

ГЕСТАЦИОНЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ВИТАМИНИ

Моника Тодорова¹, Стефан Фъртунов²

¹Катедра по клинична лаборатория, Медицински факултет,
Медицински университет – Варна

²Катедра по обща медицина, Медицински факултет,
Медицински университет – Варна

GESTATIONAL DIABETES AND VITAMINS

Monika Todorova¹, Stefan Fartunov²

¹Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Department of Communal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Гестационният захарен диабет (ГЗД) се дефинира като състояние на хипергликемия, установена за първи път по време на бременност. Представява най-честото метаболитно усложнение, възникващо в хода на бременността, и засяга приблизително 16.5% от бременностите по света. Във връзка с нарастващата епидемия от затлъстяване, тенденцията е процентът на бременностите с ГЗД да нараства. Много рискови фактори, включително наднормено тегло, възраст и генетичен произход, допринасят за развитие на заболяването. Хипергликемията по време на бременност се свързва с различни неблагоприятни усложнения както за бременните жени, така и за тяхното потомство, възникващи освен в хода на бременността и раждането и на по-късен етап от живота. По-задълбоченото познаване на рисковите фактори и патогенезата на ГЗД би довело до увеличаване на възможностите за превенция и профилактика на заболяването.

Много проучвания предполагат наличие на връзка между намаления прием на някои хранителни вещества, като витамин D и витамин B12, и вероятността за увеличаване на риска от възникване на ГЗД. Ниските серумни концентрации на витамин D и витамин B12 са често срещани в периода на бременността. Механизмите, обясняващи наличието или липсата на зависимости между дефицита на витамините и развитието на ГЗД, са все още недостатъчно изяснени и са изследвани в тази обзорна статия.

Ключови думи: гестационен захарен диабет, бременност, витамин D, витамин B12

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a condition of hyperglycemia first detected in pregnancy. It is the most common metabolic pregnancy complication and affects approximately 16.5% of pregnancies worldwide. The trend is that the percentage of pregnancies with GDM is increasing in connection with the growing epidemic of obesity. Many risk factors, including excessive weight gain, age, and genetic background, contribute to the development of the disease. Hyperglycemia during pregnancy is associated with a variety of adverse complications for both pregnant women and their offspring, occurring during pregnancy, delivery, and later in life. A deeper knowledge of the risk factors and pathogenesis of GDM would potentially increase the possibilities of disease prevention.

Many studies suggest a link between reduced intake of certain nutrients, such as vitamin D and vitamin B12, and the increased risk of GDM. Low serum concentrations of vitamin D and vitamin B12 are common during pregnancy. Pathological mechanisms explaining the presence or absence of dependencies between vitamin deficiency and the development of GDM are still poorly understood and are explored in this review article.

Keywords: gestational diabetes, pregnancy, vitamin D, vitamin B12

ВЪВЕДЕНИЕ

Бременността е физиологичен процес, по време на който в женския организъм настъпват значителни изменения в почти всички органи и системи. Здравето и начинът на живот на бъдещата майка са важни детерминанти за нормалното развитие и раждане на новороденото. Бременността е състояние на висока метаболитна активност и поддържането на глюкозната хомеостаза е от първостепенно значение. Откриването на хипергликемия или нарушение в обмяната на въглехидратите за първи път по време на бременност се дефинира като гестационен захарен диабет (ГЗД). Определението се прилага независимо от нуждата за провеждане на инсулиново лечение и независимо от това дали състоянието персистира след раждането (1).

ГЗД е едно от най-честите метаболитни нарушения, възникващи в хода на бременността. Засяга приблизително 16.5% от бременностите по света, а във връзка с нарастващата епидемия от затлъстяване тенденцията е процентът да се увеличава (2). Скринингът, диагнозата и поведението при ГЗД са дискуссионна точка за световните здравни и професионални организации, без да съществуват общовалидни критерии и препоръки. През 2015 г. Международната федерация по акушерство и гинекология (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) изработва и приема практическо ръководство за диагноза, мениджмънт и грижа при бременни жени с ГЗД като глобален стандарт за клинично поведение (3).

Рискови фактори, свързани с развитието на ГЗД

Множество генетични, епигенетични и екологични фактори се свързват с развитието на ГЗД. Към рисковите фактори се отнасят наднормено тегло и затлъстяване при жената, прекомерно гестационно наддаване на тегло, етническа принадлежност, генетичен полиморфизъм, възраст на майката, анамнеза за ГЗД от предходни бременности, раждане на новородено с ниско или високо тегло и други заболявания, протичащи с инсулинова резистентност (ИР). Всеки от посочените е пряко или косвено свързан с увредена β -клетъчна функция и/или ИР (4,5). Практиката показва, че малко над половината от бременните жени, развили ГЗД, имат един или повече рискови фактори, свързани с възникване на усложнението, което подкрепя теорията за осъществяване на универсален скрининг при всички бременни жени, препоръчван и от FIGO (3).

Скрининг за ГЗД

През 2010 г. Международната асоциация на групите за изследване на диабета и бременността (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups – IADPSG) предлага консенсусни отрязващи стойности за глюкоза на гладно, глюкоза на 1-ви и 2-ри час при провеждане на орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) със 75 г глюкоза. Тези критерии са приети, но и адаптирани от СЗО, Европейската асоциация за изучаване на диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Американската диабетна асоциация (American Diabetes Association – ADA) (1,6). Съгласно съвременните препоръки на IADPSG/IDF/СЗО скрининг за откриване на ГЗД се провежда още с установяване на бременността при жени от високорисковата група. Като такива се определят индивидите с наднормено телесно тегло (БМИ>25) или затлъстяване (БМИ>30), имащи по права линия родственици, страдащи от захарен диабет (ЗД), пациентите с анамнеза за нарушен глюкозен толеранс, развитие на ГЗД в хода на предходна бременност, жени със синдром на поликистозни яйчници, репродуктивни неудачи, раждане на плод с тегло над 4000 г, възраст на бременната жена над 30 год. и многораждали. При липса на някое от посочените състояния, за всички бременни жени се препоръчва скрининг между 24 и 28 г.с. включително чрез провеждане на орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ) със 75 г глюкоза.

Критерии за поставяне на диагноза ГЗД

Диагнозата ГЗД се приема въз основа на критериите на IADPSG, съгласно които една или повече от следните плазмени стойности на глюкозата при провеждане на ОГТТ трябва да бъдат равни или превишени: глюкоза на гладно ≥ 5.1 mmol/l, на 1-ви час ≥ 10.0 mmol/l, на 2-ри час ≥ 8.5 mmol/l.

До 2015 г. всяко нарушение във въглехидратния метаболизъм, възникнало или установено за първи път по време на бременност, се приема за ГЗД (1). През 2015 г. FIGO създава препоръки за диагноза и поведение по време на бременност, съгласно които жените, чиито стойности на кръвната захар в хода на ОГТТ са по-високи или равни на тези за поставяне на диагноза ЗД съгласно критериите на СЗО от 2013 г. (7) се приемат за пациенти със ЗД, независимо от срока на бременността. Това разделение се използва и налага във връзка с по-високия риск от възникване на неблагоприятни последици за плода при бременни жени със ЗД, в сравнение с тези с ГЗД (3). В таблица 1 са представени отрязващите стой-

ности на плазмена глюкоза за поставяне на диагноза ГЗД и ЗД по препоръка на FIGO съгласно критериите на IADPSG (2010) и C3O (2013). Към тези критерии ADA препоръчва и определяне на гликиран хемоглобин (HbA1c), като критерий за поставяне на диагноза е стойност $\geq 6.5\%$, потвърдена двукратно (8).

Табл. 1. Стойности на плазмена глюкоза за поставяне на диагноза ГЗД и ЗД по препоръка на FIGO, съгласно критериите на IADPSG (2010) и C3O (2013).

Плазмена глюкоза	ГЗД	ЗД
На гладно (mmol/l)	5.1–6.9	≥ 7.0
На 1-ви час от ОГТТ (mmol/l)	≥ 10	-
На 2-ри час от ОГТТ (mmol/l)	8.5–11.0	≥ 11.1
Случайно измерена (mmol/l)	-	≥ 11.1

Усложнения на бременността, асоциирани с ГЗД

ГЗД се свързва с множество неблагоприятни резултати и усложнения, възникващи в хода на бременността както за бременната жена, така и за нейното потомство. При бременни жени с ГЗД се установява повишен риск от развитие на гестационна хипертония, прееклампсия, спонтанен аборт, преждевременно раждане (преди 37 г.с.) и родоразрешение чрез цезарово сечение (9). Към свързаните с ГЗД фетални усложнения се отнасят макрозомията, неонаталната хипогликемия, полицитемия и хипербилирубинемия, респираторен дистрес синдром и раменна дистоксия (10). Много проучвания установяват и връзка между възникналите в хода на бременността ГЗД и развитието на дългосрочни последици за здравето на майката и новороденото (11). В сравнение със здрави, при бременни жени с анамнеза за ГЗД се установяват данни за повишена честота на ЗД тип 2 на по-късен етап от живота (12), данни за сърдечно-съдови (13,14), бъбречни (15), очни (16,17) и онкологични заболявания (18). Риск от развитие на ЗД тип 2 съществува и при децата, родени от бременност, протекла с ГЗД (19). По литературни данни към дългосрочните последици за потомството се отнасят още затлъстяването (20,21), сърдечно-съдови (22), очни (23), неврологични и психични заболявания (24).

В световен мащаб разпространението на ГЗД нараства (25). Целенасочено се търсят причини, водещи до възникване на заболяването, както и различни възможности за осъществяване на превенция.

Витамин D дефицит и ГЗД

В последните две десетилетия се обръща особено голямо внимание на широкото разпространение на витамин D дефицита. Освен добре известната „класическа роля“ на витамина в регулацията на калциевата хомеостаза и значението му за костно-мускулното и зъбно здраве, многобройни научни изследвания и публикации дискутират така наречените „некласически“ функции и доказват връзка между наличието на витамин D дефицит и развитието на остри и хронични възпалителни, автоимунни, неопластични, имунодефицитни, метаболитни и други заболявания (26). Витамин D статусът на бременната жена е пряко свързан със здравните резултати по време на бременност и с нормалното фетално, неонатално и детско развитие на потомството. Ниските серумни концентрации на витамина, измерени посредством 25(OH)D, са често срещани при бременните жени (27). Множество проучвания откриват корелация между витамин D дефицита в хода на бременността и развитието на различни неблагоприятни последици за майката и за плода – прееклампсия, ГЗД, преждевременно раждане, изоставане във вътреутробното развитие, ниско тегло на новороденото при раждане, послеродови усложнения (28,29).

Съществуват изследвания, доказващи последователна и силна връзка между витамин D дефицита и риска от развитие на ГЗД. Установено е, че витаминът играе важна роля в глюкозния метаболизъм посредством няколко механизма – участва в инсулиновата продукция и секреция, протектира панкреасните бета-клетки от имуна атака (30) и подобрява чувствителността на мастната тъкан, скелетната мускулатура и черния дроб към инсулин (31). Различни изследователски групи проследяват връзката между витамин D дефицита и честотата на ГЗД, но докладват разнопосочни резултати. Едни наблюдателни изследвания установяват по-висок риск за развитие на ГЗД при бременни жени с по-ниски концентрации на 25(OH)D (32-37), докато при други такава взаимовръзка не се открива (38-41). Най-вероятно развитието на заболяването се влияе от дефицитните нива на витамин D в началото на бременността, тъй като ГЗД се диагностицира по-често през втори и трети триместър (42). Естествено съществуват и други съпровождащи рискови фактори. Бременните жени с ГЗД най-често са по-възрастни, с фамилна анамнеза за ЗД или артериална хипертония и с по-висок БМИ както преди, така и в периода на бременността. Жените, при които едновременно

е налице витамин D дефицит и наднормено тегло/затлъстяване, имат статистически по-значим риск за развитие на ГЗД в сравнение с тези, с достатъчна серумна концентрация на витамина и с нормално тегло (43). Широко изследван е и ефектът от прилагане на хранителни добавки, съдържащи витамин D в периода на бременността. При повишаване на серумните нива на 25(OH) D дори само с 5 ng/ml (12.5 pmol/l) се установява намаляване на риска от развитие на ГЗД с 14% (32,44). Въз основа на съществуващите литературни данни се допуска вероятността витамин D дефицитът да е една от възможните причини за развитие на ГЗД. В заключение може да се добави, че суплементацията с витамина при бременните жени е желателна, тъй като добавката е доказано безопасна и има потенциал за намаляване на риска от развитие на ГЗД и на риска от възникване на други, неблагоприятни усложнения в хода на бременността и раждането (28).

Витамин B12 дефицит и ГЗД

Друг широко изследван витамин във връзка с развитието на ГЗД е витамин B12. В хранителните режими на съвременното общество продуктите от животински произход са често ограничени. Това предопределя по-широко разпространение на витамин B12 дефицит или недостатъчност сред населението, тъй като витаминът не се синтезира в организма, а се набавя чрез хранителния прием, добавките или обогатените храни. Въпреки множеството натрупани литературни данни за увеличаващата се честота на витамин B12 дефицита, този витамин се използва значително по-рядко като добавка в периода на бременността и по време на кърмене (45).

Коензимните форми на витамин B12 са от съществено значение за протичането на нормалния метаболизъм и функция на редица органи и системи – централна и периферна нервна система, хемопоеза, имунна система и синтез на ДНК (46). Тъй като витамин B12 заема централна роля в процесите на неврална миелинизация и развитие на мозъка, адекватните концентрации по време на бременност са от първостепенно значение за протичане на нормалния растеж и развитие на плода. Недостатъчните нива на витамин са свързват с развитието на множество неблагоприятни усложнения за бременната жена и за развиващия се детски организъм – дефекти на невралната тръба, по-лоша когнитивна функция, спонтанен аборт, мъртво раждане, преждевременно раждане, раждане на новородено малко за гестационната възраст, раждане на новородено с ниско или с по-високо тегло, индуцирана

от бременността хипертония и прееклампсия, инсулинова резистентност и ГЗД (47-50).

Няколко проучвания съобщават за интригуваща връзка между дефицита на витамин B12 по време на бременност и развитието на затлъстяване и ГЗД (47,51,52). Knight и съавт. (2015) установяват, че бременни жени с много ниски серумни концентрации на тотален витамин B12 и фолиева киселина, измерени през 28 г.с., имат патологично високи стойности на БМИ, а бременни жени с високи концентрации на кобаламин и фолат са с нормален БМИ. Независимо свързани с нивата на витамин B12 са и други изследвани лабораторни параметри на затлъстяването – HOMA-R, глюкоза, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол (52). Съществуват две възможности за тълкуване на получените резултати – витамин B12 дефицитът причинява затлъстяване или затлъстяването води до намаляване на концентрациите на витамина в периода на бременността. Предложените механизми за обяснение на тези открития се свързват с наличните по време на бременност хемодилуция, повишена скорост на гломерулна филтрация, увеличена диуреза и трансфер на хранителни вещества от майката към фетуса (53).

От патогенетична гледна точка витамин B12 играе основна роля в синтеза на ДНК, протеини и липиди. Заедно с фолиевата киселина, витаминът участва в поредица от клетъчни реакции, действащи като съществени кофактори за синтез на аминокиселината метионин от хоmocистеин (54). На митохондриално ниво, по време на процеса на окисление на мастните киселини, витамин B12 функционира като коензим, необходим за превръщането на метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. При недостатъчност на витаминна процесът се инхибира и се насърчава липогенезата (55). Дефицитът на витамин B12 в човешките адипоцити променя тъканно специфични микроРНК (mirRs) и циркулиращи mirRs, водещи до неблагоприятен метаболитен фенотип с прекомерно натрупване на липиди (56). По тази причина бременните жени с витамин B12 дефицит са по-склонни към затлъстяване, инсулинова резистентност и едновременно с това изложени на риск от развитие на ГЗД. Все пак корелацията между ниските серумни нива на витамин B12 в хода на бременността и развитието на ГЗД остава спорна. Има автори, които откриват положителна връзка между ниските нива на витамин (дефинирани като концентрация на тотален серумен витамин B12 <148 pmol/l или <200 pg/ml) и по-високия риск от развитие на ГЗД (53),

докато други не установяват такава зависимост (57). Chen и съавт. (2022) проследяват резултати от 15 проучвания и не откриват зависимост между развитието на усложнението и серумните нива на витамин B12 през първи триместър на бременността, но измерените през втори или трети триместър ниски концентрации на кобаламин в серума на майката са пряко свързани с повишен риск от възникване на ГЗД (58). Подобни резултати са получени и при друг метаанализ, сравнил 12 клинични проучвания, проведени в Китай, Турция, Обединеното кралство, Индия, Сингапур, Италия, Полша, Австралия и Нова Зеландия (59). За диагностициране на усложнение е използван ОГТТ, но критериите за поставяне на диагноза в различните страни са различни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дали витамин D и витамин B12 дефицитът са възможна причина за развитие на ГЗД, са въпроси, които остават и подлежат на допълнителни и задълбочени клинични проучвания. Бременността е състояние на висока метаболитна активност и поддържането на глюкозната хомеостаза е от първостепенно значение. ГЗД е сред най-честите усложнения на бременността и развитието му е свързано с различни неблагоприятни последици както за бременните жени, така и за техните новородени. Честотата на заболяването нараства в световен мащаб и този факт е много обезпокоителен. Възможностите за превенция са от първостепенно значение и се състоят в повлияване на рисковите фактори, свързани основно с начина на живот. Промяната в хранителния и двигателния режим на жените в детеродна възраст и бременните жени са най-важните стъпки в осъществяването на този процес. Препоръките са насочени към балансирано и здравословно хранене, с диета, богата на витамини и минерали, и повишена физическа активност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676–82.
2. Plows J., Stanley J., Baker P., et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3342
3. Hod M. 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(3): p. 30007-2
4. Abu-Heija AT, Al-Bash MR, Al-Kalbani MA. Effects of maternal age, parity and pre-pregnancy body mass index on the glucose challenge test and gestational diabetes mellitus. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* 12, 338–342, 2017
5. Moosazadeh M., et al. Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 11(Suppl 1), S99–S104, 2017
6. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:23.
7. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf. Published 2013.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes -Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1);S8–S16
9. 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) 47:307–12.
10. Karmon A, Levy A, Holcberg G, et al. Decreased perinatal mortality among women with diet-controlled gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet* (2009) 104(3):199–202.
11. Sheiner E, Gestational Diabetes Mellitus: Long-Term Consequences for the Mother and Child Grand Challenge: How to Move on Towards Secondary Prevention?, *Clin. Diabetes Healthc.* (2020) 1:546256.
12. 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.
13. Charach R, Wolak T, Shoham-Vardi I, et al. Can slight glucose intolerance during pregnancy predict future maternal atherosclerotic morbidity? *Diabet Med* (2016) 33:920–5.
14. Goueslard K, Cottenet J, Mariet A-S, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:15.

15. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Kessous R, Baumfeld Y, et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100:1412–6.
16. Beharier O, Sergienko R, Kessous R, Szaingurten-Solodkin I, Walfisch A, Shusterman E, et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term ophthalmic morbidity. *Arch Gynecol Obstet* (2017) 295:1477–82.
17. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, Vander Beek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association *Diabetes Care* (2017) 40:412–8.
18. Fuchs O, Sheiner E, Meirovitz M, Davidson E, Sergienko R, Kessous R. The association between a history of gestational diabetes mellitus and future risk for female malignancies. *Arch Gynecol Obstet* (2017) 295(3):731–6.
19. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* (2007) 30(Suppl 2):S169e74
20. Zhao P, Liu E, Qiao Y, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study. *Diabetologia* (2016) 59(11):2339–48.
21. Abokaf H, Shoham-Vardi I, Sergienko R, et al. In utero exposure to gestational diabetes mellitus and long term endocrine morbidity of the offspring. *Diabetes Res Clin Pract* (2018) 144:231–5.
22. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Landau D, Sheiner E. Maternal gestational diabetes mellitus and the risk of subsequent pediatric cardiovascular diseases of the offspring: a population-based cohort study with up to 18 years of follow up. *Acta Diabetol* (2018) 55(10):1037–42
23. Walter E, Tsumi E, Wainstock T, Spiegel E, Sheiner E. Maternal gestational diabetes mellitus: is it associated with long-term pediatric ophthalmic morbidity of the offspring? *J Matern Fetal Neonatal Med* (2019) 32 (15):2529–38
24. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol* (2016) 215(3):380.e1–7
25. Sheiner E, Kapur A, Retnakaran R, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Postpregnancy Initiative: Long-term Maternal Implications of Pregnancy Complications—Follow-up Considerations. *Int J Gynecol Obstet* (2019) 147:1–31
26. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153–165
27. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 26;7(7):CD008873.
28. Dovnik A, Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. *Nutrients*. 2018;10(7):867.
29. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 180:41–50
30. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015;6(8):1057–1064.
31. Lithy AE, Rana M Abdella RM, El-Faissal YM, et al. The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels: an observational cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:362
32. Lacroix, M.; Battista, M.C.; Doyon, M.; et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014, 51, 609–616.
33. Cho, G.J.; Hong, S.C.; Oh, M.J.; Kim, H.J. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2013, 209, 560.e1–560.e8.
34. Al-Ajlan A.; Al-Musharaf S.; Fouda M.A.; et al. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018, 18, 86.
35. Xu, C.; Ma, H.H.; Wang, Y. Maternal Early Pregnancy Plasma Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Calcif. Tissue Int*. 2018, 102, 280–286.
36. Wang, O.; Nie, M.; Hu, Y.Y.; et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed. Environ. Sci*. 2012, 25, 399–406.
37. Arnold, D.L.; Enquobahrie, D.A.; Qiu, C.; et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2015, 29, 200–210.
38. Whitelaw DC, Scally AJ, Tuffnell, DJ et al. Associations of circulating calcium and 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism in pregnancy: A cross-sectional study in European and South Asian women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014, 99, 938–946.
39. Loy SL, Lek N, Yap F, et al. Association of Maternal Vitamin D Status with Glucose

- Tolerance and Caesarean Section in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes Study. *PLoS One*. 2015;10(11): e0142239.
40. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR. Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy. 2015; 1:1–15.
 41. Eggemoen ÅR, Waage CW, Sletner L et al. Vitamin D, Gestational Diabetes, and Measures of Glucose Metabolism in a Population-Based Multiethnic Cohort. *J. Diabetes Res*. 2018, 8939235.
 42. Yoon HK. Gestational Diabetes Mellitus, Fetal Growth and Vitamin D. *J. Bone Metab*. 2017, 24, 155–159.
 43. Hauta-Alus HH, Viljakainen HT, Holmlund-Suila EM, et al. Maternal vitamin D status, gestational diabetes and infant birth size. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017, 17, 420.
 44. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J. Early Pregnancy Maternal Vitamin D Concentrations and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29(3):200–10
 45. Hanibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Frontiers in Molecular Bioscience*, published: 27 June 2016
 46. Allen LH, Miller JW, de Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr* 2018; 148:1995S–2027S.
 47. Sukumar N, Adaikalakoteswari A, Venkataraman H, et al. Vitamin B12 status in women of childbearing age in the UK and its relationship with national nutrient intake guidelines: results from two National Diet and Nutrition Surveys *BMJ Open* 2016; 6: e011247
 48. Youssry M, Radwan A, Gebreel M. and Patel T. The Impact of Third Trimester Maternal Serum Vitamin B12 and Folate Status on Fetal Birth Weight. Is Maternal Serum Homocysteine a Predictor of Low Birth Weight Infants? (2017) *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 7, 1102–1115.
 49. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS. Maternal vitamin B12 status during pregnancy and its association with outcomes of pregnancy and health of the offspring: a systematic review and implications for policy in India. *Front Endocrinol*. (2021) 12:619176.
 50. Yuan X, Han X, Zhou W, et al. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. *Front Nutr*. 2022 Jul 25;9:947118
 51. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, et al. Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2350–2358.
 52. Knight BA, Shields BM, Brook A, et al. Lower Circulating B12 Is Associated with Higher Obesity and Insulin Resistance during Pregnancy in a Non-Diabetic White British Population. *PLoS One*. 2015;10(8): e0135268. Published 2015 Aug.
 53. Kouroglou E, Anagnostis P, Daponte A, Bargiota A. Vitamin B12 insufficiency is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis Received: 15 May 2019 / Accepted: 6 August 2019, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019
 54. Finer S, Saravanan P, Hitman G, Yajnik C, The role of the onecarbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabet. Med*. 31(3), 263–272 (2014).
 55. Adaikalakoteswari A, Jayashri R, Sukumar N, et al. Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol*. 13, 129 (2014).
 56. Adaikalakoteswari A, Vatish M, Alam MT, et al. Low vitamin B12 in pregnancy is associated with adipose-derived circulating miRs targeting PPARgamma and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 102(11), 4200–4209 (2017).
 57. Wang, N.; Zhou, T.; Ma, X.; Lin, Y.; Ding, Y. The Association between Maternal B Vitamins in Early Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Nutrients* 2022, 14, 5016.
 58. Chen X, Du Y, Xia S, Li Z, Liu J. (2022). Vitamin B12 and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 1–8.
 59. Wang L, Hou Y, Meng D, et al (2021) Vitamin B12 and Folate Levels During Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr*. 8:670289

Адрес за кореспонденция:

Моника Тодорова
 Клинична лаборатория
 ДКЦ „Св. Марина“
 бул. „Христо Смирненски“ 1
 Варна, 9010
 e-mail: monika_todorova@yahoo.com