



## Maternal Folik Asit Suplemantasyonunun Gebe Ratlarda Bozulmuş Glukoz Toleransına Etkisinin Değerlendirilmesi

Merve Şeyda Karaçil Ermumcu<sup>1\*</sup>, Nilüfer Acar Tek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Turkey

\*Corresponding author : merveseyda@gmail.com  
Orcid No: https://orcid.org/0000-0002-2023-8433

Received : 30/07/2019  
Accepted : 07/12/2019

**Özet:** Maternal dönemde folik asit suplemantasyonunun gebe ratlarda bozulmuş glukoz toleransına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışmada daha önce çiftleşmemiş 8-10 haftalık 12 wistar dişi rat çiftleştirilmiştir. Gebe kalan ratlar randomize bir şekilde kontrol (n:6) ve deney grubu (n:6) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Ratlara folik asit içerikleri farklı olacak şekilde 2 ayrı beslenme protokolü uygulanmıştır. Gebelik boyunca kontrol grubuna insan gebelerde 400 mcg/gün değerine eşdeğer olan ve Amerikan Beslenme Enstitüsü'nün Kemirgen Diyetleri kapsamında gebelik süresince ratlara yönelik belirlenmiş olan AIN-93G formülasyonlu diyetteki folik asit miktarı referans alınarak 2 mg/kg folik asit içeren standart yem, deney grubu için insan gebelerde upper level (1000 mcg/gün) alım düzeyine denk gelen normal rat gereksinmesinin 2.5 katı olan 5 mg/kg folik asit içeren yemle gebelik boyunca ad libitum beslenmeleri sağlanmış ve su verilmiştir. Gebelik dönemi boyunca annelerin yem tüketimi ve vücut ağırlıkları takibi yapılmıştır. Gebeliğin 16. gününde ratlara oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Gebelik süresince günlük ortalama besin tüketim miktarı kontrol grubunda 19,2±1,11 g iken deney grubunda 17,6±0.42 g olarak bulunmuştur (p<0.05). Deney grubunun folik asit alımları dışında enerji, makro ve mikro besin ögesi alımlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Deney grubunun başlangıç, 15., 30., 60., 90. ve 120. dakikadaki kan glukoz değerleri kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p>0.05). Annelerin gebelik döneminde maruz kaldığı folik asit miktarı arttıkça glikoz intoleransı riski artmaktadır. Bu durum gebelerde gestasyonel diyabeti ve gebelik sonrasında ise tip 2 DM gelişme riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** gebe, folik asit, glukoz intoleransı

### *Evaluation of The Effect of Maternal Folic Acid Supplementation on Impaired Glucose Tolerance in Pregnant Rats*

**Abstract:** This study was planned to evaluate effect of folic acid supplementation on impaired glucose tolerance in pregnant rats. Wistar 8-10 weeks old female rats (n:12) were mated and were randomly divided into two groups: control (n:6) and experimental (n:6) group. Two different feeding protocols were administered during pregnancy. Control group were fed with standard diet containing 2 mg/kg folic acid in reference to the amount of folic acid in the diet of AIN-93G formulation, which is determined for rats by the Rodent Diets of American Nutrition Institute and which is equivalent to 400 mcg/day in pregnant women and experimental group were fed with containing 5 mg/kg folic acid which is 2.5 times the normal rats requirement corresponding to the upper level (1000 mcg/day) intake in pregnant womens during pregnancy. Body weight and food intake of mother rats were monitored during the gestation period. Oral glucose tolerance test was performed on the 16<sup>th</sup> day of pregnancy. The mean daily food consumption was 19.2±1.11 g in the control and 17.6±0.42 g in the experimental group during pregnancy (p<0.05). Apart from the folic acid intake of the experimental group, energy, macro and micro nutrients intakes were significantly lower than the control group (p<0.05). Blood glucose values of the experimental group at the beginning, 0<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, and 120<sup>th</sup> minutes were higher than the control group (p>0.05). As the amount of folic acid exposed to mothers during pregnancy increases, the risk of glucose intolerance increases. This may increase gestational diabetes during pregnancy and increase the risk of type 2 DM after pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, folic acid, glucose intolerance

## 1. Giriş

Gebelik süresi boyunca fetüsün büyüme ve gelişmesi için gerekli olan besin ögesi gereksinimleri anneden sağlanmakta olup maternal beslenme fetal sağlığı etkilemektedir (Mahan ve Raymond 2016). Konsepsiyon dönemden doğuma kadar maternal fizyolojide belirgin değişiklikler görülmektedir. Gebelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişiminin hızlı olmasından dolayı gebenin artan enerji, mikro ve makro besin ögesi gereksinimlerinin karşılanması önem kazanmaktadır (Kaiser ve Campbell 2014). Gebelik döneminde günlük enerji gereksinimindeki artışla beraber B grubu vitaminleri ve özellikle folata olan gereksinim artmaktadır (Samur 2015).

Optimal maternal serum folat düzeyinin, fetüs sağlığı ve nöral tüp defektinden (NTD) koruyucu rolünden dolayı, prekonsepsiyonel ve gebelik döneminde folik asit desteği önerileri önem kazanmıştır (Krishnaveni et al. 2014). Gebelik döneminde artan folat gereksiniminin besinlerle karşılanması mümkün olmadığından, gebelerde folik asit desteği tüm dünyada önerilmektedir (Rabiu et al. 2012, Al-Darzi et al. 2014, Alebous et al. 2014). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) 1968 yılında profilaktik olarak gebelik boyunca folik asit alımını önermekte olup 1998 yılından bu yana önerilen ek folik asit desteğinin miktarı 400 mcg/gün olarak belirlemiştir (Procter and Campbell 2014). Ülkemizde de WHO önerileri doğrultusunda doğurganlık çağındaki tüm kadınların prekonsepsiyonel dönemden başlayarak gebeliğin ilk üç ayı boyunca besin kaynaklarına ek olarak 400 mcg folik asit desteği verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Mahan and Raymond 2016). Ancak profilaktik olarak verilen bu miktar bazı durumlarda artırılmalıdır. Özellikle geçmişinde NTD öyküsü olanlarda 5 mg kadar folik asit verilmektedir (Czeizel et al. 2013). Fakat bazı ülkelerde bu riskin olup olmadığına bakılmaksızın yüksek miktarlarda folik asit desteği uygulanabilmektedir. Örneğin; Hindistan'da tüm gebelere 500 mcg folik asit desteği uygulanmakta iken pek çok hekim tarafından NTD'yi önlemek amacıyla rutin olarak gebeliğin erken döneminde yüksek dozda (5 mg/gün) folik asit desteğinin uygulandığı belirtilmektedir. Ayrıca gebe kadınların çoğunun gebeliğinin on ikinci haftasından sonrada; yani nöral tüp defekti riskinin ortadan kalkmış olmasına rağmen folik asit kullanmaya devam ettiği bildirilmiştir (Yajnik et al. 2008).

Düşük maternal folat düzeyinin fetal sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin yanında yüksek maternal folat seviyelerinin ve artmış folik asit alımının olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilgili endişeler dikkat çekmektedir. Son dönemde araştırmalar, maternal dönemde maruz kalınan yüksek miktarlardaki folik asitin gebe için olası olumsuz sağlık etkilerini araştırmaya odaklanmaktadır (Morakinyo et al. 2019, Yang et al. 2017, Huang et al. 2014). İnsan ve hayvan çalışmalarının bazılarında yüksek maternal folat düzeyleri ve maternal dönemde artmış folik asit desteğinin gebelerde gestasyonel diyabetle ilişkisi gösterilmiş olmakla beraber henüz bu ilişkinin mekanizması belirlenebilmiş değildir. Ancak olası mekanizmalar üzerinde çalışılmaktadır (Hu et al. 2019, Lai et al. 2018, Yang et al. 2017, Keating et al. 2015, Huang et al. 2014, Krishnaveni et

al. 2014, Yajnik et al. 2008). Bu çalışma maternal dönemde folik asit suplemantasyonunun gebe ratlarda bozulmuş glukoz toleransına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

## 2. Materyal ve Yöntem

Çalışmada kullanılan Wistar türü dişi ratlar, Gazi Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmaya 8-10 haftalık daha önce çiftleşmemiş aynı soydan gelen dişi ratlar dahil edilmiştir. Teslim alınan ratlar 0.1 grama duyarlı hassas terazi ile ölçülerek kafeslerine yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığı 21±2 C, bağıl nemi % 35-40, kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında kalacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-16/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmıştır. Dişi ratlar (12 rat) iki haftalık alışma sürecinden sonra çiftleştirilmiştir. Çiftleştirme işlemi için 10 adet Wistar türü erkek rat kullanılmıştır. Vajinal plak gözlenen dişi ratlarda çiftleşmenin gerçekleştiği kabul edilmiş ve gebeliğin sıfırıncı günü olarak alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen ratlara diyet müdahalesinin öncesinde, iki hafta boyunca aynı içme suyu ve standart laboratuvar yemi ad libitum olarak verilmiştir. Gebe kalan ratlar randomize bir şekilde kontrol ve deney grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol ve deney grubundaki tüm gebe ratların diyet müdahalesinin yapıldığı süre boyunca ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır. Ratlara folik asit içerikleri farklı olacak şekilde iki ayrı beslenme protokolü uygulanmıştır. Gebelik boyunca kontrol grubuna insan gebelerde 400 mcg/gün değerine eşdeğer olan ve Amerikan Beslenme Enstitüsü'nün Kemirgen Diyetleri kapsamında gebelik ve laktasyon süresince ratlara yönelik belirlenmiş olan AIN-93G formülasyonlu diyetteki folik asit miktarı referans alınarak 2 mg/kg folik asit içeren standart yem, deney grubuna ise insan gebelerde (tolere edilebilir üst düzey) upper level (1000 mcg/gün) alım düzeyine denk gelen normal rat gereksiniminin 2.5 katı olan 5 mg/kg folik asit içeren yemle gebelik boyunca ad libitum beslenmeleri sağlanmış ve su verilmiştir. Gebelik dönemi boyunca anne ratların hafta içi her gün aynı saatte (16.00-17:30) yem tüketimi ve vücut ağırlıkları 0,1 grama duyarlı mutfak terazisiyle ölçülmüştür. Gebeliğin 16. gününde (Bonaventura et al. 2017) ratlara 16 saatlik açlık sonrasında gavaj yoluyla 2 g glukoz/kg vücut ağırlığı verilmiş oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır (Ghezzi et al. 2012). 0, 15, 30, 60, 90, ve 120. dakikalarda kuyruk venden kan alınarak glukometre aracılığıyla kan glukoz düzeylerine bakılmıştır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneysel Yerele Etik Kurulu tarafından 15.01.2018 tarihinde G.Ü.ET-18002 kayıt numaralı araştırma projesi olarak onaylanmıştır. Çalışmanın tüm aşamalarında Gazi Üniversitesi Hayvan Deneysel Yerele Etik Kurulu esaslarına uygun çalışılmıştır. Araştırmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'nden karşılanmıştır (Proje Kod No: 47/2018-02).

### 3. Bulgular

Araştırmada kullanılan maternal ratlara ilişkin ortalama gebeliğe başlangıç ağırlığı, gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı ve batın sayısı Tablo 1’de gösterilmiştir. Gebeliğe başlangıç ağırlıkları açısından kontrol ve deney grubu arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı deney grubunda daha düşük bulunmuştur ( $p>0.05$ ) ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Batın sayısı ortalaması kontrol grubunda  $10,5\pm 1,64$  ve deney grubunda ise  $9,0\pm 3,74$  olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 1.** Maternal özelliklerin değerlendirilmesi

Maternal özellikler	Kontrol	Deney	p
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	
Gebeliğe başlangıç ağırlığı (g)	209,1 $\pm$ 5,41	207,2 $\pm$ 4,87	0,336
Gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı (g)	99,5 $\pm$ 4,76	89,8 $\pm$ 4,62	0,064
Batın sayısı	10,5 $\pm$ 1,64	9,0 $\pm$ 3,74	0,229

Gebelik dönemi boyunca günlük ortalama besin tüketimi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunun günlük ortalama besin tüketiminin deney grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (K:  $19,2\pm 1,11$  g ve D:  $17,6\pm 0,42$  g, D2:  $18,0\pm 1,37$  g,  $p<0.05$ ). Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları Tablo 2’de gösterilmiştir. Kontrol grubunun ortalama folik asit, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, ve B<sub>6</sub> vitamin alımları dışında enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları deney grubundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p>0,05$ ). Deney grubunun günlük ortalama folik asit alımı ve vücut ağırlığı başına düşen folik asit miktarı ( $p<0,05$ ) kontrol grubundan daha yüksek ve gruplar arasında önemli fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 2.** Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları

Enerji ve Besin Ögeleri	Kontrol	Deney
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$
Enerji (kkal/gün)*	73,6 $\pm$ 4,28	67,5 $\pm$ 1,63
Yağ (g/gün)*	1,0 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,02
Protein (g/gün)*	3,3 $\pm$ 0,18	3,0 $\pm$ 0,07
Karbonhidrat (g/gün)*	12,9 $\pm$ 0,75	11,8 $\pm$ 0,28
Folik asit (mcg/gün)*	38,4 $\pm$ 2,23	88,0 $\pm$ 2,12
Folik asit (mcg/kg/gün)*	48,0 $\pm$ 2,86	111,7 $\pm$ 2,92
B <sub>1</sub> vitamini (mg/gün)*	0,4 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,01
B <sub>2</sub> vitamini (mg/gün)*	0,4 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,01
B <sub>6</sub> vitamini (mg/gün)*	0,3 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,01
B <sub>12</sub> vitamini (mcg/gün)*	7,9 $\pm$ 0,45	7,2 $\pm$ 0,17
C vitamini (mg/gün)*	0,4 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,01
Kalsiyum (mg/gün)*	177,7 $\pm$ 10,34	163,0 $\pm$ 3,93
Fosfor (mg/gün)*	144,5 $\pm$ 8,40	132,5 $\pm$ 3,19
Demir (mg/gün)*	3,4 $\pm$ 0,19	3,1 $\pm$ 0,07

\* p<0,05

Anne ratların oral glikoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Deney grubunun başlangıç, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikadaki kan glukoz değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 3.** Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi (mg/dL)

Kan glukoz değerleri (mg/dL)	Kontrol	Deney
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$
OGTT-0. dakika (mg/dL)	80,8 $\pm$ 6,67	88,6 $\pm$ 11,25
OGTT-15. dakika (mg/dL)	112,8 $\pm$ 17,45	117,5 $\pm$ 23,56
OGTT-30. dakika (mg/dL)	112,6 $\pm$ 10,87	117,6 $\pm$ 12,09
OGTT-60. dakika (mg/dL)	89,6 $\pm$ 9,66	106,5 $\pm$ 13,54
OGTT-90. dakika (mg/dL)	84,1 $\pm$ 12,35	99,8 $\pm$ 10,75
OGTT-120. Dakika(mg/dL)	83,6 $\pm$ 9,75	97,0 $\pm$ 7,66

### 4. Tartışma

Folik asit desteği alan ve almayan aynı yaş grubu gebelerde gestasyonel diabetes mellitus (GDM) riskinin incelendiği bir çalışmada, desteği alan gebelerde GDM riskinin azaldığı ileri sürülmüştür. Folik asit desteği kullanan gebelerde, uygulanan folik asit desteğinin 800 mcg’ı aşmadığı belirtilmektedir. Çalışmada uygulanan folik asit desteğinin miktarı, önerilen folik asit desteğinden miktar olarak (400 mcg) fazla olmasına rağmen tolere edilebilir üst düzey miktarından (1000 mcg) düşüktür ve çalışmada verilen miktarın gebe sağlığını teşvik ettiği gösterilmiştir. (Li et al. 2015). Yapılan bir başka çalışmada ise gebelik öncesi dönemden başlayarak yeterli (>400 mcg) miktarda folik asit alan gebelerin, yetersiz düzeyde folik asit alan gebelere göre (<400 mcg) daha düşük GDM riski taşıdığı belirtilmiştir (Li et al. 2019). Fakat yakın zamanda Çin’de gebe kadınlarda yürütülen kohort bir çalışma sonucunda, gebeliğin ilk trimesterinde uygulanan günlük folik asit desteğinin GDM riskini iki katından fazla arttırdığı gösterilmiştir. Hatta ilk trimesterde folik asit desteği alan ve gebelik öncesi fazla kilolu kadınların (BKİ >25 kg/m<sup>2</sup>) folik asit desteği almayan normal ağırlıktaki kadınlara göre 5.63 kat daha fazla GDM riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın en önemli sınırlılığı ise, GDM riskinin değerlendirilmesinde folik asit desteği alan ve almayan gebeler arasında karşılaştırma yapmış olmasına rağmen, destek alan gebelerin maruz kaldığı folik asit miktarı belirtilmemiştir (Zhu et al. 2016). Bu çalışmada ise tüm ratlara folik asit desteği sağlanmıştır ve en yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin glukoz intolerans testi sonuçlarına göre, başlangıç, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikadaki kan glukoz değerleri tolere edilebilir üst düzeyde folik asit desteği uygulanan anne ratlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tüm gruplardaki anne ratların OGTT değerleri normal aralıkta olsada önerilen miktarın üzerinde folik asite maruz kalan annelerin kan glukoz değerleri artma eğilimi göstermektedir. Maruz kalman folik asit miktarı

tolere edilebilir üst düzeylerine ulaştığında annelerde bozulmuş glukoz toleransı gelişimi risk oluşturmaktadır ve artmış folik asit alımının bozulmuş glukoz toleransı riskini arttırabileceği söylenebilir.

## 5. Sonuç ve Öneriler

Gebelik döneminde uygulanan folik asit desteğinin önerilen miktarların üzerine çıkması gebelik döneminde bozulmuş glukoz toleransına olan yatkınlığı arttırabilir. Bu nedenle gebelerin; folik asit suplementasyonu uygulamasında doza dikkat edilmelidir. Gebelere folik asit önerisinde bulunurken miktar konusunda dikkatli olunmalıdır. Risk taşımayan gebelerde WHO önerisi doğrultusunda suplementasyon (400 mcg/gün) uygulanmalı ve tolere edilebilir üst alım düzeyini (1000 mcg) aşmayacak şekilde uygun sürelerde yapılmasına dikkat edilmelidir.

## Teşekkür

Bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek destek sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

- Al-Darzi, W., F. Al-Mudares, A. Farah, A. Ali, and D. Marzouk. 2014. Knowledge of periconceptional folic acid use among pregnant women at Ain Shams University Hospital, Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J* 20 (9):561-8.
- Alebous, H. D., M. E. Ma'aita, and F. A. Alkhazaleh. 2014. Folic acid and neural tube defects: are Jordanian pregnant women aware? *Clin Exp Obstet Gynecol* 41 (6):647-53.
- Bonaventura, María Marta, Nadia Soledad Bourguignon, Marianne Bizzozzero, Diego Rodriguez, Clara Ventura, Claudia Cocca, Carlos Libertun, and Victoria Adela Lux-Lantos. 2017. Arsenite in drinking water produces glucose intolerance in pregnant rats and their female offspring. *Food and chemical toxicology* 100:207-216.
- Czeizel, A. E., I. Dudas, A. Vereczkey, and F. Banhidy. 2013. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 5 (11):4760-75. doi: 10.3390/nu5114760.
- Ghezzi, Ana Carolina, Lucieli Teresa Cambri, José Diego Botezelli, Carla Ribeiro, Rodrigo Augusto Dalia, and Maria Alice Rostom de Mello. 2012. Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages. *Diabetologia & metabolic syndrome* 4 (1):16.
- Hu, J., E. Oken, I. M. Aris, P. D. Lin, Y. Ma, N. Ding, M. Gao, X. Wei, and D. Wen. 2019. Dietary Patterns during Pregnancy Are Associated with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: Evidence from a Chinese Prospective Birth Cohort Study. *Nutrients* 11 (2). doi: 10.3390/nu11020405.
- Huang, Y., Y. He, X. Sun, Y. He, Y. Li, and C. Sun. 2014. Maternal high folic acid supplement promotes glucose intolerance and insulin resistance in male mouse offspring fed a high-fat diet. *Int J Mol Sci* 15 (4):6298-313. doi: 10.3390/ijms15046298.
- Kaiser, L. L., and C. G. Campbell. 2014. Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics abstract: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet* 114 (9):1447.
- Keating, E., A. Correia-Branco, J. R. Araujo, M. Meireles, R. Fernandes, L. Guardao, J. T. Guimaraes, F. Martel, and C. Calhau. 2015. Excess perigestational folic acid exposure induces metabolic dysfunction in post-natal life." *J Endocrinol* 224 (3):245-59. doi: 10.1530/joe-14-0448.

- Krishnaveni, G. V., S. R. Veena, S. C. Karat, C. S. Yajnik, and C. H. Fall. 2014. Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children. *Diabetologia* 57 (1):110-21. doi: 10.1007/s00125-013-3086-7.
- Lai, J. S., W. W. Pang, S. Cai, Y. S. Lee, J. K. Y. Chan, L. P. C. Shek, F. K. P. Yap, K. H. Tan, K. M. Godfrey, R. M. van Dam, Y. S. Chong, and M. F. F. Chong. 2018. "High folate and low vitamin B12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr* 37 (3):940-947. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.022.
- Mahan, L Kathleen, and Janice L Raymond. 2016. *Krause's food & the nutrition care process: Elsevier Health Sciences. Appendix, 20, 1065.*
- Morakinyo, A. O., T. A. Samuel, F. O. Awobajo, G. O. Oludare, and A. Mofolorunso. 2019. High-Dose Perinatal Folic-Acid Supplementation Alters Insulin Sensitivity in Sprague-Dawley Rats and Diminishes the Expression of Adiponectin. *J Diet Suppl* 16 (1):14-26. doi: 10.1080/19390211.2018.1426076.
- Procter, Sandra B, and Christina G Campbell. 2014. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 114 (7):1099-1103.
- Rabiu, T. B., L. O. Tiamiyu, and B. S. Awoyinka. 2012. Awareness of spina bifida and periconceptional use of folic acid among pregnant women in a developing economy. *Childs Nerv Syst* 28 (12):2115-9. doi: 10.1007/s00381-012-1879-5.
- Samur, 2015. Gebelik ve Laktasyon Döneminde Beslenme. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics* 1 (1):20-25.
- Yajnik, C. S., S. S. Deshpande, A. A. Jackson, H. Refsum, S. Rao, D. J. Fisher, D. S. Bhat, S. S. Naik, K. J. Coyaji, C. V. Joglekar, N. Joshi, H. G. Lubree, V. U. Deshpande, S. S. Rege, and C. H. Fall. 2008. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 51 (1):29-38. doi: 10.1007/s00125-007-0793-y.
- Yajnik, CS, SS Deshpande, AA Jackson, H Refsum, S Rao, DJ Fisher, DS Bhat, SS Naik, KJ Coyaji, and CV Joglekar. 2008. Vitamin B 12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 51 (1):29-38.
- Yang, T., Y. Gu, X. Wei, X. Liang, J. Chen, Y. Liu, T. Zhang, and T. Li. 2017. Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Biochem Nutr* 60 (2):136-142. doi: 10.3164/jcbn.16-45.