



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE
NORMOGLİSEMİK GEBELERDE
25-OH D VİTAMİNİ VE PARATHORMON DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Altan Yanarsoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN VE
NORMOGLİSEMİK GEBELERDE
25-OH D VİTAMİNİ VE PARATHORMON DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Altan Yanarsoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Ömür Tabak

İSTANBUL/ 2017

TEŞEKKÜR

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde dört yıl boyunca eğitim ve öğrenimime katkıda bulunan hocalarım Doç.Dr. Ömür Tabak, Doç.Dr. Musa Salmanoğlu ve Prof.Dr. Abdülbaki Kumbasar'a, hayatım boyunca bana birşeyler katan tüm hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve her birinden yeni şeyler öğrendiğim tüm iç hastalıkları uzmanlarıma, yan dal uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm hemşire, sekreter ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Uzakta da olsa fikirlerini paylaşan ve destek olan arkadaşım Fuat'a

Fedakarlıklarından dolayı ve diğer tüm şeyler için eşim Tijen'e, anne ve babama, bütün aileme, en büyük yardımcım oğlum Kaan'a teşekkür ederim.

Dr. Altan Yanarsoy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GESTAYONEL DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. TANIM VE TERMİNOLOJİ.....	3
2.1.2. PREVELANS.....	4
2.1.3. FETAL VE MATERNAL ETKİLERİ.....	4
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.1.5. TARAMA VE TANI.....	6
2.1.6. TEDAVİ.....	11
2.1.6.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ.....	11
2.1.6.2. EGZERSİZ.....	12
2.1.6.3. GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ.....	13
2.1.6.4. İNSÜLİN TEDAVİSİ.....	13
2.1.6.5. ORAL ANTİDİYABETİKLER.....	14
2.2. D VİTAMİNİNE GENEL BAKIŞ.....	15
2.2.1. BİYOKİMYASAL YAPISI.....	15
2.2.2. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI.....	16

2.2.3. EMİLİM.....	17
2.2.4. METABOLİZMA.....	17
2.2.4.1. KARACİĞER.....	17
2.2.4.2. BÖBREKLER.....	19
2.2.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ.....	20
2.2.6. D VİTAMİNİNİN DİĞER SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ.....	20
2.2.7. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN TANIMI.....	22
2.2.8. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ.....	23
2.2.9. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR.....	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. GDM tanısı koymak için 100 gr OGTT eşik değerleri.....	7
Tablo 2.2. 75 gr OGTT’de IADPSG ve ADA’ nın önerdiği eşik değerleri.....	8
Tablo 2.3. D vitamini eksikliği nedenleri.....	23
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özelliklerinin ve biyokimyasal ölçümsel parametrelerinin ortalamaları.....	27
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş, VKİ ve gebelik sayılarının ortalamaları.....	28
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, parathormon, kalsiyum, fosfor düzeylerinin ve parathormon düzeylerinin alt gruplara göre ortalamaları.....	31
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun GDM öyküsü ve ailesinde DM öyküsü açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini ortalamaları ve D vitamini düzeylerine göre alt grupların karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.6. Çalışmada değerlendirilen parametrelerin GDM gelişimi üzerine etki değerlerinin karşılaştırılması.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İki şamalı ve tek aşamalı GDM taraması ve tanısı.....	10
Şekil 2.2. D vitamini metabolizması.....	19
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları grafiği.....	28
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı ortalamaları grafiği.....	29
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun VKİ ortalamaları grafiği.....	29
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının gebelik sayıları ortalamaları grafiği.....	30

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM : Diyabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

VDR: D vitamini reseptörü

PTH :Parathormon

BH: Büyüme hormonu

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

HPL: İnsan plasental laktojen

ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

NDDG: Ulusal Diyabet Data Grubu

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

VKİ: Vücut kitle indeksi

GLUT-3: Glukoz transport proteini 3

PKOS: Polikistik Over Sendromu

APG: Açlık plazma glukozu

PG: Plazma glukozu

IU: İnternasyonal ünite

25(OH)D: 25-Hidroksi D vitamini

ÖZET

Giriş - Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konulan karbonhidrat intoleransıdır. GDM gelişimi açısından risk faktörlerinin en aza indirilmesi ile gelişecek maternal ve fetal komplikasyonlar da en aza indirilmiş olur. Düşük D vitamini düzeyleri ile GDM gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur ve sonuçları birbiriyle çelişkilidir.

Amaç - Bu çalışmada GDM tanısı alan ve normoglisemik gebelerdeki 25-OH D vitamini ve parathormon (PTH) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem - Bu çalışmada İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları, Diyabet ve Kadın hastalıkları-doğum polikliniklerine başvuran 136 gebe dahil edilmiştir. Hastaların takip dosyaları retrospektif olarak incelenmiş gebeliklerinin 24-28. haftalarında yapılan OGTT sonuçlarına göre GDM tanısı konulan gebeler ve normoglisemik olanlar diye 2 gruba ayrılmış, bu gruplar arasında ki D vitamini ve PTH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların demografik ve klinik verileri sorgulanmıştır.

Bulgular - Çalışmaya katılan gebelerin %52.2'sinde (n:71) ciddi vitamin D eksikliği, %30.9'unda (n:42) vitamin D eksikliği, %8.1'inde (n:11) vitamin D yetersizliği, %8.8'inde (n:12) yeterli vitamin D düzeyi saptanmıştır. GDM tanısı alan gebelerde D vitamini 13.8 ± 11.6 ng/ml, normoglisemik gebelerde 12.4 ± 8.1 ng/ml saptanmıştır. Her iki grup arasında D vitamini ve PTH düzeyleri açısından anlamlı fark gösterilemedi ($p > 0.05$). Çalışmaya dahil edilen hastalar D vitamini düzeylerine göre alt gruplara

ayrıldığında, gestasyonel diyabet varlığı açısından alt gruplar arasında da anlamlı düzeyde fark gösterilemedi ($p > 0.05$). GDM tanısı alan grupta yaş, pregestasyonel VKİ ve gebelik sayısı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Sonuç - Literatürde D Vitamini düzeyleri ile GDM ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır ve sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Yine yapılmış olan bazı çalışmalarda artmış PTH düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu, hiperparatiroidi durumunun insülin duyarlılığında ve beta hücre fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda GDM tanısı alan ve normoglisemik gebeler arasında D vitamini ve PTH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler – Gestasyonel Diyabetes Mellitus, 25-OH D vitamini, parathormon

ABSTRACT

Introduction- Gestational diabetes mellitus (GDM) is the carbohydrate intolerance that occurs during pregnancy or is first detected during pregnancy. In terms of GDM development, the least risk factors are reduced by maternal and fetal complications. According to some studies which tried to evaluate vitamin D and PTH levels, have shown conflicting results.

Purpose- In this study we aimed to compare 25-OH vitamin D and parathormone(PTH) levels between gestational diabetic patients and normoglycemic pregnant.

Material and Method- In this study, 136 pregnant women who were referred to the outpatient clinics of Internal Medicine, Diabetes, Gynecology and Obstetrics of Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital of Istanbul University of Health Sciences were included. The follow-up files of the patients were retrospectively reviewed for pregnancies according to the results of OGTT performed during the 24-28. week, patients were separated into two groups as GDM-diagnosed pregnant and normoglycemic ones, and the vitamin D and PTH levels between these groups were compared. Demographic and clinical data of the patients were also questioned.

Results- The incidence of severe vitamin D deficiency was 52.2% (n: 71), vitamin D deficiency was 30.9% (n: 42), vitamin D insufficiency was 8.1% (n: 11) and sufficient vitamin D levels were 8.8% (n:12). Vitamin D was detected in 13.8 ± 11.6 ng / ml and 12.4 ± 8.1 ng / ml in GDM-diagnosed pregnancies and in normoglycemic pregnancies. There was no significant difference between the two groups in terms of vitamin D and

PTH levels ($p > 0.05$). When the patients included in the study were divided into subgroups according to vitamin D levels, there was no significant difference between the subgroups in terms of gestational diabetes ($p > 0.05$). Age, pregestational BMI, and number of pregnancies were significantly higher in the GDM-diagnosed group compared to the control group.

Conclusion- There are several studies in the literature investigating the relationship between vitamin D levels and GDM, and the results are contradictory. Several studies have shown that elevated PTH levels are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome, and hyperparathyroidism is associated with impaired insulin sensitivity and impaired beta-cell function. In our study, no significant difference was found between vitamin D and PTH levels between GDM-diagnosed and normoglycemic pregnancies.

Key Words- Gestational diabetes mellitus, 25-OH vitamin D, parathormone

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konulan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır. Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandiyal hiperglisemi ile seyreden bir durumdur. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlamaktadır (1). Gebeliğin ikinci yarısından itibaren beta hücre disfonksiyonuna bağlı artan insülin ihtiyacının karşılanamadığı gebelerde GDM görülmektedir (2) .

GDM'ye bağlı olarak anne ve fetus gelişebilecek çeşitli komplikasyonlar açısından risk altındadır. GDM'li kadınlarda sezaryen, preeklampsi, polihidroamniyoz ve preterm eylem oranları normal gebelerle kıyaslandığında artmıştır (3). Gene bu kadınlarda daha sonraki gebeliklerinde GDM gelişme riski ve hayatlarının ilerleyen dönemlerinde Tip 2 DM görülme oranı daha fazladır (4). Diyabetik anne bebeklerinde makrozomi başta olmak üzere, fetal organomegali, omuz distosisi, konjenital anomali, neonatal respiratuvar ve metabolik problemler ile neonatal mortalitede artış görülmektedir. Bu bebeklerde uzun dönemde obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM riskinin arttığı bildirilmiştir (5). Prevelansının tip 2 DM prevelansı ile uyumlu şekilde artmasına rağmen GDM tarama ve tanısı için en uygun testin hangisi olduğuna dair bir fikir birliği bulunmamaktadır.

D Vitamini güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, yağda çözünen, sekosteroid yapıda bir prohormondur. Vücutta çeşitli metabolik değişikliklerle kalsitriol

olarak bilinen, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormona dönüşür (6). D vitamini reseptörleri(VDR)'nin neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde saptanması, D vitamininin kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesiyle ilişkili klasik rolü dışında da etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir (7). VDR'nin pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerinde gösterilmesi D Vitamini ve diyabet ilişkisini kuvvetlendirmiştir. Gebelik döneminde D vitamini ihtiyacı arttığından dolayı, gebeler D vitamini yetersizliği bakımından risk grubundadır (8). Literatürde D Vitamini düzeyleri ile GDM ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır ve sonuçları birbirleriyle çelişkilidir (9-17). Yine yapılmış olan bazı çalışmalarda artmış PTH düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu, hiperparatiroidi durumunun insülin duyarlılığında ve beta hücre fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (18-20)

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman E.A.H. iç hastalıkları ve diyabet polikliniklerine başvuran ve oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre GDM tanısı konulan hastalardaki D Vitamini ve parathormon (PTH) düzeylerinin, benzer gebelik haftasındaki normoglisemik gebelerdeki düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. TANIM VE TERMİNOLOJİ

Gebelikte büyüme hormonu(BH), kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH), insan plasental laktojen(HPL) ve progesteron'un plasentadan salgılanmasına bağlı olarak, gebeliğe insülin direnci eşlik eder (21). Gebelik plasental hormonların insülin duyarlılığında meydana getirdiği değişikliklerden dolayı “diyabetojenik durum” olarak tanımlanabilir (22). Gestasyonel diyabet, gebelik durumu nedeniyle ortaya çıkan insülin direncine karşı pankreatik fonksiyonların yetersiz kaldığı gebelerde ortaya çıkar. (21)

İlk olarak gebelikte tanı konulan diyabet için kullanılan terminoloji farklı gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Tarihsel olarak “ gestasyonel diyabet” terimi gebelik sırasında gelişen ya da ilk olarak farkedilen anormal glukoz toleransını tarifler. (23) Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) bu terimi kullanmaya devam etmektedir. (24)

Son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) gibi gruplar muhtemelen önceden var olan ve ilk kez gebelik esnasında tanı alan diyabet ile gebeliğe bağlı gelişen insülin direnci nedeniyle oluşan geçici durumu birbirinden ayırma çabası içersindedirler (25-

28). Bu değişiklik doğurkanlık çağındaki gebe olmayan kadınlardaki tanı konulmamış tip 2 DM prevelansının artmakta olduğunu doğrulamaktadır (29). Adı geçen gruplar “gestasyonel diyabet” tanımını tipik olarak gebeliğin 2. yarısında ortaya çıkan diyabet için kullanırken, insülin direncinin baskın olmadığı gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan ve standart DM kriterlerine göre tanı konulan diyabet için “aşık ar diyabet” ya da “ gebelikte tanı konulan diyabetes mellitus” terimlerini kullanmaktadır. “Gestasyonel diyabet” terimi ayrıca gebeliğin erken dönemlerinde standart DM tanısı koydurmayan ancak gestasyonel diyabet kriterlerine uyan glukoz değerleri için de kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın kusuru gebeliğin erken dönemleri için kesinleşmiş gestasyonel diyabet tanı kriterlerinin olmayışı ve geç ikinci ve erken üçüncü trimester datalarına dayanmasıdır (21).

2.1.2. PREVELANS

Birleşmiş devletlerdeki GDM prevelansı %6-7 kadardır (30). Prevelans ırklara, etnik gruplara göre değişkenlik, tip 2 DM prevelansı ile paralellik gösterir (31). Prevelans zaman içersinde artış göstermiştir ve bu durum ortalama maternal yaşın ve maternal obezitenin artışı ile paralellik göstermektedir (32-38). 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (26,39) .

2.1.3. FETAL VE MATERNAL ETKİLERİ

Gebelik sırasında diyabet ile ilişkili birçok komplikasyon mevcuttur (40-49).

- Preeklamsi
- Polihidroamnios
- Makrozomi ve LGA
- Fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali)
- Travmatik doğum
- Sezaryen

- Perinatal mortalite
- Neonatal respiratuvar problemler ve metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi,)

Maternal açlık glukoz düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıktıkça, ve oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 1. ve 2. saat glukoz değerleri arttıkça risk artmaktadır (41,50-52). Yüksek glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon (GLUT-3 aracılığıyla) ile geçer ve fetal pankreasta uyarıcı etki ile fetal hiperinsülinemiye yol açar. Fetüste hiperinsülinemi anabolizan etki ile makrozomiye yol açarken, postpartum dönemde hipoglisemi gelişebilir (53). Ayrıca organogenez döneminde annenin hiperglisemik olması, abortus ve konjenital anomali riskini arttırmaktadır.

GDM'li kadınlarda uzun dönemde tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. GDM'li annelerin çocuklarında da uzun dönemde obezite ve metabolik sendrom gelişme riski bulunmaktadır.(49)

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Aşağıda belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebelerde GDM gelişme riski artmıştır ve birden fazla risk faktörü varlığında risk daha da yüksektir (54).

- Önceden var olan bozulmuş glukoz toleransı ya da GDM öyküsü.
- Tip2 DM prevalansının yüksek olduğu bir etnik guruba mensup olma (Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, yerli Amerikan, güney ya da doğu Asya, Pasifik adaları...)
- Özellikle birinci dercede akrabalarda olmak üzere ailede DM hikayesi olması (55).
- Gebelik öncesi vücut ağırlığı ile ideal vücut ağırlığı arasındaki farkın, vücut ağırlığının %10'undan fazla olması ya da vücut kitle indeksi (VKİ) > 30 kg/m²

olması ya da genç erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması (56) ya da gebelikte aşırı kilo alımı (57-59).

- Maternal yaşı 25 yaş üzeri olması.
- Önceki gebeliklerde 4.1 kg'dan büyük bebek doğurmak
- Önceden açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurmak.
- Annenin doğum ağırlığının >4.1 kg ya da <2.7 kg olması.
- İlk prenatal vizitte glukozüri saptanması.
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu (PKOS), glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı.

2.1.5. TARAMA VE TANI

Tanı konmamış pregestasyonel diyabet varlığı, organogenezin gerçekleştiği ilk trimesterde fetüsün yüksek kan şekeri değerlerine maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali riskinde artışa yol açmaktadır. Tüm dünyadaki obezite ve diyabet prevalansındaki artış üreme çağındaki kadınlarda da Tip 2 Diyabetin daha sık rastlanmasına neden olmaktadır (1). Bu nedenle ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı, gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas alınarak pregestasyonel diyabet araştırılmalı, bu amaçla açlık plazma glukozu (APG) ölçülmeli, APG yüksek (≥ 126 mg/dl) çıkan gebelerde HbA1C bakılmalıdır. Eğer HbA1C de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir (60).

GDM gelişimi açısından risk faktörlerine sahip gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmeli, prediyabetik sınırlarda (100-125 mg/dl) bulunduğu, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır (60).

Fetüste makrozomi ve buna bağılı riskleri azaltmak, anne adayının sağılığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 DM ve insülin direnci açısından riskli kadınları izleyebilmek amacıyla tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM taraması yapılmalıdır. Bunun için iki farklı yaklaşım önerilmektedir (1). İki basamaklı yaklaşım da ilk olarak 50 gr glukoz yükleme ile tarama uygulanır. Takiben 1. saat glukoz >140 mg/dl olanlarda tanısal amaçlı 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT uygulanır. Tek basamaklı yaklaşımda tarama testi yapılmaz. 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT uygulanır.

Glukoz yükleme testi son yemek zamanından bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında yapılabilir. 50 gr glukozlu sıvı içildikten 1 saat sonra plazma glukoz (PG) düzeyi değerlendirilir. Eşik değeri olarak 140 mg/dl alındığında GDM' li kadınların %80-90'ı belirlenebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise OGTT gerekir. Glukoz yükleme testi pozitif olan kadınlarda GDM tanısı için 100 gr ya da 75 gr OGTT yapılmalıdır. Glukoz yükleme testinde 1.saat PG >180 mg/dl olması GDM tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda OGTT yapmaya gerek yoktur.

2.1.5.1. 100 gr ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Bu test sonucunda en az 2 değeri yüksek olduğunda GDM tanısı konulur (Tablo 2.1). Yükselmiş değeri için Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDGG) ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen eşik değeri kullanılır. (24, 61-63)

Tablo 2.1. GDM tanısı koymak için 100 gr OGTT eşik değeri.

	Carpenter/Coustan	NDGG
Açlık	≥ 95 mg/dl	105 mg/dl
1.saat	≥ 180 mg/dl	190 mg/dl
2.saat	≥ 155 mg/dl	165 mg/dl
3.saat	≥ 140 mg/dl	145 mg/dl

2.1.5.2. 75 gr ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Tek bir yüksek değer GDM tanısı için yeterlidir. (Tablo 2.2) Yüksek değerler için IADPSG tarafından önerilen eşik değerler kullanılır . 75 gr OGTT, 100 gr OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli gebelerin saptanmasında daha duyarlı bir testtir. Duyarlılığın daha yüksek olmasının sebebi testin pozitif olması için tek bir yüksek değer yeterlidir(64).

Tablo 2.2. 75 gr OGTT'de IADPSG ve ADA' nın önerdiği eşik değerleri

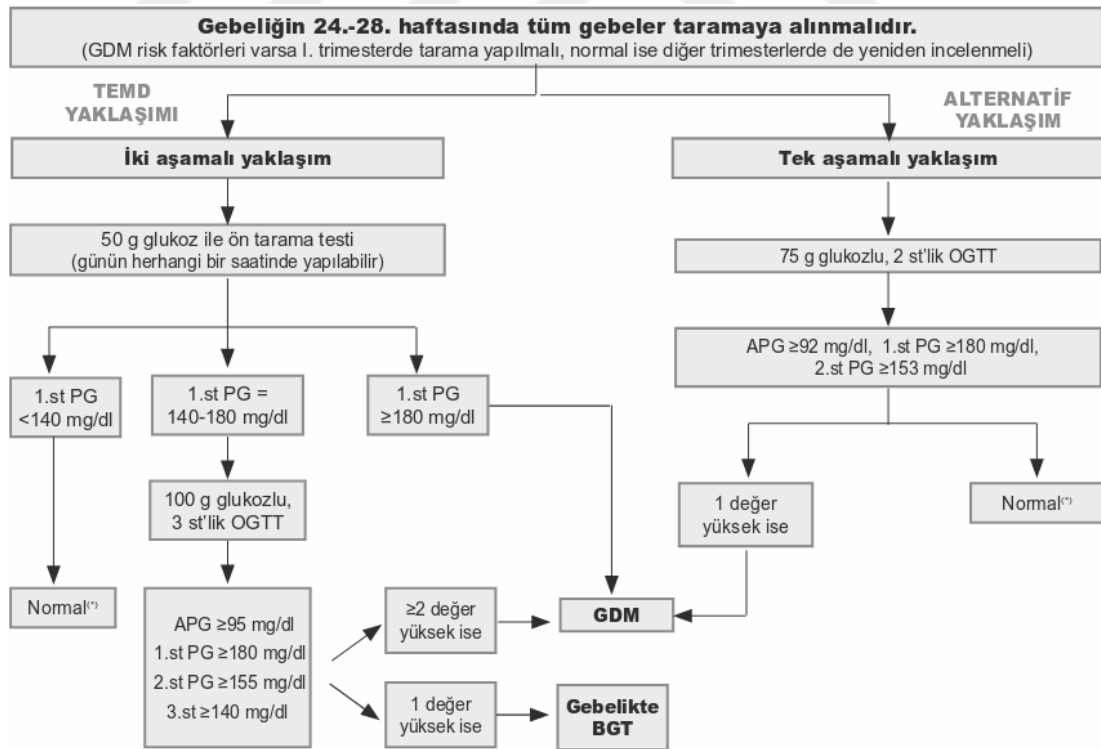
Açlık	≥ 92 mg/dl
1.saat	≥ 180 mg/dl
2.saat	≥ 153 mg/dl

Gestasyonel DM taraması ve tanısı yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır (1). Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. GDM tanı kriterlerinin oluşturulmasında temel oluşturan O'Sullivan ve Mahan kriterleridir. 1964 yılında önerilen bu kriterler, 752 asemptomatik kadında uygulanan 3 saatlik OGTT verilerine göre belirlenmiştir (65). Ancak bu kriterler postpartum dönemde diyabet gelişebilecek kadınların saptanması için oluşturulmasına rağmen, daha çok GDM tanı kriteri olarak kabul görmüştür. O'sullivan ve Mahan'ın çalışmasında glukoz tam kandan ve Somogyi-Nelson yöntemi ile ölçülmüştür. 1979'da NDDG glukoz ölçümü için plazma kullanılması gerektiğini bildirmiş ve yöntemlerdeki değişimlere göre eşik değerleri modifiye ederek daha yüksek eşik değerleri önermiştir. Bunun nedeni, plazma glukozunun tam kana göre %11 daha yüksek olmasıdır. Carpenter ve Couston ise daha eski bir glukoz analiz metodu olan Somogyi-Nelson ile oluşturulan eşik

değerleri, günümüzde kullanılan enzimatik yöntemlere göre düzelterek bu kriterleri biraz daha düşürmüştür. (1) Oluşturulan bu kriterlerin, temelde ileride hiperglisemi gelişebilecekleri belirleyebilme amacıyla oluşturulmuş olması ve gebelik sırasındaki hipergliseminin maternal ve fetal sonuçlarının ne olacağı tam olarak bilinmiyor olması nedeniyle Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışması planlanmıştır (41). 23000'den fazla gebede uygulanan 75 gr 2 saatlik OGTT'nin sonuçlarını değerlendiren prospektif, gözlemsel bir çalışma olan HAPO verilerine göre maternal hiperglisemi ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında sürekli ve kademeli bir ilişki olduğu belirlenmiştir. (26,41) Çalışmada maternal hipergliseminin 90. persentil üzerinde doğum kilosu ve kord kanı serum c-peptid düzeyleri, sezaryen doğum, omuz distosisi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsi gibi olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). HAPO verileri ışığında , IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24-28. haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değerin tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir (26). Ancak, IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsa da ; birçok toplulukta GDM tanısı konacak kadınların sayısında ve tedavi için yapılacak sağlık harcamalarında ciddi bir artış yapacağından oldukça tartışma yaratmış ve evrensel bir kabul görmemiştir. ADA 2011'de yayınladığı Diyabette Standart Tıbbi Bakım kılavuzunda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklediğini belirtmiştir (67). Mart 2013'de toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı'nda yeterli veri olmaması ve tek basamaklı yaklaşımda daha düşük değerler ile GDM tanısı konan olguların sayısı ve tedavi harcamalarının artacak olması nedeniyle iki basamaklı yaklaşımın uygulamaya devam edilmesi kararı alınmıştır (68) ACOG, 2013'de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (24). Son dönemlerde, WHO ve Endokrin Derneği de 2013 yılında kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermişlerdir (27,67). ADA 2015 Diyabette Standard Tıbbi Bakım Kılavuzu'nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine

alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanısal algoritma önerilmektedir (69).

Ülkemizde ise konuyla ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 gr glukozlu ön tarama testi ve ardından 100 gr glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler. Bu sebeple; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu olarak, jinekoloji camiası tarafından da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle, alternatif olarak 75 gr OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini önermektedir (60).



2.1.6. TEDAVİ

Maternal ve fetal morbiditeyi azaltmak için GDM'li bireylerin saptanması ve normale yakın bir metabolik kontrol sağlamak gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde randomize kontrollü çalışmaların 2013 yılında yapılan bir meta-analizinde GDM'nin uygun yönetiminin (tıbbi beslenme tedavisi ve insülin tedavisi ile) preeklampsi, 4000 gr üzeri doğum ağırlığı ve omuz distosisi riskini azalttığı gösterilmiştir (70). Gestasyonel Diyabetlilerde %70-85 vakada yaşam tarzı düzenlenmesi yeterliyken geri kalan %15-30 hastada diğer tedavi alternatifleri gündeme gelmektedir (60).

2.1.6.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

GDM'li bireyler tanı anından itibaren beslenme uzmanı tarafından değerlendirilmeli ve uygun bir tıbbi beslenme tedavisi başlanmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisinin amaçları; (71)

- Normogliseminin sağlanması
- Ketozisin engellenmesi
- Maternal VKİ' ye göre yeterli kilo alımının sağlanması
- Fetal iyilik halinin sağlanmasıdır.

Klinik pratikte kadınlardaki günlük kalori ihtiyacı 1800 ile 2500 kcal/gün arasında değişir. Gebeliği boyunca ideal vücut ağırlığındaki kadınlardaki kalori ihtiyacı 30 kcal/kg/gün; fazla kilolu kadınlardaki kalori ihtiyacı 22-25 kcal/kg/gün; morbit obezlerde 12-14 kcal/kg/gün ve düşük kilolu kadınlarda 40 kcal/kg/gün'dür (72). İlk olarak kalori ihtiyacı hesaplandıktan sonra, postprandiyal hiperglisemileri engellemek için karbonhidrat alımının ana ve ara öğünlere göre dağıtılmalıdır. GDM tedavisi için

ideal karbonhidrat alımının ne kadar olduğuna dair sınırlı sayıda kanıta dayalı randomize çalışma mevcuttur. Yine de karbonhidrat alımının total kalori ihtiyacının %40'ından daha az olacak şekilde ayarlanması gerektiği önerilmektedir (73,74). İnsülin direnci, fizyolojik kortizol salınımına bağlı olarak sabahları en yüksek olduğundan, karbonhidrat bazlı enerjinin daha çok günün daha sonraki bölümlerinde tüketilmesi, kahvaltının daha küçük bir öğün olarak tüketilmesi önerilir. Öğle ve akşam yemeklerinin her biri ise günlük kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Geriye kalan kalori ise gün içinde ara öğünler ile alınmalıdır (1). Günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün olarak diyet düzenlenir. Daha küçük porsiyonlarda ve sık yemek, öğün sonrası glukoz piklerini azaltarak daha iyi bir dolgunluk ve uyum sağlar. Gece açlık ketonemisini engellemek için yatmadan önce bir ara öğün verilmesi gerekebilir (72). Kilo alma hızı ilk trimesterde ayda 1-2 kg, 2. trimesterden itibaren haftada 250-500 gr olmalı, gebelik boyunca toplam kilo artışı 10-12 kg'ı aşmamalıdır. Gebe kadınların ayrıca 18mg/gün demir, 400-800mcg/gün folik asit, 1200 mg/gün kalsiyum, 1000 IU/gün D vitaminine ihtiyacı vardır.(60)

2.1.6.2. EGZERSİZ

Kas kitlesini arttıran egzersizlerin yapılması doku düzeyinde insülin duyarlılığını arttıracığından glisemik kontrolün iyileşmesine neden olur.Bu tip egzersizler hem açlık, hem de postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını azaltır ve hatta bazı GDM'li kadınlarda insülin ihtiyacının ortadan kalkmasını sağlayabilir (75) ADA, herhangi bir medikal ya da obstetrik kontrendikasyon yoksa GDM tedavisi içinde orta düzeyde bir egzersiz programını (haftada 5-7 gün en az 30 dakika süreli, yürüyüş, yüzme, bisiklet gibi aerobik egzersiz) desteklemektedir. (76)

2.1.6.3. GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

GDM'li kadınlarda aşağıdaki glisemik hedeflere ulaşılmasına çalışılmalıdır (60):

- Açlık ve öğün öncesi plazma glukozu ≤ 95 mg/dl (ADA ve ACOG)
70-100 mg/dl (TEMĐ)
- 1. saat postprandiyal plazma glukozu ≤ 140 mg/dl
- 2. saat postprandiyal plazma glukozu ≤ 120 mg/dl
- HbA1C % 6-6.5 (42-48 mmol/mol)

2.1.6.4. İNSÜLİN TEDAVİSİ

İki haftalık diyet tedavisine rağmen açlık plazma glukozu 100mg/dl üzerinde veya 1. saat Plazma glukozu 140 mg/dl'nin üzerinde seyreden hastalarda insülin tedavisi başlanmalıdır. Glisemik hedef değerlere ulaşamaması dışında, gestasyonunun 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir kriter olarak kullanılabilmektedir (77.).

Gebelikte kullanımı onaylanan insülinler, orta etkili human NPH ve uzun etkili analog insülin detemir, kısa etkili human regüler insülin ve hızlı etkili analoglar olan insülin aspart ve lisprodur. Normal şartlarda insan insülini ve analog insülinler plasentadan geçmezler. Gebelikte analog insülinler üzerine yapılan çalışmalar ile özellikle kısa etkili analogların regüler insülin ile benzer güvenliğe sahip olduğu düşünülmektedir.(28,67,78). Uzun etkili insülin analogu olan glarjinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülse de, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle gebelikte kullanımı henüz onaylanmamıştır (67,79). Regüler insüline göre hayat tarzında esneklik sağlayabilmesi ve öğün sonrası glisemisini daha iyi kontrol edebilmesi nedeniyle hızlı etkili analog insülinler farmakolojik tedavide önerilmektedir (28,67).

Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından, insülin ihtiyacı artar. 20-32.haftalar arasında insülin dozunda başlangıca göre %50'ye çıkabilen artışlar görülür. İnsülin uygulaması ile ilgili birçok protokol mevcuttur. Sık kullanılan protokollerden biri hesaplanan toplam insülin dozunun 2/3'ünü sabah öğün öncesi verilmesidir. Bu dozun 2/3'ünü orta etkili, 1/3'ü ise regüler insülin olmalıdır. Geriye kalan 1/3 doz ise eşit olarak bölünerek akşam yemeği öncesi verilen regüler insülin ve yatarken yapılan orta etkili human NPH olarak uygulanır. Diğer bir seçenek ise öğün önceleri uygulanan regüler insülin ve yatarken uygulanan NPH insülin protokolüdür (80).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği APG: 105-120 mg/dl, 1.saat PPG 120-160 mg/dl ise 0.15-0.4 IU/kg/gün dozunda bazal (NPH veya detemir) insülin tek doz olarak gece, yeterli olmazsa iki doz (sabah ve akşam) şeklinde başlanabileceği ya da APG > 120 mg/dl, 1. saat PPG > 200 mg/dl ise toplamda 0.5 IU/kg/gün kısa ya da hızlı etkili bolus insülin ile birlikte bazal (NPH veya detemir) insülin, hastanın ihtiyacına göre 2 doz halinde başlanabileceğini önermektedir. Bu rejim ile kontrol sağlanamayan veya hiperglisemik semptomları olan vakalarda başlangıçtan itibaren bazal-bolus insülin tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Haftada en az 3 gün yapılacak SMBG sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılmalıdır.(60)

2.1.6.5. ORAL ANTİDİYABETİKLER

İnsülinin plasentadan geçmemesi veya minimal geçmesi nedeniyle günümüzde gestasyonel diyabetin tedavisinde ilk seçenek insülin olmaktadır. İnsülin sekretogogları olan sülfonilüreler ve farklı reseptör üzerinden benzer etkili meglinitidlerin fetüs üzerinde en çekinilen etkileri fetal pankreası uyarıp fetüsü hipoglisemik bırakmalarıdır. Bu yüzden gebelerde kullanılması önerilmemekle beraber plasentadan zayıf geçişi nedeniyle sülfonilürelerden Gliburidin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.Gliburidin başlıca etkisi, insülin sekresyonunu arttırmak, hepatik glukoz üretimini azaltmak,

indirekt olarak insülin duyarlılığını arttırarak hiperglisemiye düzeltmektir. Gliburidin hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan gebelerde fetal dolaşıma anlamlı miktarda geçmediği gösterilmiştir. Ama gebede teratojenik etkisi kategori C olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle pratikte gebelikte kullanımı önerilmemektedir. (69)

İnsülin duyarlılaştırıcılardan metformin insülin salınımı ve yapımına etkili değildir, insülin varlığında etkindir ve hipoglisemiye neden olmaz. Bu özellikleri bakımından gebede dah güvenli bulunmaktadır. Polikistik over sendromunun güncel tedavisinde yeri olduğundan ve ovulasyonun gerçekleşmesine katkıda bulunmasından dolayı gebelik farkedilinceye kadar gebe kadınlar bu ilacı kullanmaya devam etmektedirler. İlaç ile ilgili malformasyon tanımlanmamaktadır. Metformin teratojenitesi açısından kategori B'dir ve güvenli olduğuna dair daha fazla veriye gereksinim vardır (69) Ulusal kılavuzumuz da oral antidiyabetiklerin gebelikte kullanımını önermemektedir (60).

2.2. D VİTAMİNİNE GENEL BAKIŞ

İlk defa 1930 yılında kimyasal yapısı tanımlanan D Vitamini ile ilgili bildiklerimiz giderek artmaktadır. Günümüzde D Vitamininin aktif formunun klasik bir vitamin değil, vücutta çeşitli metabolik değişikliklerle kalsitriol olarak bilinen, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynayan steroid yapıda bir hormon olduğu kabul edilmektedir (6).

2.2.1 BİYOKİMYASAL YAPISI

Vitamin D ya da kolekalsiferol, 4 halkalı kolesterol bir omurgaya sahip ve yağda çözünen bir grup bileşiğe verilen genel bir isimlendirmedir. 25-hidroksivitamin D (25[OH]D), vitamin D'nin dolaşımdaki ana formudur. 24 saat yarılanma ömrüne sahip olan previtamin D ile kıyaslandığında yarılanma ömrü 2-3 haftadır (81). İncebarsak ve

kemik üzerine etkisi vardır, ancak vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D ile kıyaslandığında etkisi onun %1'i kadardır. 1,25 dihidroksivitamin D'nin yarılanma ömrü 4-6 saattir. 1,25-dihidroksivitamin D hedef hücrelerdeki intraselüler reseptörlerine bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler (82). Etkisini neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilen Vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gösterir. Bu reseptör klas II steroid hormon reseptörlerinin bir üyesidir. Retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir (83). En önemli biyolojik etkisi enterosit diferansiyasyonunun ve intestinal kalsiyum emiliminin düzenlenmesidir. Diğer etkileri arasında intestinal fosfat emiliminin azaltılması, paratiroid bezlerinden Paratiroid hormon(PTH) salınımının doğrudan süprese edilmesi, osteoblast ve osteoklast fonksiyonlarının düzenlenmesi yer alır.

2.2.2. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

Çok az besin doğal olarak D vitamini içerdiğinden ciltte sentezi bu vitaminin ana doğal kaynağını oluşturur. Previtamin D3 ciltte, güneş ışığındaki ultraviyole(UV) ışınlarının etkisiyle, 7-dehidroksikolesterolden nonenzimatik yoldan sentezlenir (84) (şekil 2.2). Yüzün ve kolların günlük kısa süreli güneşe maruziyeti, günlük oral yoldan alınan 200 uluslararası üniteye (IU) karşılık geldiğinden, bu yoldan D vitamini sentezi, kişinin günlük ihtiyacı için yeterlidir (85). Ancak ciltteki sentez, cilt tipine, coğrafi konuma, mevsime, ve günün hangi saatinde güneşe maruz kalındığına göre değişkenlik göstermektedir. (86,87) Previtamin D3 ve vitamin D3'ün ışık etkisiyle inaktif metabolitlerine (lumisterol, tachysterol, 5,6-transvitamin D ve suprasterol 1 ve 2) dönüşmesinden ötürü uzun süreli güneş ışığına maruziyet toksik düzeylerde D vitamini sentezlenmesine neden olmaz (88,89). Buna ek olarak güneş ışınları melanin sentezini arttırması da, ciltte vitamin D sentezini azaltır.

2.2.3. EMİLİM

Diyet yoluyla alınan D vitamini barsaklarda miçellerin yapısına dahil edilir, enterositler tarafından absorbe edilir ve şilomikronlar içersinde paketlenerek dolaşıma verilir. Yağ malabsorbsiyonuna neden olan, çölyak hastalığı, chron hastalığı, pankreas yetersizliği, kistik fibroz, kısa barsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalıkları gibi durumlar, düşük 25(OH)D seviyaeleri ile ilişkilidir. (84)

2.2.4. METABOLİZMA

Diyet ya da ciltte sentez yoluyla alınan D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve etkisini gösterebilmek için karaciğer ve böbreklerde enzimatik yoldan aktif metabolitlerine dönüştürülmelidir.

2.2.4.1. KARACİĞER

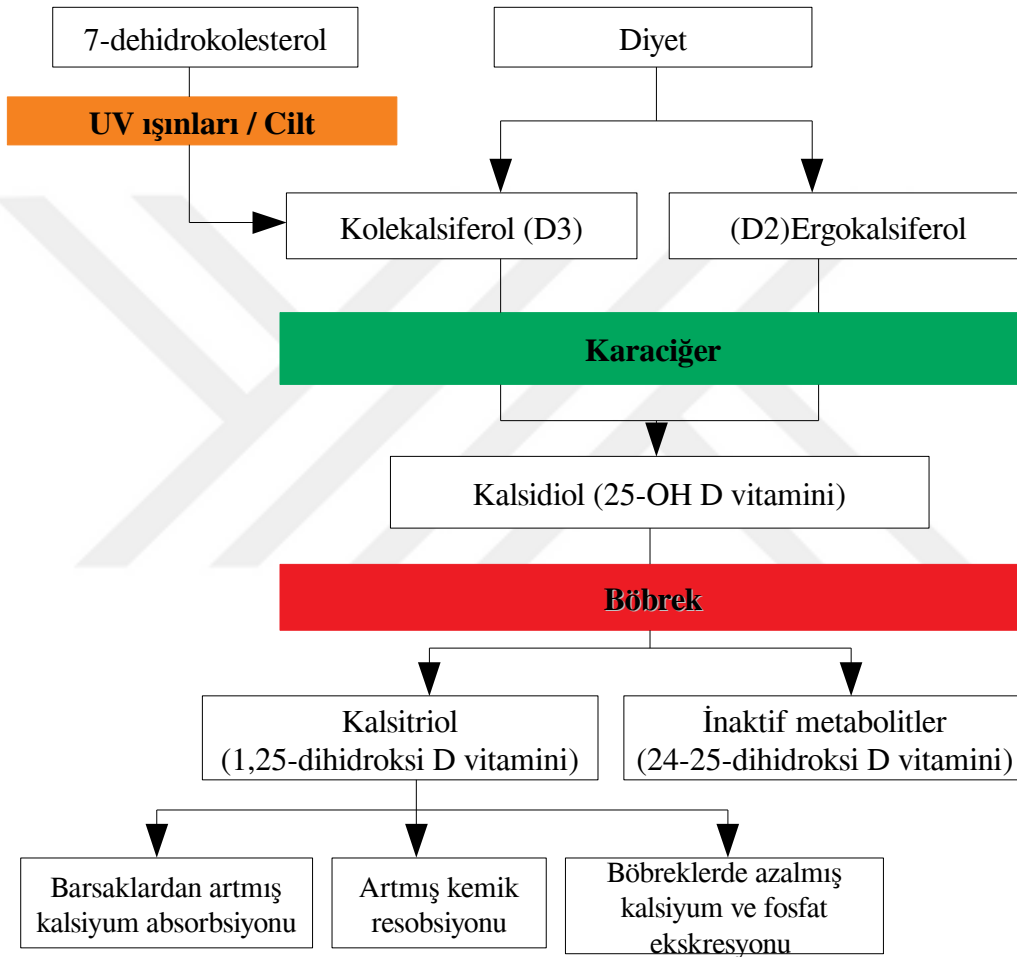
Diyet yoluyla alınan D vitamini, d vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak ve lipoproteinler ve şilomikronlarla ilişki halinde karaciğere gelir. Hepatik 25-hidroksilaz D vitamini molekülünün 25. posisyonuna bir hidroksil grubu ekler ve 25-hidroksi D vitamini (kalsidiol, 25[OH]D) meydana gelir.(şekil 1) 25-hidroksivitamin D2, vitamin D bağlayıcı proteine, 25-hidroksivitamin D3 e göre daha düşük affinite gösterir. Bu yüzden daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve vitamin D2 replasmanı, serum total 25(OH)D seviyesini Vitamin D3 kadar kadar etkili arttırmaz (90,91).

2.2.4.2. BÖBREKLER

Karaciğerde üretilen 25-hidroksi vitamin D2 ve D3 dolaşım yoluyla böbreklere gelir ve tekrardan vitamin D bağlayıcı proteine bağlanır. Bu proteinin vitamin D ve tüm metabolitlerini bağlayabilen tek bir bağlanma bölgesi bulunur. Dolaşımdaki protenin yalnızca % 3-5 lik bir kısmı D vitamini bağlanmış halde bulunduğundan D

vitamini metabolizmasını sınırlayıcı bir etkisi yoktur (92). Böbrek tübüllerinde 25(OH)D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein kompleksi reseptör aracılı endositoz yoluyla hücre içerisine alınır (93). Bu işlemde birbirini peşisıra çalışan, cubulin ve megalin adı verilen en az iki protein sorumludur (94). Renal proksimal tübülde eksprese edilen cubulin ve megalin multiligand reseptörlerdir. Bu reseptörlerin eksikliğinde idrarla 25(OH) vitamin D ekskresyonunda artış olur ve deneysel modellerde 1,25-dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik hastalıkları ortaya çıkar (95). Böbrek tübül hücreleri içerisinde 25(OH)D bağlayıcı proteininden ayrılır. Böbrek tübül hücreleri 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa hidroksilaz (CYP24) olmak üzere iki enzim içerir. Bu enzimler D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D ve inaktif metaboliti olan 24,25- dihidroksivitamin D' nin oluşmasını sağlarlar. (şekil2.2) (96-98). Her iki enzimde P-450 sisteminin üyesidir. (99) 1-alfa-hidroksilaz ekstrarenal olarak, gastrointestinal sistem, cilt, kan damarları, meme epitel hücreleri, osteoblast ve osteoklastlarda da bulunur (100,101). Plazma 1,25 dihidroksivitamin D konsantrasyonu, 25(OH)D miktarı ile 1-alfa hidroksilaz ve 24-alfa hidroksilaz enzim aktivitelerinin sonucuna bağlıdır. Renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi primer olarak PTH düzeyi, serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu, fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) düzeyleri ile regüle edilir(91,99). Artmış PTH sekresyonu ve hipofosfatemi enzimi stimüle eder ve 1,25 dihidroksivitamin D sentezi artar (102). 1,25-dihidroksivitamin D, sırasıyla PTH sentez ve sekresyonu inhibe ederek, negatif geribesleme aracılığıyla kendi üretimini regüle eder. 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyi bunun dışında hücre yüzeyinde bulunan Vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla da regüle edilir. Bu reseptörlerin downregülasyonu vitamin D aktivasyonun sağlanmasında önemli role sahiptir (103). FGF23 renal proksimal tübülde 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini azaltarak 1,25-dihidroksivitamin D üretimini inhibe eder. Eşzamanlı olarak 24-alfa hidroksilaz ekspresyonunu ve inaktif metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D üretimini artırır (104). 1,25-dihidroksivitamin D fosfatürik bir hormon olan FGF23 'ü stimüle eder ve böylece üretimini kontrol eden bir geri besleme mekanizması oluşturur. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki FGF23 fosfatın renal reabsorbsiyonunu azaltarak 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen, artmış gastrointestinal fosfat

reabsorpsiyonuna karşı koyar ve bu sayede fosfat homeostazını sağlamış olur (105). 1,25-dihidroksivitamin D ve 25(OH)D 24 hidroksilaz aracılığıyla inaktif edilir (91,97). 24-hidroksilaz geninin aktivasyonu 1,25-dihidroksivitamin D tarafından artırılır ve PTH tarafından azaltılır. Bu sayede daha fazla aktif hormon üretimi engellenmiş olur (97).



Şekil 2.2. D vitamini metabolizması.

2.2.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ

Raşitizm büyüme çağındaki kemiklerin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olan klasik D vitamini eksikliği durumudur. Raşitizm, çocukluk çağı hastalığıdır. El,

ayak bilekleri ve kıkırdakeklem bileşim bölgelerinde genişleme ve bacaklar ve göğüs kafesinde deformite gelişimi ile kendini gösterir. Raşitizmli çocuklarda serum 25(OH)D düzeyi genellikle 5 ng/ml'nin altındadır (106).

Osteomalazi yetişkinlerde görülen D vitamini eksikliğine bağlı kemik hastalığını tanımlamaktadır. Osteoblastlar tarafından oluşturulan organik kemik yapının mineralizasyonunda yetersizlik mevcuttur. Artrit ve fibromiyalji ile karışabilen kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü karakteristiktir. Biyokimyasal incelemede serum alkalin fosfataz ve PTH düzeylerinde artış, düşük kalsiyum, fosfor ve 25 OHD düzeyleri tespit edilir (107).

2.2.6. D VİTAMİNİNİN DİĞER SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Son yıllarda, pankreas, immun sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle, D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünölmeye başlamıştır. Bu dokularda, 25 OHD, lokal olarak 1,25 (OH)D'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir (108).

Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamin düzeyi ile kas güçsüzlüğü arasında ilişki olduğunu düşöndürmektedir (109).

D vitamini eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğunu düşöndüren bazı veriler mevcuttur. In vitro çalışmalar, aktif D vitamini veya analoglarının hücre proliferasyonunu azaltabildiğini ve bunu sağlamak için çok sayıda geni aktive veya inaktive edebildiğini göstermiştir (110). Günümüzde yüksek doz D vitamini desteğinin kanseri önleyeceği veya tedavi edeceğini söylemeyi sağlayacak yeterli kanıt yoktur.

D vitamini, bağışıklık sistem hücreleri üzerinde önemli etkiye sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler D vitamini reseptörü (VDR) taşımaktadır. 1,25(OH)D, dendritik hücre maturasyonunu inhibe etmekte ve immün modulator olarak etki göstermektedir. Bu nedenle teorik olarak D

vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık riskini arttırması beklenmektedir. Bu durumun varlığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (111).

Kan basıncı, coğrafik ve ırksal varyasyon göstermektedir, hipertansiyon riski kuzey yarım kürede daha yüksek bulunmuştur. Öne sürölen açıklamalardan biri, D vitamini veya ultraviyole radyasyonun hipertansiyona karşı koruyucu etkisi olabileceğidir. Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini düzeyi ile hipertansiyon ve kardiyovasköler olaylar arasında ilişki olduğunu gösterse de, randomize çalışmalar çelişkilidir (112).

Tip 1 diyabet ile D vitamini arasında ilişki kurulması büyük ölçüde D vitaminin immün sistem üzerine etkisine bağlıdır. İnsanlarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ve tip 1 diyabet arasında ilişki olduğunu düşöndürmektedir. Bu çalışmalar, erken bebeklik döneminde D vitamini desteğinin daha sonra tip 1 diyabet gelişme riskini %30 oranında azalttığını göstermektedir (113). Bununla beraber çocuklarda tip 1 diyabet insidansı üzerine D vitamini desteğinin etkisini değerlendiren randomize çalışma yoktur. Tip 1 diyabetli 720 çocuk ile 2610 yaş-uygun diyabeti olmayan çocuğu karşılaştıran bir çalışmada, tip 1 diyabet ile D vitamini eksikliğine neden olan genetik polimorfizm ile ilişki olduğu görölmüş, bu durum, tip 1 diyabet ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğunu düşöndürmüştür (114). D vitamini reseptörlerinin β hücreleri üzerinde var olduğunun gösterilmesiyle, D vitaminin insölin sekresyon ve sensitivitesini arttırabileceği düşünölmüştür. D vitamini düzeyi obez ve tip 2 diyabetli bireylerde daha düşük bulunmuştur (115). Çeşitli kesitsel çalışmalarda, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun parçası olarak bilinen durumlar, D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. 21 prospektif çalışmanın bir metaanalizi, 25(OH)D düzeyi ve tip 2 DM riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (116). Ancak, D vitamini tedavisinin glisemi üzerine etkisini değerlendiren 8 çalışmanın meta analizinde, glisemi veya diyabet gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir (117).

D vitamini eksikliği ve gebelik üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, 31 çalışmanın bir meta analizinde, D vitamini

eksikliği, gestasyonel diyabet, pre-eklampsı ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (118). Gebelik sırasında D vitamini tedavisini değerlendiren bir meta analiz, D vitamini desteğinin, gebeliğin olumsuz sonuçları (örneğin; pre-eklampsı, erken doğum, düşük doğum ağırlığı) üzerine koruyucu etkisi olup olmadığını değerlendirmek için çalışma sayısının yetersiz olduğunu bildirmiştir.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, düşük 25(OH)D düzeyinin (özellikle <10 to 20 ng/mL) artmış mortalite ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 25(OH)D düzeyi ve kardiyovasküler mortalite ile arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (119)

2.2.8. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN TANIMI

Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre serum 25(OH)D düzeyidir (120). Serum 25(OH)D için optimal değerin ne olduğu tartışmalıdır. Amerika Tıp Enstitüsü 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerikan Endokrin Derneği (Endocrine Society), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation) ve Amerikan Geriatri Derneği düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır (121-124). Genel olarak çoğu araştırmacı 25(OH)D' nin 30 ng/ml üzerindeki düzeyini yeterli, 20 ile 30 ng/ml arasındaki düzeyi yetersizlik, 20 ng/ml'nin altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir. 10 ng/ml'nin altı ciddi eksiklik olarak kabul edilir. 25(OH) D düzeyi 150 ng/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir (120,125-127).

Serum 25(OH) D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünde güçlü veriler vardır (128,129). 25(OH)D'nin kemik sağlığı dışındaki etkileri açısından optimal değerin ne olduğuna dair veri bulunmamaktadır (127).

2.2.8. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır. D vitamini eksikliği nedenleri tablo 2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. D vitamini eksikliği nedenleri

<u>Yetersiz alım veya emilim</u> • Besinlerle yetersiz alım • Yetersiz güneş ışığı maruziyeti(kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...) • Yağ malabsorbsiyonu • Gastrektomi • İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları...) • Pankreas yetersizliği	<u>Vitamin D’nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı</u> • Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital) • Antifungal ilaçlar (ketokanazol) • Antitüberküloz ilaçlar (rifampisin, izoniazid) • Anti-retroviral ilaçlar • Glukokortikoidler
<u>25-hidroksilasyon defekti</u> • Kronik karaciğer hastalığı (siroz..)	<u>1-alfa 25 hidroksilasyon defekti</u> • Hipoparatiroidi • Renal yetmezlik • 1-alfahidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip1)
<u>Vitamin D bağlayan protein kaybı</u> • Nefrotik sendrom	<u>Aktif vitamin D (kalsitriol)’ye hedef organ cevapsızlığı(vitamin D rezistansı)</u> • Herediter vitamin D bağımlı rikets (vitamin D bağımlı rikets tip 2)

Vitamin D eksikliği yüksek olan gruplar:

- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Obezite
- Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı
- Güneşe yetersiz maruziyet
- Osteoporoz
- Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu
- Osteomalazi
- Malabsorbsiyon sendromları
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Hiperparatiroidi

2.2.9. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Tedavide hedef, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D2 ve D3 tipleri kullanabilir, ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir.(127) 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği olanlara (<10-20 ng/ml) 50000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D verilmeli ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda, D vitamini tedavisine 50000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir (130).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları, Diyabet ve Kadın hastalıkları-doğum polikliniklerine başvuran Mart-Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran 136 hasta dahil edilmiş, hastaların takip dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (karar no: 2017-09-08, tarih:14.08.2017, araştırma protokol kodu:2017/232)

Araştırmanın hasta grubuna gebeliğin 24-28. haftasında yapılan oral glukoz tolerans testi sonucunda gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir. Oral glukoz tolerans testlerinde iki basamaklı ve tek basamaklı tanısall yaklaşım uygulanmıştır. Testlerdeki kesim değerleri Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2017 yılında yayınlanan “ Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Kılavuzu” ndaki değerlere göre belirlenmiştir. Buna göre;

- 1) 50 gr glukozlu tarama testinde 1.saat açlık plazma glukozu 180 mg/dl ve üzerinde bulunan gebeler
- 2)100 gr glukozlu 3 saatlik oral glukoz tolerans testinde 4 kesim noktasından 2'sinin aşıldığı gebeler (açlık plazma glukozu >95 mg/dl, 1.saat plazma glukozu >180mg/dl, 2.saat plazma glukozu >155 mg/dl, 3.saat plazma glukozu >140 mg/dl)
- 3) 75 gr glukozlu 2 saatlik oral glukoz tolerans testinde 3 kesim noktasından birinin aşıldığı gebeler (açlık plazma glukozu >92 mg/dl, 1.saat plazma glukozu >180 mg/dl, 2.saat plazma glukozu >153 mg/dl) çalışmanın hasta grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmamın kontrol grubuna gebeliğin 24-28. haftalarında yapılan oral glukoz tolerans testi sonuçları GDM tanı kriterlerini karşılamayıp normal değerlerde saptanan gebeler dahil edilmiştir.

Her iki grupta pregestasyonel tip 1 ve tip 2 DM tanısı olanlar, D vitamini ve PTH düzeyleri ve metabolizmasını etkileyeceğinden kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, primer paratiroid hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Gebeler belirtilen tanı kriterlerine göre “gestasyonel diyabeti olanlar” ve “gestasyonel diyabeti olmayanlar(normoglisemik olanlar)” diye iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruptaki gebeler D vitamini düzeylerine göre ciddi D vitamini eksikliği olanlar (<10 ng/ml), D vitamini eksikliği olanlar (< 20 ng/ml), D vitamini yetersizliği olanlar (<30 ng/ml) ve yeterli D vitamini düzeyi olanlar (≥ 30 ng/ml) diye 4 alt gruba ayrılmıştır. D vitamini kesim değerleri için TEMD’in 2017 yılı “Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu” nda önerilen değerler kullanılmıştır.

Gebeler PTH düzeylerine göre de sekonder hiperparatiroidisi olanlar ($PTH \geq 65$)ve sekonder hiperparatiroidisi olmayanlar ($PTH < 65$) diye iki gruba ayrılmıştır. Grupları ayırmadaki kesim noktası olarak PTH’nın laboratuvarındaki üst sınır değeri olan 65 pg/ml alınmıştır.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test, Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test, Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanılmıştır. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırılmıştır. Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 86 Gestasyonel DM tanısı konulan ve 50 normoglisemik gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 136 gebe hastanın ortalama yaşı 32 ± 5.7 (19-47, medyan:38) olarak saptandı. Hastaların ortalama D Vitamini düzeyi 13.3 ± 10.4 (3.0-57.4, medyan:9.4) ortalama PTH düzeyi 48.1 ± 28.3 (11.0-209.0, medyan:40.5) olarak izlendi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin %52.2'sinde (n:71) ciddi vitamin D eksikliği, %30.9'unda (n:42) vitamin D eksikliği, %8.1'inde (n:11) vitamin D yetersizliği, %8.8'inde (n:12) yeterli vitamin D düzeyi saptandı. Gebelerin %17.6'sında (n:26) $PTH \geq 65$ (sekonder hiperparatiroidi) saptandı. Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama pregestasyonel VKİ 27.4 ± 5.8 (16.1-48.1, medyan:26.5); ortalama açlık kan şekeri 94.5 ± 15.7 (69-161, medyan:91) olarak izlendi.(Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özelliklerinin ve biyokimyasal ölçümsel parametrelerinin ortalamaları.

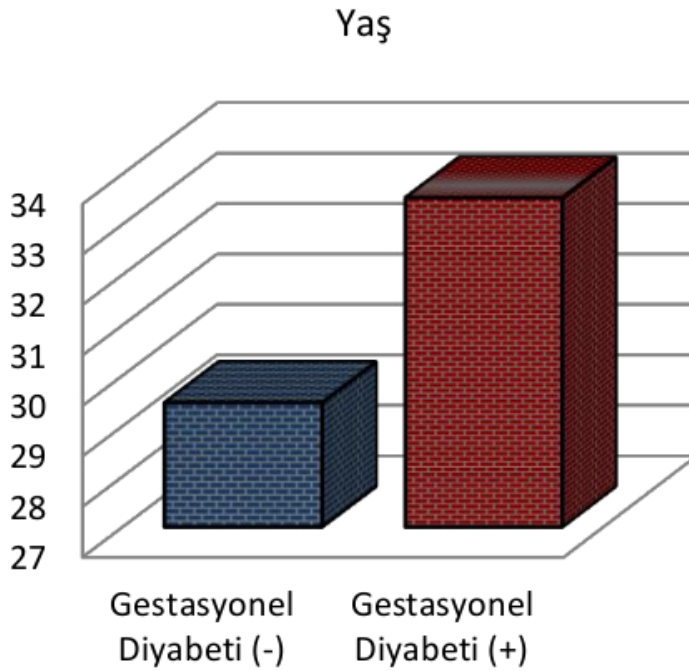
	Min-Mak	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%
Yaş	19,0 - 47,0	32,0	$32,0 \pm 5,7$
Açlık Kan Şekeri	69,0 - 161,0	91,0	$94,5 \pm 15,7$
Kaçıncı Gebeliği	1,0 - 12,0	2,0	$2,6 \pm 1,6$
Vücut Ağırlığı (kg)	42,0 - 136,0	67,0	$69,8 \pm 15,6$
Boy (m)	1,4 - 1,8	1,6	$1,6 \pm 0,1$
VKİ (kg/m ²)	16,1 - 48,1	26,5	$27,4 \pm 5,8$
D Vitamini düzeyi	3,0 - 57,4	9,4	$13,3 \pm 10,4$
D vitamini Durumu			
Ciddi Vitamin D Eksikliği		71	52,2%
Vitamin D Eksikliği		42	30,9%
Vitamin D Yetersizliği		11	8,1%
Yeterli Vitamin D Düzeyi		12	8,8%
Parathormon düzeyi	11,0 - 209,0	40,5	$48,1 \pm 28,3$
Ca	8,0 - 10,1	9,1	$9,2 \pm 0,4$
P	2,3 - 4,6	3,4	$3,4 \pm 0,4$
PTH	<65	112	82,4%
	≥ 65	24	17,6%
İnsülin Kullanım Durumu			
Yalnızca Diyet Yapanlar		116	85,3%
Diyet Yapan ve İnsülin Kullanan		20	14,7%
GDM Öyküsü	(-)	117	86,0%
	(+)	19	14,0%
Ailesinde DM öyküsü	(-)	66	48,5%
	(+)	70	51,5%

Gestasyonel diyabeti olan grupta hastaların yaşı (33.5 ± 5.7) gestasyonel diyabet olmayan gruptan (29.5 ± 4.8) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gestasyonel diyabet olan grupta vücut ağırlığı gestasyonel diyabet olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gestasyonel diyabeti olan grupta VKİ değeri (28.7 ± 5.7) gestasyonel diyabeti olmayan gruptan (25.1 ± 5.1) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gestasyonel diyabeti olan grupta gebelik sayısı (2.8 ± 1.7) gestasyonel diyabeti olmayan gruptan (2.1 ± 1.2) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.2)

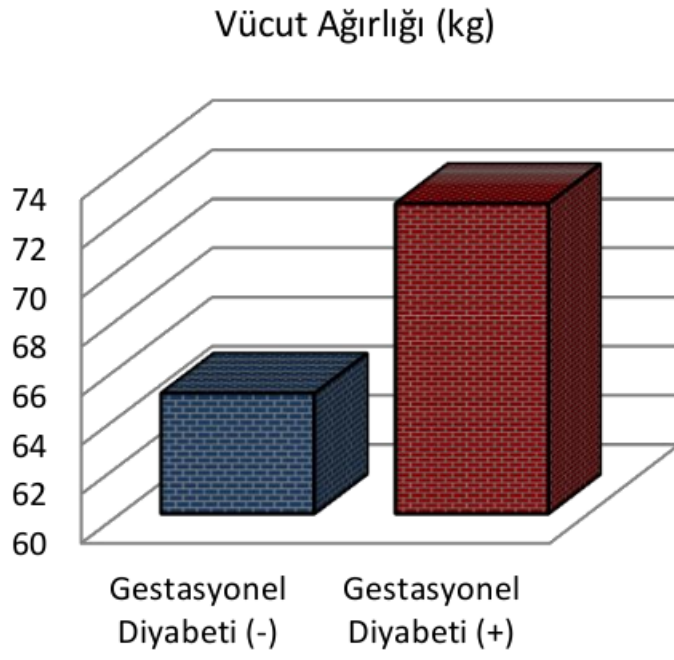
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş, VKİ ve gebelik sayılarının ortalamaları.

	Gestasyonel Diyabeti (-)		Gestasyonel Diyabeti (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	$29,5 \pm 4,8$	29,0	$33,5 \pm 5,7$	34,0	0,000^t
Vücut Ağırlığı (kg)	$64,9 \pm 14,1$	63,5	$72,6 \pm 15,8$	68,5	0,001^m
Boy (m)	$1,6 \pm 0,1$	1,6	$1,6 \pm 0,1$	1,6	0,170 ^m
VKİ (kg/m ²)	$25,1 \pm 5,1$	24,9	$28,7 \pm 5,7$	27,6	0,000^m
Gebelik Sayısı (parite)	$2,1 \pm 1,2$	2,0	$2,8 \pm 1,7$	2,5	0,011^m

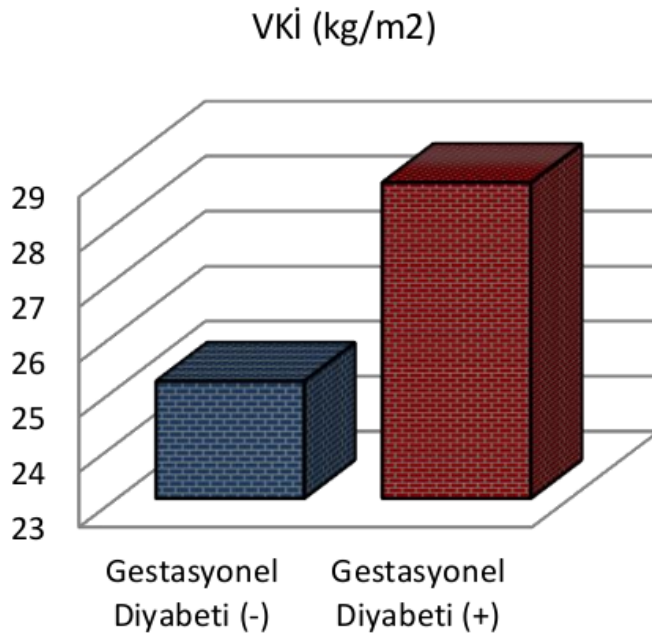
^t t test / ^m Mann-whitney u test



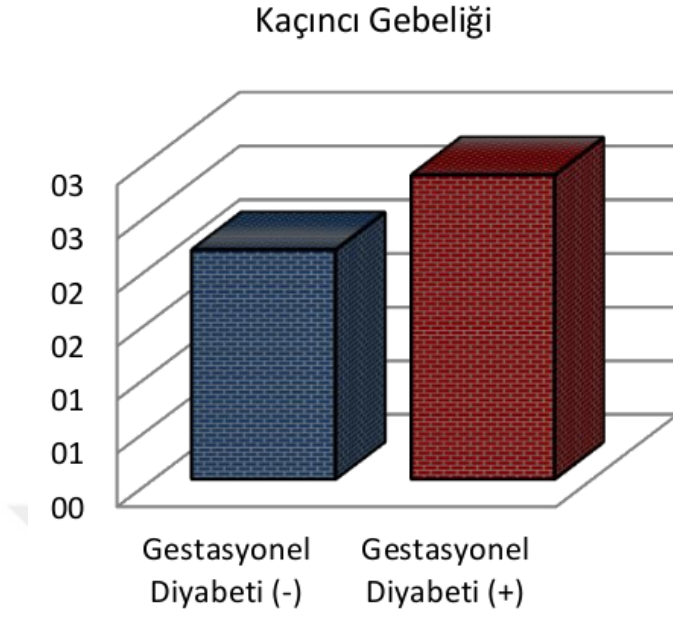
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları grafiği



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı ortalamaları grafiği



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun VKİ ortalamaları grafiği



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının gebelik sayıları ortalamaları grafiği

Gestasyonel diyabet tanısı alan grupta açlık kan şekeri 100.8 ± 15.9 , normoglisemik grupta 83.6 ± 7.5 saptandı. Gestasyonel diyabeti olan grupta açlık kan şekeri gestasyonel diyabet olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gestasyonel diyabet tanısı alan grupta parathormon (PTH) düzeyi 48.9 ± 32.5 , gestasyonel diyabeti olmayan grupta 46.8 ± 19.6 saptandı. Gestasyonel diyabet olan ve olmayan grupta PTH düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi . PTH düzeylerine göre hastalar 2 gruba ayrıldığında ($PTH < 65$ ve $PTH \geq 65$), alt gruplar arasında gestasyonel diyabet sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan grupta kalsiyum (Ca) düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan grupta fosfor (P) düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, parathormon, kalsiyum, fosfor düzeylerinin ve parathormon düzeylerinin alt gruplara göre ortalamaları.

		Gestasyonel Diyabeti (-)		Gestasyonel Diyabeti (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Açlık Kan Şekeri		83,6 ± 7,5	84,0	100,8 ± 15,9	98,0	0,000 ^m
Parathormon düzeyi		46,8 ± 19,6	44,0	48,9 ± 32,5	38,5	0,413 ^m
Ca		9,2 ± 0,3	9,1	9,1 ± 0,4	9,1	0,865 ^m
P		3,4 ± 0,4	3,3	3,4 ± 0,4	3,4	0,308 ^m
PTH	<65	44	88,0%	68	%79	0,188 ^{x²}
	≥65	6	12,0%	18	%21	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Gestasyonel diyabeti olan ve normoglisemik grup arasında GDM öyküsü ve aile öyküsünde DM varlığı açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı. (Tablo 4)

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun GDM öyküsü ve ailesinde DM öyküsü açısından karşılaştırılması.

		Gestasyonel Diyabeti (-)		Gestasyonel Diyabeti (+)		p
		n	%	n	%	
GDM Öyküsü	(-)	46	92,0%	71	%83	0,126 ^{x²}
	(+)	4	8,0%	15	%17	
Ailesinde DM öyküsü	(-)	23	46,0%	43	%50	0,653 ^{x²}
	(+)	27	54,0%	43	%50	

^{x²} Ki-kare test

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerde D vitamini 13.8 ± 11.6 ng/ml, normoglisemik gebelerde 12.4 ± 8.1 ng/ml saptandı. Her iki grupta D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık gösterilemedi ($p > 0.05$). Çalışmaya dahil edilen hastalar D vitamini düzeylerine göre alt gruplara ayrıldığında, gestasyonel diyabet varlığı açısından alt gruplar arasında anlamlı düzeyde fark gösterilemedi ($p > 0.05$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini ortalamaları ve D vitamini düzeylerine göre alt grupların karşılaştırılması.

	Gestasyonel Diyabeti (-)		Gestasyonel Diyabeti (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
D Vitamini düzeyi	12.4 ± 8.1	10.5	13.8 ± 11.6	9.4	0.914 ^m
<i>D vitamini Durumu</i>					
Ciddi Vitamin D Eksikliği	25	50.0%	46	53%	0.194 ^{x²}
Vitamin D Eksikliği	20	40.0%	22	26%	
Vitamin D Yetersizliği	3	6.0%	8	9%	
Yeterli Vitamin D Düzeyi	2	4.0%	10	12%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Etki düzeylerinin araştırıldığı lojistik regresyon analizinde tek değişkenli modelde gestasyonel diyabeti olan ve olmayan hastaları ayırmada yaş, VKİ değeri, AKŞ değeri, parite sayısının anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlemlendi. (Tablo 4.6)

Çok değişkenli indirgenmiş modelde gestasyonel diyabeti olan ve olmayan hastaları ayırmada yaş, VKİ değerinin **anlamlı-bağımsız** ($p < 0.05$) etkinliği gözlemlendi. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Çalışmada değerlendirilen parametrelerin GDM gelişimi üzerine etki değerlerinin karşılaştırılması.

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 GA	p	OR	% 95 GA	p
Yaş	1,15	1,07 -1,24	0,000	1,13	1,05 -1,22	0,001
VKI	1,16	1,06 -1,26	0,001	1,13	1,03 -1,23	0,006
AKŞ	1,18	1,11 -1,25	0,000			
Parite	1,45	1,08 -1,94	0,013			
GDM Öyküsü	2,43	0,76 -7,78	0,135			
Aile Öyküsü	0,85	0,42 -1,71	0,653			
DVİT	1,01	0,98 -1,05	0,462			
PTH	1,00	0,99 -1,02	0,682			
Kalsiyum	0,89	0,33 -2,40	0,818			
FOSFOR	1,51	0,63 -3,63	0,358			
PTH	1,94	0,72 -5,27	0,193			

Lojistik Regresyon

5. TARTIŞMA

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları, diyabet ve kadın hastalıkları-doğum polikliniklerine başvuran ve OGTT sonuçlarına göre gestasyonel DM tanısı alan gebelerin 25(OH)D ve PTH düzeylerinin, benzer gebelik haftasındaki normoglisemik gebelerdeki düzeyleri ile karşılaştırıldığı bu çalışmada her iki grup arasında 25(OH)D ve PTH düzeyleri açısından anlamlı farklılık gösterilmemiştir ($p > 0.05$)

Litratürde 25(OH)D düzeyleri ile GDM ilişkisinin incelendiği çalışmalar incelendiğinde sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. 54 GDM tanılı ve 11 normoglisemik İranlı kadının yer aldığı karşılaştırmalı vaka kontrol çalışmasında, GDM'li kadınlarda gebeliğin 24-28. haftalarında bakılan 25(OH)D seviyeleri anlamlı düzeyde düşük saptanmış (9), GDM'li kadınlarnın %83'ünde 25(OH)D seviyesi genel olarak vitamin D eksikliği için sınır kabul edilen 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur (10). Clifton-Bligh ve arkadaşlarının %32'si GDM tanısı alan 264 Avustralyalı kadın üzerinde yaptığı çalışmada, GDM'li kadınlarda normoglisemik olanlarla kıyaslandığında 25(OH)D seviyeleri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (11). D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli grupta yer alan İranlı kadınlar üzerinde Hossein-Nezhad ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 741 kadının %29'unda 25(OH)D seviyeleri 15nmol/L nin altında bulunmuş ve bu alt grupta GDM prevelansı, 25(OH)D seviyesinin 35 nmol/L nin üzerinde olduğu alt gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır(12). Amerika Birleşik Devletler'inde Zhang ve arkadaşlarının 958 kadın üzerinde yaptığı prospektif kohort çalışması üzerinden yürütülen vaka kontrol çalışmasında 57 vakada GDM geliştiği, GDM gelişmeyen 114 normoglisemik gebeden

oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında GDM gelişen kadınlarda 16. gestasyon haftasında bakılan 25(OH)D seviyelerinin %20 daha düşük olduğu saptanmıştır(13). Wei ve arkadaşlarının yaptığı toplamda 5615 hastanın yer aldığı 12 çalışmanın meta-analizinde 25(OH)D seviyesi 50 nmol/L'nin (20 ng/ml) altında olan kadınlarda GDM riskinde hafif artış saptanmıştır (OR 1.38, %95 CI 1.12, 1.70) (16). Benzer şekilde Aghajafari ve arkadaşlarının yaptığı 10 çalışmanın metaanalizinde 75 nmol/L' nin altındaki 25(OH)D seviyeleri ile artmış GDM riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR 1.49, %95 CI 1.18, 1.88) (17).

Hindistanda 559 gebe kadın üzerinde Farrant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2. trimesterde bakılan 25(OH)D seviyeleri ile GDM arasında ilişki bulunmamıştır(14). Makgoba ve arkadaşlarının Birleşik Krallıkta 90 GDM ve 158 kontrolden oluşan çalışmasında, birinci trimesterde bakılan 25(OH)D seviyeleri ile sonradan gelişen GDM arasında ilişki saptamamıştır(15). Baker ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin birinci trimester aneuploidi taraması için alınan kanlarda yaptığı birleşik vaka-kontrol çalışmasında, sonradan GDM gelişen 60 gebe ve 120 normoglisemik gebe karşılaştırılmış, 25(OH)D ile GDM gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

86 GDM tanısı alan ve 50 normoglisemik gebenin karşılaştırıldığı bizim çalışmamızda ise GDM tanısı alan hastalardaki 25(OH)D düzeyi 13.8 ± 11.6 saptanırken, normoglisemik gebelerdeki 25(OH)D düzeyi 12.4 ± 8.1 saptanmış; gruplar arası D vitamini düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki gebelerin % 83.1'inde ($n=113$) 25(OH)D düzeyinin genel olarak D vitamini eksikliği için sınır kabul edilen 20 ng/ml'nin altında saptanması dikkat çekicidir. Yine çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin % 52.2' sinde ($n=42$) ciddi 25(OH)D eksikliği (<10 ng/ml) olduğu görülmüştür. Zuhur SS. ve arkadaşlarının 2013 yılında ülkemizde yaptığı 234 GDM tanısı alan ve 168 normoglisemik gebenin karşılaştırıldığı çalışmada tüm gebelerin % 35.6'sında 25(OH)D 20 ng/ml'nin altında saptanırken % 15.9'unda ciddi 25(OH)D eksikliği saptanmıştır (132). Bu çalışmayla

kıyaslandığında bizim çalışmamızdaki 25(OH)D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu görülmektedir. Bu farklılık hastaların beslenme durumu, güneş ışığına maruziyeti etkileyen giyim tarzı, cilt rengi, hava kirliliği, güneş koruyucu kullanımı gibi faktörlerin varlığı ve obezite durumuna bağlı olabilir.

D Vitamini etkisini bütün çekirdekli hücrelerde nükleer reseptör (VDR; vitamin D reseptörü) üzerinden gerçekleştirir. Reseptörüne bağlanan D Vitamini nükleusa girer ve hedef genleri aktive veya inhibe eder (7). VDR'nün pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerinde gösterilmesi D Vitamini ve diyabet ilişkisini akla getirmektedir. Hipovitaminozis D tüm dünyada yaygındır, diyabetik hastalarda da D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur (133). Yapılan hayvan çalışmalarında D Vitaminin'den fakir diyet ile beslenen hayvanların diyetin 2. ayında pankreatik insülin sekresyonunda azalma ve bu deney hayvanlarında glukoz intoleransının geliştiği gösterilmiştir. (134). Bu durum D vitaminin endokrin pankreas için gerekli olduğunu akla getirmektedir.

İnsülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon, glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişmesine neden olmaktadır. D vitamininin bu mekanizmaları etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur (135,136) Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da düşük D vitamini düzeyi ile Tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır. (13-16) D vitamininin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine reseptörü üzerinden direkt ve kalsiyum homeostazını etkileyerek indirekt etkileri olabileceği belirtilmektedir (137-140). Yapılan çalışmalarda adacık hücrelerinin 1,25(OH) Vitamin D3 ile stimülasyonu ile sitozolik kalsiyum düzeyinin arttığı ve intrasellüler kalsiyum düzeyinin artışı ile insülin sekresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir (141-142). İnsülinin beta hücresinden ekzositozu kalsiyum bağımlıdır. D vitamininin diyetle alımındaki eksiklik sonucu ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonunda değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir (143). İnflamasyon, 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 arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçler insülin

sinyalizasyonunu etkileyerek insülin direncine neden olabilir (144). D vitamininin interlekin-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 (145). Sonuçta D vitamininin sistemik inflamasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını ve etkilerini değiştirerek insülin duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir. Gebelik plasental hormonların insülin duyarlılığında meydana getirdiği değişikliklerden dolayı “diyabetojenik durum” olarak tanımlanabilir. 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.

Yapılmış olan bazı çalışmalarda artmış PTH düzeylerinin insülin direnci (18) ve metabolik sendrom (19,20) ile ilişkili olduğu, hiperparatiroidi durumunun insülin duyarlılığında ve beta hücre fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Bir çok araştırmacı yapılmış olan gözlemsel ve deneysel çalışmanın ışığında, D vitamini ve PTH düzeyleri ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmış olsa da, D vitamini replasmanının glukoz homeostazı üzerine olumlu etkili olduğu gösterilememiş ya da orta düzeyde fayda sağladığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda 86 GDM tanısı alan gebenin % 21’inde (n=18) sekonder hiperparatiroidi (PTH $\geq$ 65) saptanırken, normoglisemik gebelerin % 12’ sinde (n=6) sekonder hiperparatiroidi saptanmıştır. Her iki grup arasında PTH düzeyleri açısından anlamlı fark gösterilememiştir (p>0.05). Kramer ve arkadaşlarının Gebelikte D vitamini, PTH düzeyleri ve beta hücre fonksiyonları, insülin duyarlılığı ve GDM ilişkisini araştırdıkları prospektif bir çalışmada, D vitamini eksikliği/yetersizliğine PTH yüksekliğinin eşlik ettiği grubun, D vitamini eksikliği/yetersizliği olan ama düşük PTH düzeylerinin eşlik ettiği gruba göre beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve disglisemi ile daha çok ilişkili olduğu görülmüş, artmış PTH düzeyinin gebelikteki beta hücre disfonksiyonu ve disglisemi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. (147)

Diyabet gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Obezite D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (148,149). Yağ kitlesi ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında ters ilişki mevcuttur. Bu durum D vitamininin yağ dokusunda depolanması nedeniyle aktif haline dönüşmemesiyle açıklanabilir. Ayrıca yağ dokusunda depolanan D Vitamini adipositlerde de intrasellüler kalsiyumu arttırarak lipogenezi indükleyebilir (150). Bizim çalışmamızda GDM tanısı alan hastaların pregestasyonel VKİ 28.7 ± 5.7 saptanırken normoglisemik gebelerin pregestasyonel VKİ 25.1 ± 5.1 saptanmıştır. GDM tanısı alan hastalarda VKİ'nin, normoglisemik gebelere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarının gebelik sayıları (parite) karşılaştırıldığında, GDM tanısı alan hastaların gebelik sayısının (2.8 ± 1.7), normoglisemik olanlara göre (2.1 ± 1.2) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Yine yaş açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında GDM tanısı alan hastaların yaşının (33.5 ± 5.7) normoglisemik gebelerinkiyile kıyaslandığında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Maternal yaşın artması GDM açısından bir risk faktörüdür. GDM tanısı alan hastalar ve normoglisemik gebeler arasında GDM öyküsü ve 1. dereceden akrabalarında DM tanısı varlığı açısından anlamlı fark görülmemektedir ($p < 0.05$). Gebelerde birinci dereceden akrabalarında DM varlığı, önceki gebeliklerinde GDM öyküsünün olması, GDM gelişimi için bir risk faktörüdür.

Diyabet patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin yer aldığı, multifaktöriyel bir hastalıktır. Tek bir faktörün diyabet gelişimi üzerine etkisini araştırırken diğer değişkenler arasındaki farkı en aza indirmek daha uygun olacaktır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve pregestasyonel VKİ arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hasta sayısının az olması, hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve pregestasyonel VKİ'lerin farklılık göstermesi çalışmamızın yetersiz kalan taraflarındandır.

6. SONUÇ

GDM gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konulan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır. GDM'ye bağlı olarak anne ve fetus gelişebilecek çeşitli komplikasyonlar açısından risk altındadır. Anne ve fetüsün gerek gebelik esnasında gerekse de doğum sonrası dönemde gelişebilecek komplikasyonların engellenebilmesi ya da en aza indirilebilmesi için GDM tanısı konulan gebelerin kan şekeri düzeylerinin uygun tedaviler ile istenilen düzeylerde tutulması gerekmektedir. Bunun ötesinde GDM açısından riskli bireylerin önceden tanınip, risk faktörlerinin en aza indirilmesi ile hem maternal ve fetal komplikasyonların engellenmesi, hem de tedavi maliyetlerinin azaltılması sağlanabilir.

Yıllar içersinde D vitamininin yapısı ve etkileri ile ilgili bildiklerimiz artış göstermiştir. VDR'nin pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerinde gösterilmesi D Vitamini ve diyabet ilişkisini akla getirmiştir. Bu da D vitamini düzeyleri ile diyabet ilişkisinin araştırıldığı birçok araştırmanın yapılmasına neden olmuştur. D vitamininin dolaşımdaki ana formu olan 25(OH)D düzeyleri ile GDM arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur ve sonuçları birbirleri ile çelişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tüm gebelerin D vitamini düzeyleri % 83.1'inde (n=113) 25(OH)D düzeyinin genel olarak D vitamini eksikliği için sınır kabul edilen 20 ng/ml'nin altında saptanmıştır. Bu da gebelerdeki düşük D vitamini düzeylerine dikkati çekmektedir. GDM tanısı alan ve normoglisemik olan gebeler arasında ise

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine her iki grup arasında PTH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.

Pregestasyonel VKİ, anne yaşı ve parite sayısının GDM tanısı alan grupta, normoglisemik gebelerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda gebeliğin 24.-28. haftalarında bakılan 25(OH)D ve PTH düzeyleri ile GDM arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuyla ilgili hastaların gebelik öncesi ve doğum sonrası değerlerinin de takip edilebileceği, daha fazla hastanın yer aldığı, iyi tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. F. Yener-Öztürk, Y. Altuntaş. Gestasyonel Diyabetes Mellitus. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):1-10
2. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007;30 (Suppl 2): S112-119.
3. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 65-74
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009; 373: 1773-9.
5. Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. Diabetes Care 2000; 23: 1249-54.
6. Yavuz D, Mete T, Yavuz R. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. Ankara Med J, 2014, 14(4): 162-171
7. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. Discov Med 2011;11:325-35
8. Kürklü N, Ayaz A. D vitamini ve gestasyonel diyabet. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2015;4(3)
9. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. Nutr Clin Pract. 2010; 25:524–527. [PubMed: 20962313])

10. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28. [PubMed: 16825677]
11. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25:678–684. [PubMed: 18544105]
12. Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Vassigh AR, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007; 46:236–241. [PubMed: 17962102]
13. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3:e3753. [PubMed: 19015731]
14. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63:646–652. [PubMed: 18285809]
15. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, et al. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin d levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011; 34:1091–1093. [PubMed: 21454797]
16. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, et al. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013
17. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ.* 2013; 346:f1169. [PubMed: 23533188]
18. Bellia A, Marinoni G, D'Adamo M, et al. Parathyroid hormone and insulin resistance in distinct phenotypes of severe obesity: a cross-sectional analysis in middle-aged men and premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 4724–4732

19. Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:168–175
20. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549–1555
21. Couston D.R. Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis. www.uptodate.com
22. Azal Ö. Pathogenesis Of Gestational Diabetes Mellitus. *Turkiye Klinikleri J EndocrinSpecial Topics* 2010; 3 (1): 6-13
23. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-6 March 1997. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B1.
24. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406.
25. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 3:S173
26. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676.
27. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html
28. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1:S13.

29. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562.
30. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160:414.
31. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2:S141.
32. Dabelea D, Snell-Dergeon JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;28:579.
33. Getahun D, Nath C, Ananth CV, et al. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:525.e1.
34. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010; 33:768.
35. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013; 36:1209.
36. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, et al. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health* 2013; 103:e65.
37. Feig DS, Hwee J, Shah BR, et al. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care* 2014; 37:1590.
38. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open* 2014; 4:e005394.

39. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:176-85)
40. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, et al. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:307.
41. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarinar U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
42. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:413.
43. Ferrara A, Weiss NS, Hedderston MM, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 2007; 50:298.
44. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980; 3:458.
45. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:59.
46. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:146.

47. Sacks DA, Greenspoon JS, AbuFadil S, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:607.
48. Pettitt DJ, Knowler WC. Long term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B138.
49. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30:2287.
50. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:413.
51. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 117:218.
52. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA* 2015; 313:1425
53. Uğur-Altun B. Endokrinolojide pankreas bezi. Bölüm 3. Endokrinoloji Temel ve Klinik Bilgiler (2.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, 2013, 143-225
54. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278:1078.
55. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:576.e1.
56. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:409.e1.
57. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010; 115:597.

- 58.** Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012; 119:560.
- 59.** Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1227.
- 60.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2017
- 61.** Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768.
- 62.** Oats JJ. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Overview and commentary on first session. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl2):B58-9.
- 63.** Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl1):S4
- 64.** Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526-8
- 65.** O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
- 66.** Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e92485.
- 67.** Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.

68. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference:diagnosing gestational diabetes mellitus.NIH Consens State Sci Statements 2013;29:1-31
69. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl1):S1-93.
70. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2008; :1.
71. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008; 31 Suppl 1:S61.
72. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1):S36-46.
73. The Art and Science of Diabetes Self-Management Education, Mensing, C (Eds), American Association of Diabetes Educators, 2006. p.241.
74. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with dietcontrolled gestational diabetes. Obstet Gynecol 1998; 91:600.
75. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. Diabetes Care 1993;16:54.
76. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes:the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association:joint position statement. Diabetes Care 2010;33:e147-67.
77. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S200-5

78. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brønsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes: a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant woman with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7.
79. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-7
80. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223-7
81. http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050
82. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992; 2:65.
83. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S
84. Pazirandeh S, Burns D.L. Overview of Vitamin D. www.uptodate.com
85. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med* 1992; 326:1213
86. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:929.e1.6.
87. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2130.
88. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296
89. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211:590
90. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:11.
91. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243.

- 92.** Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13:360
- 93.** Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96:507.
- 94.** Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:13895
- 95.** Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:510.
- 96.** Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 α hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:1199.
- 97.** Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:900.
- 98.** Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2465
- 99.** Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277:182
- 100.** Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al. Evidence that both 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006; 99:922.
- 101.** Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:316
- 102.** Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83:1494.

103. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:6112
104. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1717.
105. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1305.
106. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(1): 1-16.)
107. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomacia. *Ann J Med* 1993;95(5):519-523)
108. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: , Jameson JL, De Groot LJ (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia;; Saunders Elsevier 2010(1):1089
109. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2291-300
110. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):156
111. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71-8
112. Norris KC, Williams SF. Race/ethnicity, serum 25-hydroxyvitamin D, and heart disease. *JAMA* 2013;310(2):153.
113. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child* 2008;93(6):512.

114. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, Ramos-Lopez E, Hyppönen E, Dunger DB, Spector TD, Ouwehand WH, Wang TJ, Badenhoop K, Todd JA. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60(5):1624-31
115. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86(1011):18.
116. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36(5):1422
117. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307.
118. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
119. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med* 2013;126(6):509.
120. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
121. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.
122. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930. Vieth

- R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):26-32.
123. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-1154.
 124. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152
 125. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-48.
 126. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-755.
 127. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2017>
 128. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142–146.
 129. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–2264.
 130. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği .Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017; 123-124
 131. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2010; 25:524–527. [PubMed: 20962313])
 132. 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.)

133. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2010;33:2238-43.
134. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P . Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. Endocrinology 1984;115:191-7
135. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787-94.
136. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes 2004;53:693-700.
137. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. P Plasma 25- hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2010;33:2021-3.
138. 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.
139. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ , et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). Diabetes Care 2011;34:1133-8.
140. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM , et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. Diabet Med 2010;27:1107-15
141. Billaudel BJ, Delbancut AP , Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. Steroids 1993;58:335-41.

142. Billaudel BJ, Faure AG, Sutter BC. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *Am J Physiol* 1990;258:643-8.
143. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-57
144. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:4-10.
145. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
146. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1136–1142
147. Kramer C.K, B. Swaminathan, A. J. Hanley, P. W. Connelly, M. Sermer, B. Zinman, R. Retnakaran. Prospective Associations of Vitamin D Status with Beta-cell function, Insulin Sensitivity and Glycemia: The Impact of Parathyroid Hormone Status. *Diabetes*, 2014; 99(12):4506–4513
148. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183-91
149. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
150. 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 (Lond)* 2012;36:387-96.

8. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Altan Yanarsoy

1982 ; İstanbul'da doğdum.

1988 - 1993; Mustafa Necati İlkokulu'nda eğitim,

1993 - 2000; Adile Mermerci Anadolu Lisesi' nde eğitim

2001 - 2008; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi' nde eğitim gördüm.

2008 - 2012; Van'da pratisyen hekim olarak çalıştım.

2012 - 2013; Askerlik görevimi yaptım.

2014 - ; Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği' nde eğitim görmekteyim.