

Gestasyonel Diabetli Hastalarda Serum Homosistein Düzeyleri Değişimi**Changes Of Serum Homocysteine Levels In Patients With Gestational Diabetes Mellitus**Emre Sinan GÜNGÖR¹, Nuri DANIŞMAN²¹Süleymaniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmanın amacı gestasyonel diabet tanısı almış olan hastalarda maternal homosistein düzeylerinin araştırılması, diabetik olmayan hastalarla karşılaştırılması ve hastalıkla olası ilgisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler servisinde takipleri ve doğumu gerçekleştirilen hastalardan, gestasyonel diabet tanısı almış olanlar çalışma grubunu, diabet tanısı olmayan hastalar kontrol grubunu oluşturacak şekilde prospektif olarak toplandı. Hastaların demografik verileri doğum yaptıkları gebelik haftası, doğum şekli, yenidoğanların ağırlığı, neonatal takipte ortaya çıkan özellikler kaydedildi. Tüm gebeler 24-28. gestasyonel haftalar arasında rutin olarak gestasyonel diabet taramasından geçirildi. Homosistein düzeyleri ve metionin-homosistein metabolizmasında çok önemli yer tutmaları nedeniyle hastaların folik asit ve vitB12 düzeyleri ve ayrıca albümin düzeyleri de değerlendirildi.

Bulgular: GDM' si olan ve olmayan hastaların karşılaştırmasında GDM olan hastalarda gravida ve pariteler, hastaların yaşları, ve gebelerin kilo alımı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0.05$). Doğum haftası diabetik olmayan grupta anlamlı derecede yüksek idi ancak doğum tartıları arasında istatistiksel fark yoktu. 1 ve 5. dakika APGAR skorları diabetik grupta anlamlı derecede daha düşüktü. Homosistein değerleri, GDM'li olanlarda daha yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (5.90 ± 1.34 vs 5.88 ± 1.37 sırasıyla, $p = 0.42$). Aynı şekilde folik asit düzeyi GDM'li olanlarda daha fazla ama anlamlı değildi. VitB12 değeri ise GDM'li olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Sonuç: GDM'li grupta 24-28. haftalarda bakılan homosistein seviyelerini kontrol grubundan farklı bulmadık. Ancak folik asit ve vitB12 düzeyleri arasında ters ilişki bulunduğunu saptadık. Bu da Klinikte serum homosistein düzeylerinin düşürülmesinde folik asit desteği faydalı olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabet, homosistein, folik asit.

ABSTRACT

Aim: To investigate homocysteine levels in patients with gestational diabetes, compare with non-diabetic patients and search the potential relation with disease.

Material And Methods: Patients whose medical examinations and births were performed in Zekai Tahir Burak Women Health and Research Hospital High Risk Pregnancy Clinic were included to study prospectively. Gestational diabetic patients were enrolled as study group and non-diabetic patients were enrolled as control group. Demographic data of the patients, gestational age at birth, birth type, birthweight of newborns and complications occurred during neonatal follow-up were recorded. All patients were scanned for gestational diabetes between 24-28 weeks. Homocysteine levels and -because they are very important for methionine-homocysteine metabolism- folic acid and vit B12 levels were evaluated.

Results: When patients with and without GDM were compared, ages of the patients; gravidity-parity and weight gains during pregnancy were significantly higher for patients with GDM ($p < 0.05$). Gestational age at birth was significantly higher for non-diabetic group but there was not a statistically significant difference for birthweights of newborns. 1st and 5th minute APGAR scores were significantly lower for newborns from diabetic mothers. Homocysteine levels were higher for diabetic patients but this did not reach statistical significance (5.90 ± 1.34 vs 5.88 ± 1.37 respectively, $p = 0.42$). Similarly folic acid levels were higher for diabetic patients but this was also not statistically significant. Vit B12 levels were significantly higher for GDM patients.

Conclusion: We did not find significant difference for homocysteine levels between diabetic and non-diabetic patients evaluated at 24-28 weeks. We found a reverse relationship between folic acid-vitB12 and homocysteine levels. Clinical practice shows that serum homocysteine levels can be substantially lowered with folic acid supplementation.

Keywords: Gestational diabetes, homocysteine, folic acid.

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Emre Sinan Güngör

Süleymaniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel/Phone: 0 212 498 61 61

E-mail: doksinangungor@hotmail.com

Geliş Tarihi : 22.05.2018

Kabul Tarihi : 24.05.2018

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), diabeti ilk defa gebelik sırasında fark edilen veya gebelik sırasında başlayan hastaları tanımlayan metabolik bir komplikasyondur (1). GDM ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve sıklığı dünya çapında giderek artmaktadır (2). Gebelikteki diabet vakalarının %90'ı GDM'dir. İleri maternal yaş, ailede diabet öyküsü, önceki gebelikte diabet öyküsü ve gebelik öncesi obezite GDM gelişimindeki majör risk faktörleridir; buna karşın bu risk faktörleri, GDM tanısı almış kadınların sadece %50'sinde bulunmaktadır.

GDM gebelikle beraber en sık rastlanan metabolik hastalıktır. Sıklığı 5-3% civarındadır (2,3). Konjenital anomali sıklığı yenidoğanlarda %2-3 iken diabetik gebelerde bu oran %7-13 civarındadır. GDM'li hastaların yeterli tedavisi fetal ve maternal morbiditeyi azaltmaktadır (4). Bu anomalilerin 9. gebelik haftasından önce oluştuğu gösterilmiştir (3). Konjenital malformasyon konsepsiyon ve embriyogenez sırasındaki anne glukoz düzeyinin yüksekliğine bağlanmaktadır (1).

Homosistein vücutta doğal olarak oluşan intraselüler metabolizmada esas-siyel bir aminoasittir. Artmış homosistein düzeyleri venöz ve arterial vasküler sistemde pek çok patolojik değişim ile ilişkilendirilmiştir (5). Homosistein şu iki yoldan biri ile metabolize olur: Büyük kısmı, B6 vitamini bağımlı bir enzim olan sistationin beta sentetaz ile sistationine katabolize edilirken, bir kısmı da metionin sentetaz ile metionine dönüştürülür. Bu enzimatik reaksiyonda metilen tetrahidrofolat redüktaz kullanılırken Vit B12 kofaktördür (6). Artmış homosistein düzeyleri; diabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişimi ve ayrıca insülin rezistansının klinik belirtilerinin ortaya çıkması için major bağımsız risk faktörleri arasındadır (7,8). Ancak hiperhomosisteinemi ile insülin direnci arasında ters bir ilişki olduğunu bildiren yazılar da mevcuttur (9).

Bu çalışmanın amacı gestasyonel diabet tanısı almış olan hastalarda maternal homosistein düzeylerinin araştırılması, ve hastalıkla olası ilgisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haziran 2004 ve Temmuz 2005 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler servisinde takipleri yapılan ve doğumu gerçekleştirilen, 56 GDM ve 56 kontrol grubu olmak üzere 112 hasta üzerinden yürütüldü.

Hastaların yaşı, boyu, gebelik öncesi kilosu, obstetrik özgeçmişleri, kaydedildi. Gestasyonel yaş, son adet tarihi ile ve ultrason ile doğrulaması yapılarak kaydedildi.

Sigara kullanan, hipertansiyonu, tiroid hastalığı olan veya özgeçmişinde medikal bir hastalık tarif eden hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil tüm hastaların doğum yaptıkları gebelik haftası, doğum şekli, doğum sezaryen ile gerçekleşmişse endikasyonu, fetusların doğum ağırlığı, neonatal takipte ortaya çıkan özellikler kaydedildi.

Tüm gebeler 24-28. gestasyonel haftalar arasında rutin olarak gestasyonel diabet taramasından geçirildi. Tarama amacıyla 50 gr oral glukoz yükleme testi yapıldı ve kan şekeri 140 mg/dl üzerinde saptanan hastalar pozitif kabul edildi. Bu hastalara 3 saatlik oral glukoz tolerans testi uygulandı. Hastalar OGTT yaptırmak üzere gelmeden üç gün öncesinden karbonhidrattan zengin diyet almaları konusunda bilgilendirildi. 12 saatlik bir açlıktan sonra açlık kan şekeri için kan alındı, 100 gr glukoz içeren mayi içirildi ve 1., 2., 3. saat kan şekeri için kan alındı, 100 gr glukoz içeren mayi içirildi ve 1., 2., 3. saat kan şekeri için kan alındı. O'Sullivan kriterlerine göre açlık, 1., 2., 3. saat kan şekeri

sınır değerleri sırasıyla 105, 190, 165 ve 145 mg/dl olarak alındı. Hasta, bu 4 değerden 2 veya daha fazlası eşeği geçiyorsa diabetik kabul edildi.

Tüm hastalar öncelikle diyet tedavisi için yönlendirildi. Diabetik diyet tedavisi başlanan gestasyonel diabetli hastalar minimum haftada bir kez açlık ve 1.veya 2.saat postprandial kan glukozu ölçümleri için polikliniğe kontrollere çağırıldı. Diyet tedavisi başlandıktan iki hafta sonra açlık plazma glukoz düzeyi 105 mg/dl veya üzerinde, veya 1.saat postprandial plazma glukoz düzeyi 145 mg/dl veya üzerinde veya 2.saat postprandial plazma glukoz düzeyi 120 mg/dl veya üzerinde saptanan hastalara insülin enjeksiyon tedavisi başlandı. İnsülin multidoz paternde verildi. Kan glukoz düzeyinde kontrol sağlanamayan olgular ve/veya herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişen olgular hospitalize edildi.

Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası alınan kanlar 4000 devirde 8 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Glukoz seviyeleri glukoz oksidaz yöntemi ile değerlendirildi. Homosistein düzeyleri, HPLC yöntemi ile DS 30 Hcy homosistein Assay kiti (DREW) ile saptandı. Metionin-homosistein metabolizmasında çok önemli yer tutmaları nedeniyle her hastanın folik asit ve vitB12 düzeyleri ve ayrıca albümin düzeyleri de değerlendirildi. Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri, immulite 1000 solidphase competitive chemiluminescent enzyme immunoassay ile tespit edildi. Albümin düzeyleri ise Bromcresol gren metodu ile Roche Diagnostic test kiti kullanılarak Roche modüler P otoanalizöründe saptandı. Serum homosistein değerleri genelde yaş ve sex bağımlı olarak değişmekle birlikte 5-15 $\mu\text{mol/l}$ arası normal değerler olarak kabul edildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS for Windows (SPSS, inc, Chicago Ill) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırılma t-testi, her iki grupta değişkenler arası ilişkiler için ise Pearson correlation analysis kullanıldı. 0.05 altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

GDM' si olan ve olmayan hastaların karşılaştırmasında gravida ve pariteler GDM olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.05$). GDM'si olan ve olmayan hastaların yaşları kıyaslandığında, GDM olanların yaşları olmayan hastalardan anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). Kilo almalarına bakıldığında ise GDM'li hastaların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kilo aldığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1).

Sistolik ve diyastolik kan basınçları her iki grupta da normotensif düzeylerde idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların doğum şekilleri değerlendirildiğinde GDM grupta hastaların %60.7'si (34/56) sezeryan ile doğum yapmışken kontrol grubunda bu oran %28.6 (16/56) idi ($p<0,001$).

Doğum haftaları değerlendirildiğinde gestasyonel yaş diabetik olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Bebek kilolarına bakıldığında GDM'li grupta bebek doğum ağırlığı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak GDM'li grupta 1. ve 5. dakika APGAR'ı, olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Neonatal komplikasyonlar, GDM'li hastaların bebeklerinde, diabetik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi ($p<0,001$). Diabetik hastalarda en sık görülen neonatal komplikasyonlar hipoglisemi ($n=7$, 12.5%) ve yenidoğanın solunum sıkıntısı ($n=7$, 12.5%) idi. Hipokalsemi&hipomagnezemi ($n=3$, 5.4%) ve intrauterin gelişme geriliği ($n=3$, 5.4%) diğer neonatal komplikasyonlardandı. Diabetik olmayan iki olguda neonatal komplikasyon

oluşturdu. Bunlardan biri solunum sıkıntısı, biri ise hipoglisemi idi.

Tablo 1: GDM'li ve diabetik olmayan hastaların demografik verileri, obstetrik ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması

	GDM var	GDM yok	
	ort±SD	ort±SD	p
Gravida	2.45±1.45	1.93±1.16	p<0.05
Parite	1.14±1.08	0.73±0.92	p<0.05
Yaş	29.96±3.9	26.63±5.51	p<0.001
Gebelikte kilo alımı (kg)	13.75±3.2	12.54±2.46	p<0.05
Sistolik KB (mmHg)	117.0±15,1	119.2±12.3	NS
Diastolik KB (mmHg)	73.13±11.1	76.79±9.31	NS
Gestasyonel yaş (hf)	38.13±1.65	39.04±1.43	p<0.05
Bebek kilo (gr)	3386±461	3256±329	NS
Neonatal komplikasyon	23	2	p<0.001
APGAR 1. dakika	6.77±0.46	6.95±0.22	p<0.05
APGAR 5. dakika	8.77±0.46	8.95±0.22	p<0.05

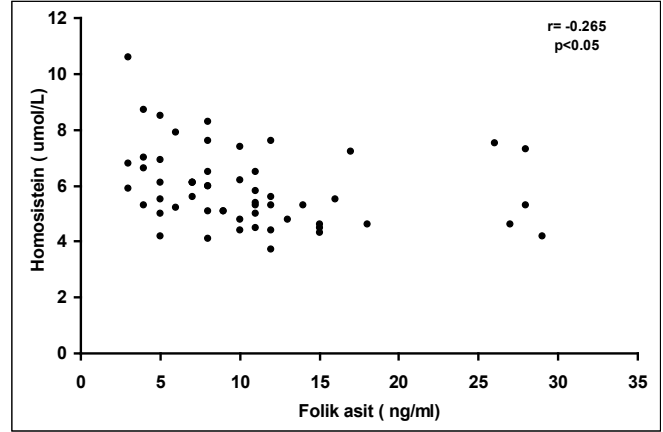
Homosistein değerleri, GDM'li olanlarda daha yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde folik asit düzeyi GDM'li olanlarda daha fazla ama anlamlı değildi. VitB12 değeri ise GDM'li olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 2).

Tablo 2: GDM'li ve diabetik olmayan gebelerin laboratuvar değerleri dağılımı

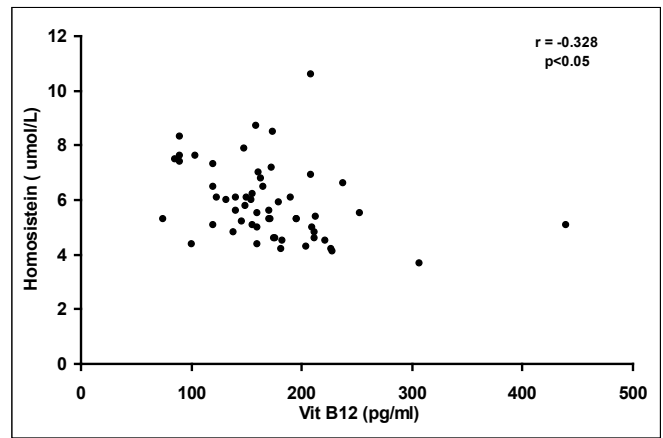
	GDM var			GDM yok			p
	min	max	ort±SD	min	max	ort±SD	
Homosistein (umol/L)	2.5	10	5.90±1.34	3.7	10.6	5.88±1.37	NS
Folik asit (ng/ml)	3	28	11.41±5.75	3	29	10.62±6.53	NS
Vitamin B12 (pg/ml)	83	549	215.14±92.2	75	440	170.8±58.8	p<0.01
Albümin (g/dl)	3	4	3.23±0.27	2	4	3.23±0.41	NS

Kontrol grubunda, homosistein ile folik asit ve vitB12 düzeyleri arasında anlamlı derecede ters bir ilişki var. Ancak diabet grubunda böyle bir ters ilişki yoktu (Grafik 1-2).

Grafik 1: Homosistein ile folik asit arasındaki ters ilişkiyi gösteren grafik



Grafik 2: Homosistein ile vitamin B12 arasındaki ters ilişki



Hem çalışma hem kontrol grubunda tüm hastalar normotensif olmalarına rağmen, her iki grupta da homosistein değerleri sistolik ve diastolik kan basınçları ile doğru orantılı idi. Bu da muhtemelen homosisteinin, hipertansiyon veya preeklampsi tespitinde daha anlamlı bir gösterge olarak kullanılabileceğini ifade eder.

TARTIŞMA

Bu çalışmada plazma homosistein seviyeleri ile gestasyonel diabet arasındaki olası ilişki değerlendirilmek istendi. Bununla beraber folik asit, vitamin B12 düzeyleri de kıyaslandı. Ayrıca gestasyonel diabetli gebelerde fetal ve neonatal outcome, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

Homosistein oldukça sitotoksik olduğundan, katabolizma yoluyla ya da hücre içindeki homosisteinin plazmaya transportu yollarıyla intasellüler homosistein konsantrasyonu düşük seviyelerde tutulur (10). Plazma homosisteini büyük oranda (yaklaşık %70) böbreklerden metabolize edilir. 15-30 umol/L düzeylerindeki hafif hiperhomosisteinemi heterozigot enzim defektleri, vitamin B12 ve folat eksiklikleri, böbrek yetmezliği gibi çeşitli nedenlerle oluşabilir. Plazma homosistein konsantrasyonları metabolik enzim düzeyleri, beslenme durumu, altta yatan hastalık, yaş, gebelik varlığı gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bunlar arasında, daha önceki pek çok çalışmada ifade edildiği gibi gebelik, homosistein düzeylerinde azalmaya yol açar (6). Homosistein seviyeleri gebeliğin ikinci trimesterinde en düşük seviyelere düşerken özellikle üçüncü trimestirin ikinci yarısından itibaren artmaya başlar (11). Bu düşüşün

nedenleri, gebelikte oluşan fizyolojik bir değişim, östrojen düzeylerinde artış, artmış plazma hacmi nedeniyle hemodilüsyon, anne ve fetus tarafından artmış metionin ihtiyacı gibi durumlar olabilir.

Seghieri ve ark.ları GDM'li hastalarda anlamlı olarak artmış homosistein değerleri rapor etmişler (12) , ancak bunun aksi bir şekilde Vitoratos ve ark.ları ve Kaplan ve ark.ları gestasyonel diabetli hastalarda homosistein konsantrasyonlarının artmadığını bildirmişlerdir (13,14) . Mascarenhas ve ark.ları 100 hasta üzerinden prospektif olarak planladıkları çalışmalarında, ilk trimesterde bakıldığında artmış homosistein düzeylerinin gebeliğin hipertansif hastalıklarıyla, oligohidramnios ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu ancak gestasyonel diabet gelişimi ve fetal malformasyon ortaya çıkması ile ilişki bulamadıklarını ifade etmişlerdir (15). Biz de GDM'li grupta homosistein seviyelerini kontrol grubundan farklı bulmadık. Neonatal sonuçların kötü yönde etkilendiği bir homosistein cutoff değeri bulmaya çalıştık, ancak böyle bir değer elde edemedik.

Walker ve ark.ları GDM'li hastalarda albümin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde bulduklarını bildirmişlerken, Seghieri ve ark.larında olduğu gibi biz de GDM'li ve kontrol grubu hastaların serum albümin ve folik asit değerleri arasında bir fark saptamadık (6,12) . Tarım ve ark.ları GDM'li hastalarla kontrol grubunun vitamin B12 değerleri arasında fark olmadığını bildirir de, biz GDM'li grupta vitamin B12 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk (16) . Aynı şekilde Kaplan ve ark.ları diabetik gebelerde anlamlı derecede artmış vitamin B12 seviyeleri bildirmişlerdir (14) . GDM'li gebelerde artmış homosistein seviyeleri rapor eden çalışmalarda, gruplar arasında B12 vitamin seviyeleri farklı çıkmamıştır; oysa bizim çalışmamızda olduğu gibi, diabetik grupta yüksek B12 vitamini düzeyi saptayan çalışmalar ise homosistein düzeylerinde fark saptamamışlardır (13,14).

GDM'li grupta 24-28. haftalarda bakılan homosistein seviyelerini kontrol grubundan farklı bulmadık. İleri gebelik haftasında bakılan homosistein düzeyleri kontrol grubu ile anlamlı farklı sonuçlar vermediği gibi homosistein düzeylerinin komplikasyon gelişimi ile ilgisini de net olarak açıklayamadık. Ancak homosistein düzeyleri ile folik asit ve vitB12 düzeyleri arasında ters bir ilişki saptadık. Öyle görünmektedir ki özellikle kötü obstetrik anamnezi olan gebelerde normalin üst sınırındaki homosistein değerlerinin düşürülmesi dahi olumlu etki yaratacaktır. Homosistein seviyeleri B vitamini veya folat eksikliği olan durumlarda yüksek olabilir. Artmış homosistein düzeyleri gestasyonel diabetli hastalarda mikrovasküler değişiklikleri öngörmeye bir belirteç olarak kullanılabilir. Klinik pratikte serum homosistein düzeyleri, aynı zamanda konjenital nöral tüp defektlerinin önlenmesinde de kullanılan, folik asit desteği ile düşürülebilir görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6: 284–295.
2. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, Jacquier JF, Bourcigaux N, Simon E, Rod A, Héron I, Castera V, Sentilhes L, Bretelle F, Rolland C, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319:1773-1780.
3. Sepe SJ, Channel FA, Geiss LS; Gestational Diabetes incidence Maternal Characteristics and Perinatal Outcome Diabetes (Suppl 2) 34:13 1985.
4. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352 (24):2477-2486.
5. Chen L, Wang B, Wang J, Ban Q, Wu H et al. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *J Clin Hypertens*. 2018; 20:686-93.
6. Walker M, Smith GN, Perkins S, Keely E, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-664.
7. Alatab S, Fakhrzadeh H, Sharifi F, et al. Correlation of serum homocysteine and previous history of gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 34.
8. Huang T, Ren J, Huang J, et al. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach. *BMC Genom* 2013; 14: 867.
9. Mazza A, Bossone E, Mazza F, et al. Reduced serum homocysteine levels in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 118–124.
10. Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: An overview. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:666-674.
11. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy* 2014; art. no.123024
12. Seghieri G, Bresci MC, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L, Maida I, Franconi F. Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism* 2003;52:720-723.
13. Vitoratos N, Kassinis D, Salamalekis e, Sirtsradidis CH, Baimacou E, Creatsas G. Maternal homocysteine levels and plasma lipids in gestational diabetes: is there any relationship? *J Obstet Gynecol* 2002;22:366-369.
14. Kaplan J, Iqbal S, England BG, Zawcki CH, Herman WH. Is pregnancy in diabetic women associated with folate deficiency? *Diabetes Care* 1999;22:1017-1021.
15. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy*. 2014;2014:123024.
16. Tarım E, Bağış T, Kılıçdağ E, Erkanlı S, Aslan E, Sezgin N, Kuşçu E. Elevated plasma homocysteine levels in gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:543-547.