

# HAMILƏLİK ZAMANI D VİTAMİNİNİN MƏLUM OLAN VƏ MƏLUM OLMAYAN TƏSİRLƏRİ

Y.M. Axundova

Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

**Açar sözlər:** hamiləlik, D vitamini çatışmamazlığı, preeklampsiya, dölnün bətn daxili inkişaf ləngiməsi, vaxtından əvvəl doğuş

D vitamini və onun orqanizmə təsiri müasir səhiyyənin aktual mövzularındandır. 1969-cu ildə D vitaminin aktiv metaboliti olan kalsitrolun [1] və sonralar ona qarşı həssas olan spesifik nuklear reseptorların VDR [2] kəşfi əvvəllər raxitə qarşı qida əlavəsi kimi hesab olunan D vitamininin, əslində orqanizmdə gedən bir çox bioloji reaksiyaların tənzimlənməsində böyük rol oynadığını göstərmişdir.

Yeni laborator üsullarla insan genlərinin 3% də kalsitrola həssas reseptorlar aşkar edilmişdir [3]. Kalsitrol kalsium-fosfor mübadiləsini tənzimləməklə yanaşı şəkərli diabet, piylənmə, autoimmun, ürək-damar sistemi xəstəliklərinin yaranmasında, immun reaksiyaların, hüceyrə proliferasiyasının tənzimlənməsində, zədələnmiş DNT nin bərpası kimi pleytrop reaksiyalarda da iştirak edir [4]. D vitamininin müxtəlif təsirləri yaxşı öyrənilsə də, hipovitaminoz problemi bu gün də dünyada aktualdır.

Palacios C və Gonzales L 2003-2013 cü illərdə D vitamini ilə əlaqəli aparılan tədqiqatların nəticələrini araşdırdıqda belə qənaətə gəlmişdirlər ki, D vitamini çatışmamazlığı və defisiti ölkənin coğrafi mövqeyindən, insanların həyat tərzindən asılı olaraq müxtəlif qrup əhali arasında geniş yayılmışdır. 25(OH)D<sub>3</sub><20 nq/ml olması ABŞ əhalisi arasında 37%, Böyük Britaniyada 47%, Almaniyada 58%, Finlandiyada 65% hallarda rast gəlinir [5]. Koxreyn kitabxanasında olan məlumatlara əsasən hamilələr arasında D vitamini çatışmamazlığı ABŞ 33%, Böyük Britaniyada 35%, Türkiyədə 90%, İranda 67%, Pakistanda 58%, Küveytdə 83% hallarda rast gəlinir. Oxşar iqlim şəraitinə malik qonşu ölkələrdə olan bu vəziyyət Azərbaycan əhalisi arasında da D vitamin çatışmamazlığının aktual olduğunu göstərir, bu sahədə tədqiqatların aparılmasına zərurət yaradır.

Hal-hazırda "D vitamini" termini adı altında oxşar quruluşa malik altıdan çox molekul nəzərdə tutulur ki, bunlardan da daha çox vitamin D2 (erqokalsiferol) və vitamin D3 (xolekalsiferol) bioloji əhəmiyyətə malikdir. Xolekalsiferol (D3 vitamini) yağda həll olan vitaminlərə aid olub ultrabənövşəyi

şüaların təsiri ilə 7-dehidroxolestroldan 290-315 nm diapozonda düşən günəş şüalarının təsiri altında insan dərisində sintez olunur və insan orqanizmi üçün əsas D vitamini mənbəyidir [6]. Onun sintezi yaşdan, dərinin piqmentasiyasından, piylənmədən, geyim tərzindən, ilin fəsilindən, günəş qoruyuculardan istifadə olunmasından, havanın təmizliyindən eləcə də yaşayış ərazisinin coğrafi mövqeyindən asılı olaraq dəyişir. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, melanın ultrabənövşəyi şüalar üçün filtr rolunu oynadığından D vitamininin dəridə sintezini zəiflədir.

Erqokalsiferol (vitamin D2) isə bitkilərdə günəş şüalarının təsiri ilə erqosteroldan sintez edilir ki, insan orqanizminə ancaq qida maddələri ilə və ya vitamin preparatlarının tərkibində daxil olur. Təbii halda müxtəlif növ balıq, qaraciyər, süd və süd məhsulları, yumurta sarısı kimi məhdud sayda qida məhsullarının tərkibində olur. Lakin süni şəkildə yetişdirilən balıqlarda D vitamininin miqdarı iki dəfə azdır. Qida maddələri ilə orqanizmin D vitamininə olan tələbatının yalnız az bir qismini ödəmək olar [7].

İstər qida ilə qəbul edilən, istərsə də dəridə sintez olunan D vitamini qaraciyərdə 25 hidroksilaza (CYP2R1) fermentinin təsirindən funksional qeyri-aktiv olan vitamin 25(OH)D (kalsidola) çevrilir. Kalsidolun yarımparçalanma dövrü 3 həftə olduğu üçün onun qanda laborator üsullarla təyini D vitamininin orqanizmdə miqdarı haqqında fikir yürütməyə əsas verir. Belə ki, 25(OH)D-nin 30-100nq/ml (75nmol/l-250 nmol/l) olması normal, 20-30 nq/ml (50-70nmol/l) çatışmamazlıq, 20 nq/ml (50 nmol/l) az olması defisit sayılır [1].

İnstitute of Medicine 2011 verdiyi məlumata görə sümüklərin möhkəmliyinin saxlanılması üçün qanda 25(OH)D>20 nq/ml çox olması vacibdir.

25(OH)D böyrəklərdə 1 $\alpha$ -hidroksilaza fermentinin təsirindən aktiv formaya 1,25- dihidoksivitamin D (1,25(OH)2D3) kalsitrola çevrilir. 1 $\alpha$ - hidroksilaza fermenti digər toxumalarda da mövcud olaraq 25(OH)D-ni ekstrarenal olaraq aktiv formaya 1,25(OH)2D3-ə çevirir

D vitamini digər vitaminlərdən fərqli olaraq bioloji aktiv deyil, o heç bir enzimin kofaktoru deyil, bir çox hormonlar kimi xolestroldan insan orqanizmində müstəqil şəkildə sintez olunub, ikimərhələli metabolizmə uğramaqla aktiv formaya çevrilir. Onun aktiv metaboliti özünü hormon kimi apardığı üçün D hormon adı almışdır. D vitaminin bioloji təsiri onun D vitamininə həssas reseptorlarla birləşməsindən sonra yaranır. D vitamini kalsium fosfor mübadiləsini tənzimləməklə yanaşı orqanizmdə pleytrop təsir göstərir. Onun bu təsiri D vitamini reseptorlarının (VDR) 40 qədər orqan və toxumalarda, o cümlədən dəridə, süd, mədəaltı, qalxanvariətrafi, cinsiyyət vəzilərində, nazik və yoğun bağırsaqlarda, skelet əzələlərində, qanın monositlərində, B- və T-limfositlərdə aşkar edilməsi ilə əlaqədardır [8-12] (Theodoropoulos 2003).

VDR qadınların reproduktiv sistemində yumurtalıqlarda həmçinin qranulyoz hüceyrələrdə aşkar edilmişdir ki, bu da D vitamininin cinsi hormonların sintezində iştirak etdiyini göstərir. O progesteronun sintezini 13%, estradiolu 9%, estronu 21% artırır [13]. VDR çift toxumasında, hipofizdə, endometriumdə da aşkar edilmişdir. D vitamini sinsitotroblastlarda xorionik qonadotropin sintezini tənzimləyir [14], ciftədə cinsi hormonların sintezini artırır [15]. Kalsitrol kalsiumun ciftədən dölə keçməsinə təmin edir [16], plassentar laktogenin sintezini stimule edir, endometriyumun stromal hüceyrələrində HOXA10 ekspresiyasını sürətləndirməklə endometriyumun funksiyasının, onun implantasiyaya həssaslığının artmasına səbəb olur [17].

Son on illərdə aparılan tədqiqatlarda D vitamini defisiti ilə preeklampsiya, hestasion diabet, bakterial vaginoz, dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi, azçəkili uşaqların doğulması, embrional skeletin formalaşmasının pozulması və sümük kütləsinin azalması kimi perinatal ağırlaşmalar arasında sıx əlaqənin olduğu müəyyən edilmişdir.

Hamilələrin 3-8%-də qlükoza mübadiləsinin pozulması hestasion diabetin yaranmasına səbəb olur. Hestasion diabeti olan hamilələrdə gələcəkdə II tip şəkərli diabetin yaranma riski, belə hamiləliklərdən doğulan uşaqlarda isə anadangəlmə qüsurlar, makrosomiya, respirator distress sindrom, sarılıq, hipoqlikemiya, şəkərli diabet xəstəliyinin yaranma ehtimalı artır. Hestasion diabetin risk faktorlarına piylənmə və ya artıq çəki, yaşın 35-də çox olması, etnik mənsubiyyət, əvvəlki hamiləliklərdə hestasion, irsiyyətdə şəkərli diabetin olması [18] ilə yanaşı son zamanlar D vitamini çatışmazlığı da aid edilir [19].

Gəmiricilər üzərində aparılan tədqiqatda kalsitrolun insulin sintezinə, sekresiyasına təsir etməsi sübuta yetirilmişdir ki, bu da D vitamini çatışmazlığı ilə II tip şəkərli diabet arasında əlaqənin öyrənilməsinə təkan vermişdir. Müəyyən edilmişdir ki, D vitaminin çatışmazlığı zamanı insulin reseptorlarının ekspresiyası zəifləyir ki, bu da insulin rezistentliyinə səbəb olur.

Soheilykhah et al apardığı araşdırmada hamiləliyin 24-28 həftəsində hestasion şəkərli diabeti olanlarda 25(OH)D-nin konsentrasiyasının xeyli aşağı olduğunu müəyyən etmişdirlər [20]. Onlar hestasion şəkərli diabeti olan qadınların 83%-də 25(OH)D <50 nmol/l kontrol qrupda isə 71% qadında D vitamini çatışmazlığı aşkarlamışdılar. Başqa bir təcrübədə Zhang et al hamiləliyin 16-cı həftəsində 25(OH)D aşağı olan hamilələrin 20% də hestasion şəkərli diabet yarandığını müşahidə etmişdilər [21]. Hossein-Nezhad et al 741 hamiləni müayinə edərək 25(OH)D <15 nq/ml olan hamilələrdə 25(OH)D >35nq/ml olanlara nisbətən hestasion şəkərli diabetin 29% daha çox rast gəldiyini müşahidə etmişdilər [22]. Həmçinin Clifton-Bligh et al Avstraliyada 264 qadının müayinəsi zamanı hestasion şəkərli diabeti olanlar arasında 25(OH)D-nin səviyyəsinin şəkəli diabeti olmayanlara nisbətən xeyli aşağı olmasını müəyyənləşdirmişdilər [23]. Bunlarla yanaşı Hindistanda hamiləliyin ikinci trimestrində 559 hamilə arasında apardığı tədqiqatda Farrant et al 25(OH)D-nin miqdarı ilə hestasion şəkərli diabet arasında asılılığın olmadığını göstərmişdilər [24]. Həmçinin P.V. Popova 143 hamilə arasında apardığı tədqiqatda a D vitamin çatışmazlığının çox rast gəldiyinə baxmayaraq, onunla hestasion şəkərli diabet arasında asılılıq müəyyən edə bilməmişdir. M. Lu et al. 2016 cı ildə 16515 insanı əhatə edən 20 tədqiqatın nəticələrini araşdırarkən D vitamini çatışmazlığı olanlarda hestasion diabetin yaranma riskinin yüksək olduğunu qeyd etmişdir [25].

Aparılan araşdırmaların nəticələri bir-birindən fərqlidir. Məhz buna görə D vitaminin çatışmazlığının hestasion şəkərli diabetin patogenezinə rolunun dəqiqləşdirilməsinə ehtiyac var. D vitamininin təyini hestasion diabetin yaranmasının qarşısını almaqla, həmçinin şəkərli diabetli olanlarda isə qlükozaya qarşı həssaslığı artırmaqla ana və döl üçün perinatal göstəriciləri yaxşılaşdırmış olur.

Son zamanlar kalsium və D vitaminin təyininin preeklamsiyaların profllaktikasında böyük rol oynadığı haqqında elmi işlər aparılmaqdadır. Preeklampsiya hamiləliyin 20-ci həftəsindən sonra formalaşan

arterial hipertenziya və proteinuriya ilə xarakterizə olunan, dölin inkişaf ləngiməsinə, erkən və azçəkili uşaqların doğulmasına gətirib çıxaran spesifik bir sindromdur [26]. Preeklampsiya ana ölümünün səbəbləri arasında əsas yerlərdən birini tutur. Preeklampsiya keçirən qadınlarda əksərən hamiləlikdən sonra xroniki arterial hipertoniya, böyrək patologiyaları, belə hamiləliklərdən doğulan uşaqlarda isə ürək qüsurları, arterial hipertoniya, mərkəzi sinir sistemi xəstəlikləri yaranma ehtimalı yüksək olur [27]. Hamiləliyin bu ağırlaşmasının etiologiyası tam aydın deyil, patogenezi isə risk faktorlarından asılı olaraq dəyişir. Risk faktorlarına xroniki hipertenziya, piylənmə, çoxdöllülük, irsi meyillik aid edilir [26].

Bunlardan başqa son zamanlar sübut edilmişdir ki, orqanizmin kalsiumla tam təmin olunması preeklampsianın yaranma riskini azaldır [29-31]. D vitamini çatışmazlığı zamanı bağırsaqlardan kalsiumun absorpsiyası zəifləyir, qanda miqdarı azaldığından parathormonun sekresiyası, hüceyrədaxili ionlaşmış kalsiumun miqdarı artır, maqneziumun konsentrasiyası azalır ki, bu da damarların sayə əzələ hüceyrələrinin yığılmasının artmasına, vazokonstriksiyaya, periferik müqavimətin və nəticə etibarilə arterial təzyiğin yüksəlməsinə səbəb olur [33-35]. Bir çox müəlliflərin fikrincə gündəlik 1000-2000mq kalsiumun qəbulu arterial hipertoniyanın, preeklampsianın yaranma riskini azaltmış olur [38,39]. Preeklampsianın rastgəlmə tezliyinin fəslə xüsusiyyət daşması yəni daha çox qışda, yazda daha az yayda, payızda rast gəlməsi də elmi işlərdə öz əksini tapmışdır [36-38]. Preeklampsianın tünd dərili qadınlarda [39,40], autoimmun xəstəlikləri (revmatoidartrit, I tip şəkərli diabet) olanlarda daha çox rast gəlinməsi [41-43] D vitamininin onun etiopatogenezdə rolunu bir daha sübut yetirir. Bundan başqa preeklampsianın patogenezinə trofoblastın invaziyasının pozulması da böyük əhəmiyyət kəsb edir. Belə ki, angiogenezin pozulması, endotelinin bərpaşının zəifləməsi endotelial disfunksiyaya səbəb olur. D vitamininin aktiv forması trofoblastın invaziyasını, normal implantasiyasını, angiogenezinə cavabdeh genlərin transkripsiyasını və funksiyasını tənzimləyir, hüceyrə proliferasiyasını, hüceyrə differensiasiyasını, renin sintezini ingibə edir. D vitamini renin angiotenzin sistemini, damarların sayə əzələ hüceyrələrini basqılamaqla endotelidən asılı vazodilatasiyanı yaxşılaşdırır arterial hipertenziyanın yaranmasının qarşısını alır [1,37,39].

Z. Mohaghegh et al (2015) sağlam hamilələrlə müqayisədə preeklampsiya olanların venoz qanında 25(OH)D miqdarının az olduğunu müşahidə etmişdilər [44]. Onlar göstərmişdilər ki, 25(OH)D<20nq/ml-dən az olduqda preeklampsiya yaranma riski dörd dəfə, 15nq/ml-dən az olduqda isə beş dəfə artmış olur [45]. R.Singla et al apardığı tədqiqatda preeklampsiyası olan hamilələrdə D vitamininin səviyyəsinin fizioloji hamiləliklərlə müqayisədə aşağı olduğunu müəyyən etmişdir [46]. M. Achkar et al (2015) öz araşdırmalarında eyni nəticəyə gəlmişdilər [47]. Koxreyn kitabxanasının 2019 cu il metaanalizinin nəticələrinə görə 499 qadının iştirak etdiyi 4 tədqiqatda (Asemi 2013a; Naghshineh 2016; Sablok 2015; Sasan2017) D vitamini təyininin preeklampsiyaların yaranma riskini azaltdığı sübuta yetirilmişdir [48-51].

D vitaminin azlığı ilə erkən doğumlar arasında asılılığın olduğu haqqında da bir sıra tədqiqatlar aparılmaqdadır [52,53]. Bu tədqiqatların nəticələri bir-birindən fərqlidir. Koxreyn kitabxanasında 2019-cu ildə aparılan 24 elmi araşdırmanın nəticələri təhlil olunduqda, D vitaminin çatışmazlığının erkən doğumlara səbəb ola biləcəyi məlum olmuşdur. Lakin D vitamin çatışmazlığı ilə erkən doğumlar arasında əlaqənin olmadığını göstərən tədqiqatlar da var [54-56].

Erkən doğumların etiopatogenezində D vitamini çatışmazlığı nəticəsində yaranan bakterial vaginozun da rolu böyükdür. Belə ki, bakterial vaginoz hamilələrdə dölyanı mayenin artmasına, dölyanı mayenin vaxtından əvvəl axmasına səbəb olmaqla erkən doğumlara təkan vermiş olur. Aparılan tədqiqat işlərində D vitamininin makrofaqların, eləcə də endotelial hüceyrələr tərəfindən virusları və bakteriyaları məhv edən antimikrob peptidlərin hazırlanmasında iştirak etməklə yerli immunitetə təsir etməsi sübuta yetirilmişdir. Həmçinin D vitamininin defisiti uşaqlıq yolu epitelinin deskvamasiyasına, bu zaman qoşulan ikincili infeksiyalar isə vaginitlərin yaranmasına gətirib çıxarır. Müəyyən edilmişdir ki, infeksiyaləşmə ilə əlaqədar baş verən erkən doğumlar ana və döl tərəfindən sintez olunan iltihabəleyhinə sitokinlərin hesabına olur [57-60]. Belə sitokinlərə interleykin-1, İL-6 və şiş nekrozunun faktoru TNF $\alpha$  aiddir ki, onlar erkən doğumu olan hamilələrin dölyanı mayesində, qanında, cift toxumasında aşkar edilmişdilər [61]. İltihabəleyhinə sitokinlər bakterial endotoksinlərin ifrazına, bu isə döl qışalarının vaxtından əvvəl cırılmasına və vaxtından əvvəl doğuşlara gətirib çıxarır.

Həmçinin D vitamini defisitinin korreksiyası zamanı azçəkili uşaqların doğulma riskinin azalmasını sübut edən elmi işlər var. Harvey 2014 cü ildə aparılan 3 böyük tədqiqatın nəticələrini araşdırdıqda D vitamini çatışmazlığı ilə azçəkili uşaqların doğulması arasında asılılığın az olduğunu göstərir, Theodoraton 2014 ildə aparılan 4 tədqiqatın təhlili zamanı bu əlaqənin yüksək olduğunu müəyyən etmişdir. Koxreyn kitabxanasında Van Dor Plit 2018-ci ildə 7 ölkədə aparılan 13 tədqiqatın nəticəsini araşdırarkən bu cür asılılığın yüksək olduğu qənaətinə gəlmişdir. Tədqiqatlarda yenidoğulmuşların baş çevrələri ilə D vitamini arasında da asılılığın olması qeyd edilir.

D vitamini çatışmazlığının doğuşun üsuluna da təsir etməsi haqqında elmi işlər aparılmışdır. Belə ki, D vitamini kalsium mübadiləsinə təsir etdiyi üçün onun çatışmazlığı zamanı yaranan kalsium defisiti uşaq əzələlərinin kontraktil xüsusiyyətinin zəifləməsi ilə əlaqədar olaraq doğum fəaliyyətinin diskordinasiyasına və nəticə etibarlı ilə qeysəriyyə əməliyyatlarının sayının artmasına səbəb olur. Məhz uşaqlığın yığılma qabiliyyətinə təsir etdiyi üçün D vitamininin miqdarının normal olması doğuşdan sonrakı dövrdə qanaxmaların qarşısını alınmasında da böyük əhəmiyyət kəsb edir [62].

D vitaminin yenidoğulmuşların anadangəlmə və qazanılma immunitetlərini artırması bir çox elmi işlərdə öz əksini tapmışdır (Miller 2010, Valker 2009). D vitamininin çatışmazlığı autoimmün xəstəliklərin yaranmasına səbəb ola bilər (Bener 2009, Miller 2010, Pierrot-Deseilligny 2010). Həmçinin bir çox tədqiqatlarda D vitamini defisitinin vərəm, pnevmoniya, mukovisidoz kimi xəstəliklərlə də əlaqəsi göstərilmişdir (Chocano-Bedoya 2009, Hall 2010, Williams 2008). D vitamini yenidoğulmuşların ağciyərlərinin inkişafı və böyüməsi üçün vacibdir (Deverluk 2007).

2019-cu ildə müxtəlif ölkələrdə D vitamininin hamiləlik zamanı tək və kalsiumla birgə və ya digər vitaminlərlə birgə təyininə aid elmi araşdırmaların nəticələri təhlil olunduqda müəlliflər belə qənaətə gəlmişdilər ki, D vitamininin təyini preeklampsiya, hestasion diabet, azçəkili uşaqların doğulması, doğuşdan sonrakı dövrdə qanaxmaların azalmasına təsir etsə də, vaxtından əvvəl doğuşların sayının azalmasına bir o qədər təsir etmir. D vitamininin kalsiumla birgə təyini isə preeklampsianın yaranma riskini azaltsa da erkən doğuşların sayının artmasına səbəb olur.

D vitaminin proflaktikası və defisitinin müalicəsi üzrə müxtəlif tövsiyələr var. Comitet for nutrition

proflaktik olaraq hamiləliyin ilk günlərindən 400 TV, üçüncü trimestirdən başlayaraq isə 1000TV D vitamin qəbul etməyi məsləhət görür. Canada Pediatric Society hamilələrin gündəlik 200 TV D vitamininə ehtiyacı olduğunu bildirsə də, 2000 TV D vitamininin də təhlükəsiz olduğunu bildirir. Endocrine Society (ABŞ 2011 il), AGOC (2019) hamiləlik və laktasiya dövründə proflaktik 600TV, 25(OH)D 30 nq/ml üstündə saxlamaq üçünsə gündəlik 1500-2000 TV D vitamininə ehtiyac olduğunu göstərir. Həmçinin həkim nəzarəti olmadan 4000 TV D vitamininin qəbulunun təhlükəsizliyini vurğulayır. Oxford University Hospitals 2016-cı ildə qəbul edilmiş, 2019-cu ildə isə yenidən təsdiq edilmiş tövsiyəsində hamiləlik və laktasiya dövründə proflaktik olaraq 400 TV D vitamin məsləhət görür, risk qrupuna daxil olan hamilələrə (tünd dəri, BÇİ> 30 kq/m<sup>2</sup>, hamiləliyi noyabr- mart aylarına təsadüf edənlər, anamnezində preeklampsiyası olanlar) isə 25(OH)D vitamininin səviyyəsini təyin etmək, nəticədən asılı olaraq korreksiya aparmaq lazım olduğunu bildirir. Əgər 25(OH)D 30 nmol/L-dən az olarsa 4000TV D vitamini təyin edib 6 həftədən sonra kontrol etmək, 30-50 nmol/l olarsa 2000TV D vitamini, 50 nmol/l-dən çox olsa 1000 TV D vitamin təyin etməyi məsləhət görür.

Rusiya endokrinoloqlar assosiasiyası 18-50 yaş arasında olanlara D vitaminin səviyyəsini 20 nq/ml-dən yüksəkdə saxlamaq məqsədilə 600-800 TV, 50 yaşdan böyük olanlara isə 800-1000TV D vitamini qəbul etməyi tövsiyə edir. Lakin 25(OH)D-in səviyyəsini 30 nq/ml-dən yüksək saxlamaq üçün 1500-2000 TV/sut D vitamini təklif edilsə də, bu doza dəqiq hesablanmamışdır. Hamiləliyə hazırlaşan qadınlara bədən çəkisindən asılı olaraq proflaktik məqsədlə 800-2000 TV/sut D vitamini qəbul etmələri məsləhət görülür. Hamiləlik və laktasiya dövründə isə proflaktik məqsədlə 800-1200 TV/sut təyin edilir. Lakin D vitamini defisitini yarada biləcək risk faktorları olanlarda isə (tünd dəri, piylənmə, hestasion diabet, günəşdə az olmaq, D vitamininin sorulması zəiflədikdə və s) 25(OH)D-nin səviyyəsini təyin etmək və adekvat doza seçilməlidir. Müayinə zamanı defisit aşkar edildikdə isə 2000 TV/sut D vitamin təyin edilərək 12 həftədən sonar kontrol müayinə aparılır, 30 nq/ml-dən yüksək təyin edilərsə 1500-2000 TV proflaktik dozada təyinat davam etdirilir.

D vitamin defisitinin müalicəsinə gəldikdə isə 300 000- 400 000 TV xolekalsiferol təyini məsləhət görülür ki, bu dozanı da həftədə 1 dəfə 50 000 TV

olaraq və ya günlərə bölüb gündəlik 6-10 həftə qəbul etmək olar.

D vitamin çatışmazlığı müəyyən edildikdə isə bu doza yarıya bölünərək yəni 200 000 TV olaraq təyin edilir. D vitaminin yüksək dozaları gizli gedən birincili hiperparatireozu dekompensasiya halına gətirə biləcəyindən D vitaminin yüksək dozalarının təyindən 1 ay sonra qanda kalsiumun miqdarının təyini vacibdir. Kalsiumun miqdarı normadan yüksək olduğu halda D vitamininin istənilən dozası kəsilməlidir.

Beləliklə, hamiləlik zamanı D vitamininin miqdarının azlığının yarada biləcəyi fəsadlar araşdırılmışdır. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, bu işlərin bir qismi heyvanlar üzərində aparılmış laborator müayinələrin nəticələridir. Məhz buna

görə D vitamininin hipervitaminozu zamanı yarana biləcək toksiki təsirləri unutmamaq lazımdır. Hamiləlik zamanı D vitamininə qarşı tələbatın artdığı şübhə doğurmur, lakin ölkənin coğrafi mövqeyindən, əhalinin etnik mənsubiyyətindən, həyat tərzindən asılı olaraq D vitamininin normal səviyyəsini saxlamaq üçün hansı profilaktik, müalicəvi dozanın seçiləcəyinin öyrənilməsinə ehtiyac var. Həmçinin D vitamininin çatışmazlığı olan hallarda hamiləliyin aparılması, bu vəziyyətin diaqnostikası, korreksiyası, profilaktikasına dair müvafiq aiqoritmin hasırlanması vacibdir.

## РЕЗЮМЕ

### Известные и неизвестны эффекты витамина D во время беременности

*Е.М. Ахундова*

*Научно-исследовательский Институт  
Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** беременность,  
недостаточность витамина D, преэклампсия,  
внутриутробная задержка развитие плода,  
преждевременные роды

Проблема дефицита витамина D в настоящее время приобретает особое значение, поскольку, по данным многочисленных исследований, гиповитаминоз D имеется почти у 1/2 населения мира. В статье представлены результаты исследований влияния дефицита витамина D на течение беременности и перинатальные исходы, обобщенных в систематических обзорах и метаанализах баз данных PubMed и Scopus. Описаны данные определения и применения оптимальных доз витамина D для профилактики и лечение у беременных по разным рекомендациям.

## SUMMARY

### Known and unknown effects of vitamin D during pregnancy

*E.M. Akhundova*

*Scientific Research Institute of Obstetrics and  
Gynecology, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** pregnancy, vitamin D  
deficiency, preeclampsia, intrauterine growth  
retardation, premature birth

Nowadays, the problem of vitamin D deficiency has a special importance. According to the data received from numerous studies, almost half of the world population suffer from vitamin D deficiency. This article presents the results of research of the vitamin D influence on pregnancy and perinatal outcomes, which had been reviewed and summarized in meta-analyses of PubMed and Scopus databases. The data on the determination and use of optimal doses of vitamin D for prevention and treatment in pregnant women according to different recommendations are described.

## ƏDƏBİYYAT

1. DeLuca, H.F. (1969). 25-Hydroxycholecalciferol, the probable metabolically active form of vitamin D. Isolation, identification, and subcellular location. Am J Clin Nutr 22, 412-424.

2. Haussler, M.R., and Norman, A.W. (1969). Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci U S A* 62, 155–162.
3. Fetahu, I. S., Höbaus, J., and Kállay, E. (2014). Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol* 5, 164.
4. Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88, 491S–499S.
5. DeLuca HF. Обзор общих физиологических особенностей и функций витамина D. *Американский журнал клинического питания* 2004; 80 (6 доп.): 1689S-1696S.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
7. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу/ Под ред. О.М. Лесняк.-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016.-96с.
8. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(6):628-33. doi 10.1097/ MCO.0b013e328331c707.
9. Snijder M.B. van Schoor N.M. Pluijm S.M. et al Vitamin D status in relation to one –year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2980-2985.
10. Anderson P. Vitamin D Supplements Improve Cognition in Patients with MS. *Medscape Medical News from the Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis(ECTRIMS).* October 09, 2015.
11. Yamout B. Vitamin D receptor biochemical and genetic profiling and HLA-class II genotyping among Lebanese with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2016:59-64.
12. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormon and Metabolic Research*, 2010, 42: 754-757. doi:10.1055/s-0030-1262837.
13. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Mendez I, Gonzalez L, Halhali A, Larrea F, Morales A, Diaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008, 6: 3.doi:10.1186/1477-7827-6-3.
14. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, Diaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2007 103 529-532. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.097.
15. Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, Kirwin JJ, Akins RE, Wong M. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Journal of Cell Science*, 1991, 98: 333-342.
16. Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Therapy*, 2000, 7: 1378-1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245
17. Ben-Haroush A., Yogeve Y., Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:103-113. (PubMed)
18. Dror D.K. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:422-426. (Pub-Med) 20. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:524–527(Pub-Med).
19. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. 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] [Google Scholar]
21. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25:678–684. [PubMed] [Google Scholar]
22. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

23. 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. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4. 9]
24. Сибай Б., Деккер Г., Купферминц М., Преэклампсия. *Ланцет* 2005, 365, 785–799.
25. Holick, M. F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 1678S–1688S.
26. Hofmeyr, G. J., Atallah, A. N., Duley, L., Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database Syst. Rev.* 2006, 3, CD001059
27. Шилин Д.Е. Применение кальция в первичной профилактике гестоза (с позиций доказательной медицины) // *Русский медицинский журнал.*-2008.-Т.16, № 25.-С. 1689-1695.
28. Hofmeyr G.J., Atallah A.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006(3). Art. No: CD001059. Doi: 10.1002/14651858. CD 001059.
29. Bakker R., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P., et al Maternal calcium intake during pregnancy and blood pressure in the offspring at age 3 years: a follow-up analysis of the Project Viva cohort.
30. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертогическая болезнь) Причины, механизмы, клиника, лечение- Спб., 2002.
31. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательствах)/ Профессор Д.Е.Шилин.-М., 2011.
32. Michael A. Weber. The evaluation of Combination Therapy in Treating Hypertension (pages 1-4). *The Journal of Clinical Hypertension.*2007 Dec7
33. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. FRACOG and the ACT Study Group.
34. Bodnar, L.M., Catov, J.M., Simhan, H.N., Holick, M.F. et al., Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 3517–3522.
35. Magnu, P., Eskild, A., Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG* 2001, 108, 1116–1119.
36. Ros, H. S., Cnattingius, S., Lipworth, L., Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 1998,147, 1062–1070.
37. MacKay, A. P., Berg, C. J., Atrash, H. K., Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2001, 97, 533–538.
38. Mostello, D., Catlin, T. K., Roman, L., Holcomb, W. L., Jr. et al., Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 187, 425-429.
39. Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M.R. et al., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001, 358, 1500–1503.
40. Zipitis, C. S., Akobeng, A. K., Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2008, 93,512–517.
41. Merlino, L.A., Curtis, J., Mikuls, T. R., Cerhan, J.R. et al., Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 72–77.
42. Mohaghegh Z<sup>1</sup>, Abedi P<sup>2</sup>, Dilgouni T<sup>3</sup>, Namvar F<sup>4</sup>, Ruzafza S The relation of preeclampsia and serum level of 25-hydroxyvitamin D in mothers and their neonates: a case control study in Iran. *Horm Metab Res* 2015;47(4):284-8.
43. Bodnar LM<sup>1</sup>, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92(9):3517-22.
44. Singla R<sup>1</sup>, Gurung P, Aggarwal N, Dutta U, Kochhar R. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(6):1247-51.
45. Achkar M<sup>1</sup>, Dodds L<sup>2</sup>, Giguère Y<sup>3</sup>, Forest JC<sup>3</sup>, Armson BA<sup>4</sup>, Woolcott C<sup>2</sup>, Agellon S<sup>1</sup>, Spencer A<sup>2</sup>, Weiler HA<sup>5</sup> Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):511.e1-7.

46. Asemi Z, Samimi M, Siavashani MA, Mazloomi M, Tabassi Z, Karamali M, et al. Calcium-vitamin D co-supplementation affects metabolic profiles, but not pregnancy outcomes, in healthy pregnant women. *International Journal of Preventive Medicine* 2016;7:49.
47. Naghshineh E, Sheikhaliyani S. Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Advanced Biomedical Research* 2016;5:7.
48. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clinical Endocrinology* 2015;83(4):536-41.
49. Sasan SB, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The effects of vitamin d supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International* 2017;2017:8249264.
50. Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in pre-term infants. *Pediatrics International* 2011; Vol. 53, issue 2:207-10. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(3):906-12.
51. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(3)
52. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *Journal of Nutrition* 2010;140(9):999-1006.
53. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009;63(5):646-52.
54. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008;62(1):68-77.
55. D.J. Dudley, *J. Reprod. Immunol.* 36 (1997) 93–109.
56. R. Romero, J. Espinoza, L.F. Goncalves, J.P. Kusanovic, L. Friel, S. Hassan, *Semin. Reprod. Med.* 25 (2007) 21–39.
57. R. Romero, J. Espinoza, L.F. Goncalves, J.P. Kusanovic, L.A. Friel, J.K. Nien, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 11 (2006) 317-326.
58. R. Romero, O. Erez, J. Espinoza, *J. Soc. Gynecol. Investig.* 12 (2005) 463–46.
59. M.G. Gravett, M.J. Novy, R.G. Rosenfeld, A.P. Reddy, T. Jacob, M. Turner, A. McCormack, J.A. Lapidus, J. Hitti, D.A. Eschenbach, C.T. Roberts Jr., S.R. Nagalla, *Jama* 292 (2004) 462-469.
60. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section Anne Merewood, Supriya D. Mehta, Tai C. Chen, Howard Bauchner, and Michael F. Holick.