n=120) benzer şekilde düşük bulunmuştur (%8.3'e karşılık %6, p=0.95) (36).

Diyabetik olmayan 654 gebe kadından maternal D vitamini düzeyleri ve 30. gestasyon haftasında GDM görülme sıklığı arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada, gebelerin %66'sında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir. Gebelerin %7'sinde 30. gestasyon haftasında GDM görüldüğü saptanmıştır. GDM olan ve olmayan gebelerde ortalama serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin benzer olduğu (~38 nmol/L) belirtilmiştir. D vitamini düzeyleri düşük olan gebelerde serum 25(OH) vitamin D ve OGTT sonrasında 30. dk'daki glukoz konsantrasyonları arasında ters, açlık proinsülin konsantrasyonları ile pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları düşük D vitamini düzeyleri ile GDM riski arasında bir ilişki olduğunu doğrulamaz iken, OGTT'yi takiben glukozun indüklediği insülin salınımının erken fazını etkileyerek glukoz metabolizması arasında bir ilişki olduğu göstermiştir (37).

Lau ve arkadaşları gestasyonel yaşı ortalama 35+2 olan gebelerde serum 25(OH) vitamin D ve glikozile hemoglobin (HbA1c) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için GDM olan 147 gebe ile bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya katılan gebelerin %41'inde D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi ile OGTT süresince açlık ve 2.saat plazma glukozu arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir (38). Clifton-Bligh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da 2. ve 3 trimesterde ölçülen serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ile açlık plazma glukozu, açlık insülini ve insülin direnci (HOMA-IR) arasında negatif bir ilişki gözlenmiş olup, 25(OH) vitamin D konsantrasyonu <50 nmol/L (=20 ng/mL) olan kadınlarda GDM riskinin 1.92 kat arttığı fakat bu risk artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (39).

Soheilykhah ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka vaka kontrol çalışmasında 25OH vitamin D konsantrasyonunun <20 ng/mL olması olarak tanımlanan vitamin D eksikliği GDM grubunda (n=54) kontrol grubundan (n=111) istatistiksel anlamlı yüksek oranda bulunmuş, GDM'li kadınlarda vitamin D eksikliği riskinin 2.02 kat artmış olduğu gösterilmiştir (%83.3'e karşılık %71.2, p=0.007; %95 GA, 0.88-4.6) (40).

Gestasyonel diyabet ve D vitamini yetersizliği arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan 12 çalışmanın (n=5615) metaanalizinde maternal 25(OH) vitamin D düzeyi < 50 nmol/L olanlarda GDM için riskin 1.38 kat arttığı (1.12–1.70 %95 GA), maternal 25(OH) vitamin D düzeyi <75 nmol/L olanlarda GDM riskinin 1.55 (1.21–1.98 %95 GA) kat arttığı belirtilmiştir (41).

D vitaminin beta hücre fonksiyonunu geliştirerek açlık plazma glukoz düzeylerini azaltabilir düşüncesiyle, gebelerde antenatal dönemde verilen D vitaminin GDM'yi önlemesi ile ilgili yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Wagner ve arkadaşları 257 gebe kadına 12-16. gestasyon haftasında 2000 IU ve 4000 IU D vitamini suplementasyonu yapmışlar ve D vitamini suplementasyonu alan her iki grupta da GDM gelişme oranları benzer bulunmuştur (42).

Yirminci gestasyon haftasından önce serum 25(OH) vitamin D düzeyi <32 ng/mL olan gebelerde düşük doz (400 IU/gün) ve yüksek doz (5000 IU/gün) D vitamini suplementasyonun glukoz metabolizması üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 26-28. gestasyon haftasında yapılan OGTT sonuçları her iki grupta da benzer bulunmuştur. Yüksek doz D vitamini tedavisinin GDM önleyici bir etkisi olmadığı fakat neonatal vitamin D düzeylerini anlamlı ölçüde arttırdığı belirtilmiştir (43).

Pakistan'da gebelik süresince yapılan D vitamini suplementasyonun obstetrik ve neonatal etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 20. gestasyon haftasında bir gruba 200 mg ferröz sülfat ve 600 mg kalsiyum, bir gruba ise 4000 IU D vitamini verilmiştir. Tedavi başlangıcında ve doğumda maternal serum 25(OH) vitamin D düzeyleri, gebelikte oluşabilecek komplikasyonlar (gestasyonel diyabet, preeklampsi vb.) değerlendirilmiş ve her iki grupta da gestasyonel diyabet görülme oranları benzer bulunmuştur (44).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel diyabet anne ve bebekte sezaryan doğum, fetal makrozomi, omuz distosisi, konjenital anomali gibi önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Ayrıca uterusda fetal programlama ile GDM olan annenin ve bebeğinin ilerleyen dönemlerde obezite ve tip 2 DM risklerinin artabileceği düşünülmektedir (13). D vitamini yetersizliği gebelerde sıklıkla görülmekte ve hem maternal hem de neonatal sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.

Diyetisyen tarafından gebelik öncesi dönemden başlayarak gebelik süresince anneye verilecek yeterli ve dengeli beslenme eğitimleri ile D vitamini yetersizliği ve gestasyonel diyabet riski azaltılabilir; GDM'li annenin beslenmesinin izlemi ile GDM'ye bağlı anne ve bebekte oluşabilecek komplikasyonlar engellenebilir. D vitamini ve GDM arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar tutarlı değildir. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların tümü göz önünde tutulduğunda D vitamini ve GDM arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için geniş katılımlı, iyi dizayn edilmiş, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ve D vitamini suplementasyonunun GDM üzerine yararlı etkilerini gösteren müdahale çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Burris H, Camargo C. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2014; 14:451 .
2. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D Across The Lifecycle: Physiology And Biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2): 500-506.
3. Gebelere D Vitamini Destek programı. T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, 2011/34 Sayılı Genelge
4. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26-34.
5. Açıkgöz A, Günay T, Uçku R. Gebelikte D Vitamini Gereksinimi ve Desteklenmesi. *TAF Prev Med Bull* 2013; 12 (5): 597-608.
6. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D Deficiency In Pregnancy And Lactation And Health Consequences. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 42-51.
7. Karaban S, Ayaz A. Maternal ve Fetal Sağlık Üzerinde B12, Folik Asit, A, D, E ve C Vitaminlerinin Etkileri. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2013; 70(2): 103 – 112.
8. Lapillonne A. Vitamin D Deficiency During Pregnancy May Impair Maternal And Fetal Outcomes. *Med Hypotheses* 2010; 74: 71-5.
9. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal Vitamin D Deficiency Increases The Risk Of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3517-3522.
10. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley P, Tough S, O'Beirne M, Rabi D. Association Between Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Level And Pregnancy And Neonatal

Outcomes: Systematic Review And Meta-Analysis Of Observational Studies. *BMJ* 2013; 346: 1169

11. Merewood A, Mehta S, Chen T, Bauchner H, Holick M. Association Between Vitamin D Deficiency And Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (3): 940–945.
12. Gernand AD, Simhan, HN, Caritis S, Bodnar LM. Maternal Vitamin D Status and Small-for-Gestational-Age Offspring in Women at High Risk for Preeclampsia. *Obstetrics&gynecology* 2014, 123 (1): 40-48.
13. Alzaim M, Wood RJ. Vitamin D And Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Rev* 2013; 71 (3): 158-67.
14. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin Values. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>, Erişim 02.06.2014.
15. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Overview of vitamin D. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: The National Academies Press 2011: 345–402.
16. İyidir Ö, Altınova A. Vitamin D ve Diabetes Mellitus. *Turk Jem* 2012; 16: 89-94
17. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, Glucose, Insulin, And Insulin Sensitivity. *Nutrition* 2008; 24 (3): 279-285.
18. Agarwal N, Mithal A, Kaur P, Dhingra V, Godbole M, Shukla M. Vitamin D And Insulin Resistance In Postmenopausal Indian Women. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18 (1): 89–93.
19. Anderson JL, May HT, Horne BD 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: 963-8.
20. Song Y, Wang L, Pittas A, Gobbo L, Zhang C, Manson JE et al. Blood 25 Hydroxy Vitamin D Levels And Incident Type 2 Diabetes A Meta-Analysis Of Prospective Studies. *Diabetes Care* 2013; 36: 1422–1428.
21. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The Link Between Obesity And Low Circulating 25-Hydroxyvitamin D Concentrations: Considerations And Implications. *Int J Obes* 2012; 36: 387-96.

22. Pergola GD, Nitti A, Bartolomeo N, Gesuita A, Giagulli VA, Triggiani V et al. Possible Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Lower Vitamin D Levels in Overweight and Obese Patients. *BioMed Research International* 2013, Article ID 921348.
23. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): 88–90.
24. Azal Ö. Pathogenesis Of Gestational Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010; 3 (1): 6-13.
25. Petry CJ (Ed). *Gestational Diabetes. Origins, Complications and Treatment*. Taylor & Francis Group, 2014.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 2013, http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf, Erişim 02.06.2014
27. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu P, Gümüş İ. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009; 26: 134-138.
28. Canbaz B, Dinççağ N. Perinatal Outcomes, Fetal And Maternal Complications, Delivery. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010; 3 (1): 31-40.
29. Burris H, Camargo C. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 451.
30. Parildar H, Unal A, Desteli G, Cigerli Ö, Demirağ N. Frequency of Vitamin D deficiency in pregnant diabetics at Baskent University Hospital, Istanbul. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (1):15-21
31. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D Deficiency In Gestational Diabetes Mellitus And The Role Of The Placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 561-568
32. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations And The Risk For Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2008; 3 (11): 3753.1-6.
33. Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The Relationship Between Low Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels And Gestational Diabetes Mellitus According To The Severity Of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Clinics* 2013; 68 (5): 658-664.
34. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Correlation Between Vitamin D3 Deficiency And Insulin Resistance In Pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:27

35. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Me'nard J, Ardilouze JL, Hivert MF, Perron P. Lower Vitamin D Levels At First Trimester Are Associated With Higher Risk Of Developing Gestational Diabetes Mellitus, *Acta Diabetol* 2014.
36. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. First-Trimester Maternal Vitamin D Status And Risk For Gestational Diabetes (Gdm) A Nested Case-Control Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (2): 164-168.
37. 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 Nut* 2009; 63: 646–652.
38. 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: 334–337.
39. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal Vitamin D Deficiency, Ethnicity And Gestational Diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 678–684.
40. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal Vitamin D Status In Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010; 25 (5): 524-527.
41. 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 (9): 889–899
42. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Cook CR, Warner G et al. A Randomized Trial Of Vitamin D Supplementation In 2 Community Health Center Networks In South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 137: 1-13.
43. Constance YC, Ngai W, Cheung NW, Jenny E. Gunton JE, Neil Athayde N et al. Vitamin D Supplementation and the Effects on Glucose Metabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2014; 1935-5548.
44. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R et al. Obstetric And Neonatal Outcomes Of Maternal Vitamin D Supplementation: Results Of An Open Label Randomized Controlled Trial Of Antenatal Vitamin D Supplementation In Pakistani Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 March, 19.