

# بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و دیابت بارداری در مادران باردار

دکتر مریم‌السادات حسینی<sup>۱</sup>، دکتر الینا بایرام‌زاده<sup>۲\*</sup>، دکتر علیرضا داداشی<sup>۳</sup>، شهناز فتاحی<sup>۴</sup>، عبادالله شیری ملک‌آباد<sup>۵</sup>

۱. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. متخصص زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه عفونی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش (آجا)، تهران، ایران.
۴. کارشناس ارشد، بهداشت و ایمنی مواد غذایی، معاونت غذا و دارو، همدان، ایران.
۵. مربی گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش (آجا)، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۰۹

خلاصه

**مقدمه:** دیابت بارداری، از اختلالات مهم زنان در سن بارداری بالای ۲۴ هفته می‌باشد. شناخت عوامل مرتبط با آن می‌تواند نقش مهمی در بهبود شرایط زنان باردار ایفا کند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و دیابت بارداری در مراجعین به بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۵ بر روی ۱۶۴ زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد. از بیماران تست‌های غربالگری دیابت بارداری با استفاده از چالش گلوکز خوراکی ۵۰ گرم و سپس تست تحمل قند ۳ ساعته انجام شد. افراد دارای معیارهای دیابت بارداری در گروه مورد و افراد فاقد این معیارها، در گروه شاهد قرار گرفتند. سپس نمونه خون جهت تعیین سطح سرمی ویتامین D اخذ و میزان آن بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای اسکور و تی مستقل انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد  $13/3 \pm 2/4$  و در گروه شاهد  $19 \pm 2/4$  بود که بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود داشت ( $p=0/042$ ). همچنین بر اساس منحنی ROC، مقدار ویتامین D با نقطه برش ۲۰، دارای حساسیت ۵۳٪ و ویژگی ۴۵٪ بود. بر اساس نتایج این مطالعه، زنان باردار دچار کمبود ویتامین D تا ۲ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلاء به دیابت بارداری هستند.

**نتیجه‌گیری:** سطح سرمی پایین ویتامین D یک عامل خطر مستقل برای ابتلاء به دیابت بارداری محسوب می‌شود.

**کلمات کلیدی:** دیابت بارداری، سطح سرمی، ویتامین D

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر الینا بایرام‌زاده؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۴۳۸۲۵۱۹۲؛ پست الکترونیک: drelibairamzadeh@gmail.com

## مقدمه

دیابت بارداری از جمله شایع‌ترین اختلالات متابولیک در طی دوران بارداری است که در ایران به‌طور متوسط در ۱۰-۵٪ از حاملگی‌های طبیعی مشاهده می‌شود. ابتلاء به دیابت بارداری با افزایش احتمال ایجاد عوارض متعدد برای مادر و نوزاد همراه است. به همین دلیل پیشگیری از ابتلاء به دیابت بارداری می‌تواند نقش بسزایی در ارتقاء سطح سلامت مادر و نوزاد داشته باشد. ویتامین D به‌عنوان یکی از چهار ویتامین محلول در چربی است که در صورت وجود پیش‌سازهای آن و فراهم بودن سایر عوامل برای تولید فرم فعال آن، بدن قادر به تولید آن طی یک فرآیند ۳ مرحله‌ای در پوست، کبد و کلیه‌ها است. از نقش‌های این ویتامین در بدن می‌توان به تنظیم سطح کلسیم خون و تأثیر آن در جذب و بازجذب این ماده معدنی اشاره نمود. ویتامین D به واسطه تنظیم سطح سرمی کلسیم و همچنین به‌صورت اثرات مستقیم بر روی گیرنده‌های ویتامین D در ارگان‌های مختلف مانند سلول‌های بتا پانکراس تأثیرگذار است. به‌تازگی مشخص شده است که ویتامین D نقش‌های غیراختصاصی نیز در بدن دارد و از این سبب کمبود آن را با سندرم‌های متابولیکی که شامل متابولیسم غیر نرمال گلوکز، چاقی، فشارخون و بیماری‌های قلبی - عروقی است، مرتبط می‌دانند، لذا با توجه به اهمیت موضوع و با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در خاورمیانه و ایران، مطالعه حاضر با هدف بررسی و اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D در زنان باردار سنین ۲۴-۲۸ هفتگی دوران بارداری و ارتباط آن با دیابت دوران بارداری انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۵ بر روی ۱۶۴ نفر از مادران باردار مبتلا به دیابت بارداری مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان امام حسین (ع) جهت انجام غربالگری‌های دوران بارداری (هفته‌های ۲۴-۲۸) انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی که شیوع کمبود ویتامین D در دیابت بارداری ۴۴/۲٪ و در افراد سالم باردار ۲۳/۵٪ بود (۳) و با در نظر گرفتن  $\alpha=0/05$  و

$\beta=0/2$ ، ۸۲ نفر برای هر یک از گروه‌های مورد و شاهد به‌دست آمد. با توجه به شیوع ۴/۹٪ دیابت بارداری در ایران، نمونه‌گیری از تمامی افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین (ع) تا به‌دست آوردن ۸۲ مورد دیابت بارداری ادامه یافت و تعداد افراد گروه کنترل نیز ۸۲ نفر بود. بیماران بر اساس اطلاعات فردی شامل سن، شاخص توده بدنی، سن بارداری، قندخون ناشتا و سایر شاخص‌ها، همسان‌سازی شدند.

در مطالعه حاضر برای جمع‌آوری داده‌ها از فرم جمع‌آوری اطلاعات استفاده شد. همچنین میزان ویتامین D به وسیله آزمون ELISA اندازه‌گیری شد. پایایی و روایی این روش نیز مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است.

در مطالعه حاضر به افرادی که جهت غربالگری دیابت بارداری مراجعه می‌کردند، بعد از ارائه توضیحات لازم، از آنها رضایت آگاهانه جهت شرکت در طرح اخذ گردید و افراد مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بالای ۱۸ سال و سن حاملگی ۲۸-۲۴ هفته بر اساس LMP و تطابق با معیارهای سونوگرافی سه ماهه اول بارداری بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه نوزاد ماکروزوم (بالای ۴ کیلوگرم)، سابقه دیابت بارداری در حاملگی‌های قبلی، نارسایی کلیوی، تست‌های مختل کبدی، سابقه قبلی دیابت، اختلال عملکرد تیروئید، مصرف الکل، مصرف مکمل ویتامین D و مصرف داروهای تأثیرگذار بر روی متابولیسم ویتامین D مانند گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای ضدتشنج بود.

از بیماران تست‌های غربالگری همگانی دیابت بارداری با استفاده از چالش گلوکز خوراکی (GCT)<sup>۱</sup> ۵۰ گرم گرفته شد و سپس برای تأیید دیابت بارداری، از تست تحمل قند سه ساعته (GTT)<sup>۲</sup> استفاده شد. افرادی که معیارهای استاندارد دیابت بارداری را داشتند، در گروه مورد و افرادی که معیارهای دیابت بارداری را نداشتند، در گروه شاهد قرار می‌گرفتند. از تمامی بیماران نمونه خون جهت بررسی سطح ویتامین D به‌صورت فرم ۲۵-OH-VitD تهیه شد. اطلاعات فردی شامل اطلاعات

<sup>1</sup> Glucose challenge test

<sup>2</sup> Glucose tolerance test

همچنین بر اساس منحنی راک، این تست دارای حساسیت ۵۳٪ و اختصاصیت ۴۵٪ بود.

بر اساس نتایج این مطالعه از ۸۲ نفر مبتلا به دیابت بارداری (گروه کنترل)، تعداد ۳۷ نفر (۴۵/۱٪) و از ۸۲ نفر گروه کنترل بدون دیابت بارداری (گروه شاهد)، تعداد ۱۹ نفر (۲۳/۱٪) دچار کمبود ویتامین D بودند؛ که این نتایج نشان داد زنان باردار مبتلا به کمبود ویتامین D تا ۲ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلاء به دیابت بارداری هستند.

همچنین بر اساس نتایج جدول ۱، اطلاعات مربوط به وضعیت مولید مادران باردار در دو گروه ارتباط آماری معناداری با یکدیگر نداشت ( $p > 0/05$ ). همچنین، ملیت و سابقه سقط در بیماران با یکدیگر ارتباط معناداری نداشت، این در حالی است که سابقه دیابت بارداری در خانواده در دو گروه با یکدیگر اختلاف آماری معناداری داشت ( $p = 0/008$ ).

شناسایی، سن و نژاد، سوابق مامایی و پزشکی شامل تعداد بارداری، مرده زایی، سقط، سابقه خانوادگی دیابت و سن دقیق حاملگی در پرسشنامه‌ای که طراحی شده بود، در طی اولین مراجعه جمع‌آوری شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای اسکوئر و تی مستقل انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۱۶۴ بیمار به‌عنوان گروه مطالعه ارزیابی شدند که از این تعداد، ۸۲ نفر مبتلا به دیابت بارداری و ۸۲ نفر بدون این اختلال بودند. سطوح ویتامین D در گروه مورد برابر با  $24/2 \pm 13/3$  و در گروه شاهد برابر با  $29/4 \pm 19$  بود که اختلاف آماری معنادار بین دو گروه مشاهده شد ( $p = 0/042$ ) (جدول ۱).

جدول ۱- وضعیت متغیرها در گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه	شاهد	مورد	سطح معنی‌داری
سن		$29/6 \pm 4/8$	$29/4 \pm 4/8$	$p > 0/05$
گراوید		$2/4 \pm 0/6$	$2/2 \pm 0/8$	$p > 0/05$
اپریته		$1/2 \pm 0/6$	$1/0 \pm 0/8$	$p > 0/05$
شاخص توده بدنی		$25/0 \pm 2/7$	$24/7 \pm 2/6$	$p > 0/05$
سن بارداری		$25/8 \pm 1/2$	$25/7 \pm 1/4$	$p > 0/05$
قندخون ناشتا		$85/2 \pm 3/0$	$126/5 \pm 6/0$	$p < 0/0001$
ملیت	ایرانی	۴۰ (۲۴/۴)	۱۲۴ (۷۵/۶)	$p > 0/05$
	غیر ایرانی	۳۶ (۲۲)	۱۲۸ (۷۸)	
سقط	دارد	۱۲۶ (۷۶/۸)	۳۸ (۲۳/۲)	$p > 0/05$
	ندارد	۱۳۰ (۷۹/۳)	۳۴ (۲۰/۷)	
سابقه خانوادگی	دارد	۱۲۲ (۷۴/۴)	۴۲ (۲۵/۶)	$p = 0/008$
	ندارد	۱۴۸ (۹۰/۲)	۱۶ (۹/۸)	
میانگین $\pm$ انحراف معیار		$29/4 \pm 19/0$	$24/1 \pm 13/3$	۰/۰۴۲

داشت ( $p = 0/042$ ). همچنین بر اساس منحنی ROC، مقدار ویتامین D با نقطه برش ۲۰، دارای حساسیت ۵۳٪ و ویژگی ۴۵٪ بود.

در مطالعه باریس و همکاران (۲۰۱۲)، ۱۳/۲٪ از مبتلایان به GDM و ۴٪ از زنان باردار سالم، دچار هایپوویتامینوز D (سطوح کمتر از ۲۵ نانومول در لیتر)

## بحث

در مطالعه حاضر میانگین سطح سرمی ۲۵-OH-VitD در گروه مبتلایان به دیابت بارداری  $24/2 \pm 13/3$  و در گروه شاهد  $29/4 \pm 19$  بود که بر اساس آزمون تی مستقل، اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود

بودند که بر اساس نتایج به دست آمده، زنان باردار دچار هایپوویتامینوز تا ۲/۲ برابر در معرض خطر بالاتری از نظر ابتلاء به GDM بودند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۳). مطالعه حسین زاده و همکاران (۲۰۱۲)، در یزد نشان داد که تک دوز عضلانی ۳۰۰ هزار واحدی ویتامین D در مبتلایان به GDM سطح سرمی ویتامین D را به میزان معناداری افزایش می دهد که با توجه به نتایج مطالعه حاضر، این شیوه می تواند در پیشگیری از GDM مؤثر باشد (۴).

در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۱۴) در چین، فراوانی هایپوویتامینوز D در گروه مبتلایان به GDM به طور معناداری بیش از زنان باردار با سطح گلوکز نرمال بود (۵) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه پارک و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۵۳۴ زن باردار کره ای صورت گرفت، سطح سرمی ویتامین D در هفته های ۱۴-۱۲، ۲۲-۲۰ و ۳۴-۳۲ بارداری مورد بررسی قرار گرفت که از میان ۵۳۴ زن باردار، ۲۳ نفر مبتلا به دیابت بارداری بودند که شیوعی برابر با ۴/۴٪ داشت. در مطالعه پارک، سطح ویتامین D بین زنان باردار سالم و مبتلا به دیابت بارداری تفاوت معناداری نداشت که البته این یافته می تواند به علت کمبود کلی ویتامین D در تمامی مراجعه کنندگان باشد؛ به طوری که هیچکدام از زنان باردار سطح سرمی کافی (بالای ۷۵ میلی گرم) از ویتامین D را نداشتند (۲۰).

مطالعات دیگری در انگلستان و آمریکا که بر روی زنان باردار ۱۴-۱۰ هفته از نظر سطح سرمی ویتامین D و احتمال ابتلاء به دیابت بارداری انجام شد، نتایج آنها ارتباطی میان ویتامین D و احتمال ابتلاء به دیابت بارداری را نشان نداد. در مطالعه مکگابا و همکاران (۲۰۱۱)، در انگلستان که ۲۴۸ زن باردار مورد بررسی قرار گرفتند، ۹۰ بیمار به دیابت بارداری مبتلا شدند. این مطالعه بیانگر ارتباط معکوس میان سطح ویتامین D و تست های تحمل قندخون و نه دیابت بارداری بود (۲۱). در مطالعه بیکر و همکاران (۲۰۱۲)، در آمریکا که بر روی نمونه های از قبل گرفته شده ۴۲۲۵ زن باردار انجام شد، ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت بارداری شدند. در این میان، سطح میانگین ویتامین D در میان

افراد مطالعه بالاتر از حد کافی (۷۵ میلی گرم) بود. این مطالعه نتوانست ارتباطی میان کمبود ویتامین D و ابتلاء به دیابت بارداری را نشان دهد (۲۲). اما میزان کم (۶۰/۴۲۲۵) دیابت بارداری در این جامعه خود می تواند نشان از نقش پیشگیرانه ویتامین D در بروز دیابت بارداری باشد، لذا عدم وجود ارتباط در مطالعات مذکور را بایستی به اتخاذ تدابیر پیشگیرانه از قبل مربوط دانست. در مطالعه توبیاس و همکاران (۲۰۱۱)، که در آمریکا انجام شد، از میان ۹۳۵ زن باردار مراجعه کننده، ۵۷ بیمار مبتلا به دیابت بارداری شدند که در این میان، ارتباط معناداری میان کمبود ویتامین D و یا فقر ویتامین D با احتمال ابتلاء به دیابت بارداری مشاهده شد و کمبود ویتامین D با خطر ۲/۵- ۱/۵ برابری جهت ابتلاء به دیابت بارداری همراه بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۲).

مطالعه اسنوبر و همکاران (۲۰۱۴) در استرالیا که بر روی ۵۱۰۹ زن باردار صورت گرفت و به بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D در سه ماهه اول بارداری و عوارض بارداری پرداختند، نشان دهنده متغیر بودن سطح سرمی ویتامین D با توجه به عواملی مانند تعداد حاملگی، وزن، فصل نمونه گیری، مصرف سیگار، سطح اقتصادی- اجتماعی و کشور محل تولد مادر بود. در مطالعه مذکور میانگین سطح سرمی ویتامین D برابر با ۵۶ نانومول در لیتر بود که بالاتر از حد تعریف فقر ویتامین D می باشد. این مطالعه نتوانست ارتباط معناداری بین عوارض بارداری و سطح سرمی ویتامین D را نشان دهد که علت آن نیز عدم همسان سازی متغیرها بین دو گروه با و بدون دیابت بارداری بود (۲۳).

مطالعه آرنولد و همکاران (۲۰۱۵)، در ایالات متحده آمریکا که بر روی ۴۰۰۰ زن باردار بالای ۱۸ سال انجام شد، نشان داد که سطوح پایین سرمی فرم ۲۵-OH-D با افزایش احتمال ابتلاء به دیابت بارداری همراه است. در این مطالعه ۱۳۷ بیمار مبتلا به دیابت بارداری با ۵۱۷ زن باردار سالم مقایسه شدند. نتایج حاصل نشان داد که بیماران مبتلا به دیابت بارداری سطوح پایین تری از ویتامین D در سرم خود دارند. کمبود ویتامین D با افزایش ۲ برابری احتمال ابتلاء به دیابت بارداری همراه

می‌شوند که نتایج این مطالعه با توجه به شیوع ۴/۴۸٪ کمبود ویتامین D و شباهت‌های فرهنگی- رفتاری با ایران، به نتایج مطالعه حاضر نزدیک‌تر بود (۲۷). در مطالعه لو و همکاران (۲۰۱۶) که به‌صورت متآنالیز و با جستجو پژوهش‌های منتشر شده انجام گرفت، نشان داده شد که کمبود ویتامین D در مادران به‌طور مستقیم با دیابت بارداری مرتبط است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۸). در مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز فاستینو و همکاران (۲۰۱۵) نشان داده شد که کمبود ویتامین D با فاصله اطمینان ۰/۹۵، ارتباط معناداری با دیابت بارداری دارد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۹). در مطالعه متآنالیز پالاسیوس و همکاران (۲۰۱۶)، ارتباط سطح پایین ویتامین D و دیابت بارداری نشان داده شد و تجویز مکمل خوراکی ویتامین D در دوران بارداری توصیه شد که این مطلب با توجه به نتایج مطالعه حاضر نیز قابل توصیه است (۳۰).

### نتیجه‌گیری

سطح سرمی پایین ویتامین D یک عامل خطر مستقل برای ابتلاء به دیابت بارداری محسوب می‌شود، اگرچه بر اساس محدودیت‌های این مطالعه (تعداد محدود بیماران)، نیاز است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام پرسنل بیمارستان امام حسین (ع) تهران و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بابت همکاری صمیمانه، تشکر و قدردانی می‌شود.

است و افزایش تنها ۵ نانوگرم در سطح ویتامین D می‌تواند با ۱۴٪ کاهش خطر ابتلاء به دیابت بارداری همراه باشد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۴). نتایج مطالعه لاکوریکس و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۶۵۵ زن باردار کانادایی انجام شد نیز بیانگر ارتباط معنادار میان سطح پایین سرمی ویتامین D در سه ماهه اول بارداری و احتمال ابتلاء به دیابت بارداری بود. در این مطالعه ۵۴ بیمار به دیابت بارداری مبتلا شدند و نتایج نشان داد که کاهش یک انحراف معیار از میانگین سطح سرمی ویتامین D با افزایش ۱/۴۸ برابری خطر دیابت بارداری همراه است. همچنین در این مطالعه با همسان‌سازی گروه‌های مطالعه از لحاظ عوامل خطر ایجاد دیابت بارداری، سطح سرمی ویتامین D به‌عنوان عامل خطر مستقل شناسایی شد (۲۵) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه لئو و همکاران (۲۰۱۱) که بر روی ۱۴۷ زن باردار مبتلا به دیابت بارداری در ۳ ماهه سوم بارداری در استرالیا انجام شد، ۴۱٪ از بیماران به کمبود ویتامین D مبتلا بودند. در این مطالعه نشان داده شد که سطح سرمی ویتامین D در آنالیزهای چند متغیره می‌تواند به‌عنوان عامل خطر مستقل در مورد احتمال ابتلاء به دیابت بارداری عمل نماید (۲۶) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه بنر و همکاران (۲۰۱۳) که در کشور قطر صورت گرفت، ۱۸۷۳ زن باردار در هفته ۲۴ بارداری از لحاظ مشکلات بارداری و سطح سرمی ویتامین D مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه با داشتن شیوع دیابت بارداری ۱۳/۹٪ با دیگر مطالعات تفاوت چشم‌گیری داشت و نشان داد که عوارض بارداری مانند کم‌خونی، فقر آهن، پره‌اکلامپسی و دیابت بارداری، همگی به‌طور معناداری در بیماران با کمبود ویتامین D بیشتر مشاهده

### منابع

1. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115(3):485-91.
2. Szymańska M, Bomba-Opoń DA, Celińska AM, Wielgoś M. Diagnostic of gestational diabetes mellitus and the prevalence of LGA (Large for Gestational Age). *Ginekol Pol* 2008; 79(3):177-81.
3. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(3):182.e1-8.
4. Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Mozaffari-Khosravi H, Salami MA, Hadinedoushan H, Mozayan MR. The efficacy and safety of a high dose of vitamin d in mothers with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Iran J Med Sci* 2012; 37(3):159-65.

5. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci* 2012; 25(4):399-406.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(1):55-60.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9677):1773-9.
8. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25(10):1862-8.
9. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the US, 1994-2004. *Diabetes Care* 2010; 33(4):768-73.
10. Nodine PM, Hastings-Tolsma M. Maternal obesity: improving pregnancy outcomes. *MCN Am J Maternal Child Nurs* 2012; 37(2):110-5.
11. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(8):2070-6.
12. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34(1):223-9.
13. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PloS One* 2008; 3(11):e3753.
14. Kaaja R, Rönnemaa T. Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. *Rev Diabet Stud* 2008; 5(4):194-202.
15. Gagnon AJ, McDermott S, Rigol-Chachamovich J, Bandyopadhyay M, Stray-Pedersen B, Stewart D, et al. International migration and gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 25(6):575-92.
16. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2008; 79(5):820-5.
17. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010:351385.
18. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008; 24(3):279-85.
19. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2017-29.
20. Park S, Yoon HK, Ryu HM, Han YJ, Lee SW, Park BK, et al. Maternal vitamin D deficiency in early pregnancy is not associated with gestational diabetes mellitus development or pregnancy outcomes in Korean pregnant women in a prospective study. *J Nutr Sci Vitaminol* 2014; 60(4):269-75.
21. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(5):1091-3.
22. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(2):164-8.
23. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(2):287-95.
24. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29(3):200-10.
25. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze JL, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014; 51(4):609-16.
26. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011; 194(7):334-7.
27. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health* 2013; 5:523-31.
28. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(5):959-66.
29. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103(5):1278-88.
30. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164:148-55.