

# Информационное письмо Российского общества акушеров-гинекологов

В.Н. Серов

Российское общество акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Данное информационное письмо посвящено новым тенденциям в поддержке оптимального нутриентного статуса в преконцепционный период, во время беременности как залог рождения здорового малыша, а также в период лактации для обеспечения полноценного грудного вскармливания младенца и нормального развития ребенка на первом году жизни.

Данные фундаментальных и клинических исследований указывают на необходимость использования витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для эффективной первичной профилактики любых пороков развития плода. Это регламентируется такими нормативными документами, как Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, приказ Минздрава России от 14.09.2006 № 662 «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности», приказ Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания», ГОСТ 58040—2017 «Комплексы витаминно-минеральные» (приказ Росстандарта от 26.12.2017 № 2094-ст). Современные исследования свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных женщин во всех регионах Российской Федерации. Наиболее распространен среди беременных дефицит витаминов группы В (от 20 до 100% обследованных), аскорбиновой кислоты (от 13 до 64%), фолиевой кислоты (70%) и каротиноидов (от 25 до 94%). У подавляющего большинства обследованных (70—80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т.е. полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности (рис. 1) [1—8]. Тревожным остается тот факт, что нехватка витаминов обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний период. Последнее свидетельствует о формировании у большинства населения России крайне неблагоприятного круглогодичного («постоянного») типа гиповитаминоза.

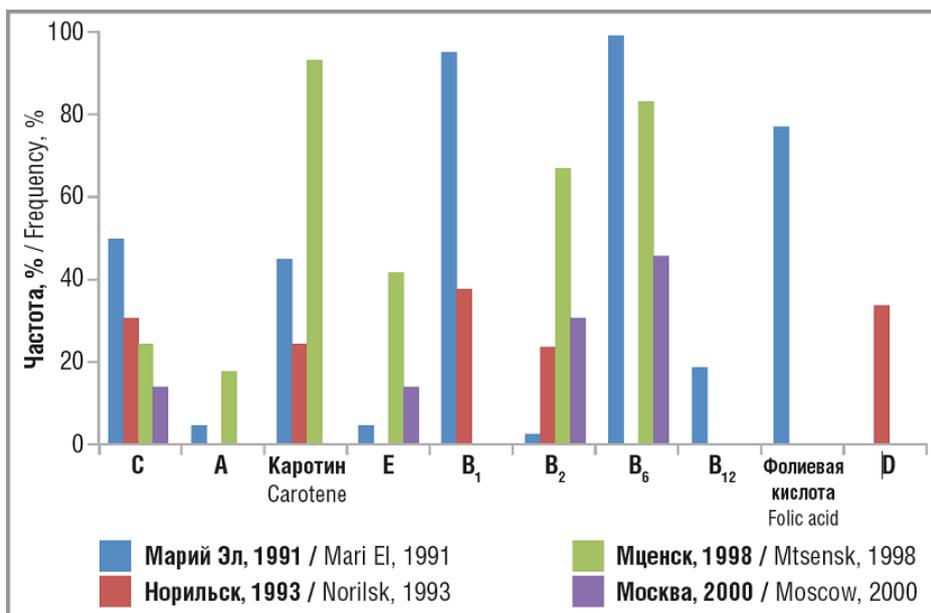


Рис. 1. Частота выявления недостаточности витаминов в зимне-весенний период у беременных женщин в различных регионах России.

Fig. 1. Frequency of detection of vitamin deficiency in winterspring period in pregnant women in different regions of Russia.

Дефицит витаминов ассоциирован с риском врожденных пороков развития, при этом, по данным С.В. Нагорневой и соавт. (2017), за период с 2013 по 2017 г. наметилась тенденция к увеличению числа пороков развития, обнаруживаемых в I триместре (табл. 1). За исследуемый период значительно выросла частота выявления в I триместре таких пороков, как хейлогнатопалатосхизис, полидактилия, редукционные пороки конечностей [9].

**Таблица 1.** Структура и количество выявленных врожденных пороков развития плодов в скрининговой группе за 2013–2017 гг.  
**Table 1.** Structure and number of identified congenital malformations of fetuses in the screening group for 2013–2017

Показатель / Parameter	Год / Year				
	2013	2014	2015	2016	2017
Количество обследованных беременных Number of examined pregnant women	2551	2608	2350	2435	2500
Врожденные пороки развития плода (здесь и далее – n; %) Congenital malformations (hereinafter – n; %)	37; 1,45%	33; 1,27%	26; 1,10%	28; 1,15%	48; 1,91%
Пороки сердечно-сосудистой системы Defects of the cardiovascular system	6; 16%	4; 12%	2; 7,5%	3; 10,5%	6; 12,5%
Пороки центральной нервной системы Defects of the central nervous system	7; 19%	11; 33%	7; 27%	2; 7%	14; 29%
Пороки мочеполовой системы Defects of the genitourinary system	10; 27%	2; 6%	5; 19%	4; 14%	4; 8%
Пороки желудочно-кишечного тракта Defects of the gastrointestinal tract	1; 2,5%	—	2; 7,5%	—	3; 6%
Скелетные дисплазии Skeletal dysplasias	5; 13,5%	2; 6%	4; 15%	6; 21%	6; 12,5%
Образования брюшной полости Abdominal masses	—	—	4; 15%	8; 28%	3; 6%
Другие врожденные пороки развития Other congenital malformations	4; 11%	11; 33%	1; 4%	5; 16,5%	8; 16%
Множественные пороки развития Multiple malformations	4; 11%	3; 9%	2; 7,5%	1; 3,5%	4; 8%

В связи с высокой распространенностью гиповитаминозов и недостатка минералов в российской популяции для обеспечения потребности организма матери и плода в микронутриентах необходимо назначение оптимальных по своему составу ВМК.

Результаты крупномасштабных интервенционных исследований ВМК показали, что сочетание адекватной дозы фолиевой кислоты (800 мкг в одной таблетке), витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, витамина А и цинка повышает эффективность профилактики многих видов врожденных пороков развития (ВНР) (до 90%) по сравнению с монопрепаратами фолиевой кислоты (70%) [10, 11].

Авторы Кокрейновского обзора 2015 г., который включил данные 17 контролируемых исследований с участием более 137 тыс. женщин, отметили высокую эффективность применения ВМК, содержащих фолиевую кислоту и железо, при приеме во время беременности: снижение рисков рождения ребенка с дефицитом веса на 12%, гипотрофии новорожденного на 10%, мертворождения на 9% [12].

ВМК показаны как здоровым беременным женщинам, так и женщинам с отягощенным анамнезом для профилактики осложнений. Назначение ВМК в прегравидарный период и во время беременности необходимо для восполнения дефицита микронутриентов, который может сказаться на здоровье женщины, ее будущего ребенка и даже последующих поколений, поскольку микронутриенты оказывают ключевое воздействие на генетические процессы, деление клеток, развитие органов и тканей. Следует принимать во внимание также и то, что

витамины и минералы участвуют в метаболических процессах совместно, обеспечивая синергичное действие. Так, например, в фолатном обмене помимо фолиевой кислоты участвуют витамины В2, В6, В12, никотиновая кислота [13].

Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме, что оказывает выраженное токсическое, атерогенное и тромбофилическое действие и тем самым обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов [14—16]:

- осложнения беременности (плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия);
- дефекты развития плода (незаращение нервной трубки, анэнцефалии, деформации лицевого скелета);
- антенатальная гибель плода;
- эктопия хрусталика;
- остеопороз;
- канцерогенез (колоректальная аденома, рак молочной железы и яичника);
- усиление побочных эффектов при химиотерапии;
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, атеротромбоз).

Недостаток железа — самый распространенный из дефицитов микронутриентов у беременных — ведет к развитию железодефицитной анемии (ЖДА) и нарушениям в развитии плода (низкий вес). Около 81% женщин в I триместре беременности имеют железодефицитное состояние, использование ВМК с железом обеспечит достаточный за-

пас железа и в дальнейшем профилактику развития железодефицитной анемии. В I триместре достаточная доза железа в составе ВМК — 14 мг, в II и III триместрах, когда потребность значительно увеличивается, — 30—60 мг/сут.

Распространенность ЖДА в мире составляет 42% [17], в России — 40% [18].

Российское общество акушеров-гинекологов рекомендует прием 60 мг железа в составе ВМК для профилактики железодефицитных состояний всем беременным [13]. Компенсация железодефицита с помощью ВМК длится достаточно долго.

Поэтому профилактический прием железосодержащих препаратов целесообразно начинать за несколько недель до планируемого зачатия. Доказано, что применение железа в составе ВМК ассоциировано со снижением риска железодефицитной анемии беременных на 70% [19].

Недостаток йода во время беременности является фактором риска развития кретинизма у ребенка и зоба у роженицы. Большинство женщин репродуктивного

возраста в РФ проживают в йододефицитных регионах, и компенсация дефицита йода — обязательное условие нормальных родов. Потребление беременными 200 мкг/сут йода дополнительно к рациону питания нормализует уровень йода в организме и ликвидирует опасность йододефицита как для матери, так и для плода [20, 21].

Современное многообразие ВМК затрудняет выбор препарата. Среди наиболее сбалансированных и адаптированных комплексов можно выделить Элевит®. Препараты бренда Элевит® присутствуют на рынке с 1984 г., применяются в 30 странах мира. Их активные ингредиенты являются эссенциальными нутриентами, необходимыми для ежедневного потребления. Дозы витаминов находятся в пределах безопасных ежедневных доз для беременных и кормящих женщин. Элевит® Пронаталь — единственный из представленных на российском рынке препаратов располагает данными крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, доказавшего его способность снижать частоту возникновения пороков развития.

На этапе планирования беременности и в I триместре беременности (до 13 нед.) для правильного формирования органов и систем ребенка, профилактики железодефицитного состояния женщине рекомендовано применение комплекса Элевит® Планирование и I триместр, который имеет в составе 400 мкг фолатов в виде чистого метафолина, йод, железо и витамин D. Метафолин — синтетическое производное, кальциевая соль 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. Метафолин имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относятся: высокая биологическая активность, обусловленная включением в фолатный обмен без предшествующих метаболических превращений, и эффективная реализация фолатного обмена даже при генетически обусловленных его нарушениях, в частности при неблагоприятных вариантах полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Метафолин обладает оптимальной биодоступностью и обуславливает значительно более высокий уровень содержания фолатов в эритроцитах крови [22]. Метафолин в составе Элевит® Планирование и I триместр, способствует снижению уровня гомоцистеина, за счет чего восстанавливает чувствительность рецепторов к инсулину и функцию инсулиновых рецепторов [23]. Это подтверждают данные метаанализа 29 рандомизированных контролируемых исследований с участием 22 250 человек, у которых оценивали влияние фолата отдельно или в сочетании с другими витаминами группы B на уровень глюкозы, инсулина, гомеостаза. Показано, что фолаты способствуют снижению инсулинорезистентности и улучшают показатели обмена глюкозы [24]. Акушеру-гинекологу необходимо помнить, что фолаты в составе ВМК предпочтительней в виде чистого метафолина, т. к. 400 мкг метафолина усваивается на 100%, в отличие от комбинации 200 мкг ФК+ 200 мкг метафолина, которая не всегда может обеспечить полное усвоение фолатов (68% при гомозиготном полиморфизме гена

МТГФР, 83% при гетерозиготном полиморфизме гена МТГФР) [25]. Элевит® Планирование и I триместр способствует поддержанию оптимального уровня витамина D во время беременности, показано, что при адекватном D-витаминном статусе на 15% повышается успех имплантации эмбриона [26], снижается риск прерывания беременности.

В период II—III триместров беременности (с 13 нед. беременности и до родов) Элевит® Пронаталь можно рассматривать как универсальный препарат, который показан на всех этапах — от планирования беременности до окончания лактации, в т.ч. у женщин с осложненным анамнезом. Высокая эффективность Элевит® Пронаталь у планирующих беременность и беременных женщин в отношении предупреждения врожденных пороков развития плода имеет наивысший уровень доказательности, установленный в клинических исследованиях. Систематические метаанализы показали, что преконцепционный прием фолатсодержащих мультивитаминов значительно снижает частоту встречаемости патологии беременности, в т.ч. синдрома задержки развития и/или гипотрофии плода [27]. Железо, входящее в состав препарата Элевит® Пронаталь, обеспечивает профилактику ЖДА наилучшим образом, т.к. используемые в препарате форма (фумарат железа) и доза (60 мг) соответствуют рекомендациям ВОЗ по предупреждению железодефицитной анемии у беременных. Препараты на основе фумарата железа более стабильны, не имеют характерного «железного» привкуса,

не связываются с белками в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, растворяются непосредственно в желудке, имеют высокую биодоступность.

Благодаря наличию в составе витамина D Элевит® Пронаталь способствует полноценному развитию ребенка, т.к. известно, что недостаток витамина D в организме беременной приводит к неонатальной гипокальциемии, врожденному рахиту, врожденной катаракте, дефектам нервной трубки, макросомии плода и ожирению у детей [13, 28]. Метаанализ 20 клинических исследований (n=9209) подтвердил, что у беременных с дефицитом витамина D ( $25(\text{OH})\text{D} < 30$  нг/мл) риск гестационного диабета в 1,5 раза выше (отношение шансов 1,53, 95% доверительный интервал 1,33—1,75) [29].

В послеродовом периоде для восполнения необходимого количества питательных элементов и витаминов кормящей женщине рекомендовано применение комплекса Элевит® Кормление — нового ВМК, специально разработанного для периода грудного вскармливания. Формула с витаминами и минералами для поддержки матери и ребенка в период грудного вскармливания усилена йодом, железом, полиненасыщенной жирной кислотой омега-3. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) рекомендует кормящим женщинам принимать по 100—200 мг пищевой формы докозагексаеновой кислоты [13].

Таким образом, применение сбалансированных ВМК, к которым относятся Элевит® Планирование и I триместр, Элевит® Пронаталь, Элевит® Кормление, не только способствует формированию здорового плода, минимизирует риски осложнений беременности, эпигенетического импринтинга на будущие поколения, но и продолжает поддерживать ребенка после рождения, способствуя нормальному развитию головного мозга и зрения малыша. А это — залог здорового генофонда нации.

## Литература

1. Буданов П.В. Современные проблемы клинической нутрициологии в акушерстве. Трудный пациент. 2008;6(8):32—37.
2. Громова О.А. Нужны ли беременным витамины? Status Praesens. 2011;3(6):38—44.
3. Драгун И.Е., Михайлова О.И. Обоснование применения витаминно-минеральных комплексов у беременных. РМЖ. 2008;16(19):1262—1264.
4. Коденцева В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. Гинекология. 2002;4:7—12.
5. Серов В.Н., Баранов И.И. Применение витаминных комплексов при беременности и лактации. РМЖ. Человек и лекарство. 2005;13(7):476—477.
6. Серов В.Н., Жаров Е.В. Рациональная витаминотерапия и профилактика микроэлементоза у беременных и родильниц. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006;4:13—16.
7. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Амбросов И.В. и др. Обеспечение эластичности и физиологической прочности кожи при дефиците микроэлементов и витаминов при беременности и лактации. Охрана материнства и детства. 2008;2(12):7—15.
8. Ших Е.В. Витаминно-минеральная недостаточность. РМЖ. 2004;12:11—14.
9. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В., Художева А.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013—2017). Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(3):44—48.
10. Czeizel A.E. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? Int. J. Med. Sci. 2004;1(1):50—61. DOI: 10.7150/ijms.1.50.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология. 2017;8:10—20.
12. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2015;1(11):CD004905. DOI: 10.1002/14651858.
13. Абашова Е.И. Поддержание микронутриентного статуса во время беременности: клинический случай. Женская консультация. 2018;1:4—5.
14. Гродницкая Е.Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложнений беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(4):20—24.
15. Goh Y.I., Bollano E., Einarnson T.R., Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2006;28(8):680—689. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7.
16. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women. Ginekol Pol. 2013;84(5):377—384.
17. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;12(12):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.
18. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность. РМЖ. 2012;20(17):862—866.
19. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;22(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.

20. Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C. et al. Council on Environmental Health. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics*. 2014;133(6):1163—1166. DOI: 10.1542/peds.2014-0900.
21. Reynolds A.N., Skeaff S.A. Maternal adherence with recommendations for folic acid and iodine supplements: A cross-sectional survey. *Aust. N.Z.J. Obstet Gynaecol*. 2014;133(6):1163—1166. DOI: 10.1111/ajo.12719.
22. Ших Е.В., Махова А.А. Вопросы выбора формы фолата для коррекции фолатного статуса. *Трудный пациент*. 2013;11(8—9):26-31. DOI: 10.18565/aig.2018.8.33-40.
23. Jinchao Li Charlene E. Goh, Ryan T. Association between Serum Folate and Insulin Resistance among U.S. Nondiabetic Adults *Scientific Reports* 2017.
24. Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., Ross A.B., Eriksen J.N. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;108:1—14.
25. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты. *Медицинский алфавит*. 2016;17(2):13—19.
26. Ozkan S., Jindal S., Greenseed K. et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009;94(4):1314—1319.
27. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Еще раз о проблеме фолатной недостаточности. *Медицинский совет*. 2014;9:80—83.
28. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
29. Zhang M.X., Pan G.T., Guo J.F. et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2015;7(10):8366—8375. DOI: 10.3390/nu7105398.

## References

1. Budanov P.V. Modern Problems of Clinical Nutrition in Obstetrics. *Difficult patient*. 2008;6(8):32—37 (in Russ.).
2. Gromova O.A. Do vitamins need pregnant? *Status Praesens*. 2011;3(6):38—44 (in Russ.).
3. Dragun I.E., Mikhailova O.I. Substantiation of vitamin-mineral complexes in pregnant women. *RMJ*. 2008;16(19):1262—1264 (in Russ.).
4. Kodentseva V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in the diet of pregnant women. *Gynecology*. 2002;4:7—12 (in Russ.).
5. Serov V.N., Baranov I.I. The use of vitamin complexes during pregnancy and lactation. *RMJ. Man and medicine*. 2005;13(7):476—477 (in Russ.).
6. Serov V.N., Zharov E.V. Rational vitamin therapy and prevention of microelementosis in pregnant women and puerperas. *Journal of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists*. 2006;4:13—16 (in Russ.).
7. Serov V.N., Shapovalenko S.A., Ambrosov I.V. and others. Ensuring the elasticity and physiological strength of the skin with a deficiency of microelements and vitamins in pregnancy and lactation. *Protection of motherhood and childhood*. 2008;2(12):7—15 (in Russ.).
8. Shikh E.V. Vitamin-mineral insufficiency. *RMJ*. 2004;12:11—14 (in Russ.).
9. Nagornev S.V., Prokhorov V.S., Shelayeva E.V., Khudoukova A.M. Analysis of the frequency of detection of congenital malformations in fetuses over the last 5 years (2013—2017). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):44—48 (in Russ.).
10. Czeizel A.E. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int. J. Med. Sci*. 2004;1(1):50—61. DOI: 10.7150/ijms.1.50.
11. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K. Vitamins and trace elements in the prevention of small malformations. *Obstetrics and gynecology*. 2017;8;10—20 (in Russ.).
12. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015;1(11):CD004905. DOI: 10.1002/14651858.

13. Abashova E.I. Maintenance of micronutrient status during pregnancy: a clinical case. *Women's consultation*. 2018;1:4—5 (in Russ.).
14. Grodnitskaya E.E. The role of disturbances in folate and homocysteine metabolism in the development of complications of pregnancy. *The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2010;10(4):20—24 (in Russ.).
15. Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R., Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006;28(8):680—689. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7.
16. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women. *Ginekol Pol.* 2013;84(5):377—384.
17. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;12(12):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.
18. Protopopova T.A. Iron deficiency anemia and pregnancy. *RMJ.* 2012;20(17):862—866 (in Russ.).
19. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;22(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
20. Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C. et al. Council on Environmental Health. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics*. 2014;133(6):1163—1166. DOI: 10.1542/peds.2014-0900.
21. Reynolds A.N., Skeaff S.A. Maternal adherence with recommendations for folic acid and iodine supplements: A cross-sectional survey. *Aust. N.Z.J. Obstet Gynaecol.* 2014;133(6):1163—1166. DOI: 10.1111/ajo.12719.
22. Shikh E.V., Makhova A.A. Benefits of folate status correction using metafolincontained vitamin-mineral complex. *Trudnyj pacient*. 2013;11(8—9):26-31. DOI: 10.18565/aig.2018.8.33-40 (in Russ.).
23. Jinchao Li Charlene E. Goh, Ryan T. Association between Serum Folate and Insulin Resistance among U.S. Nondiabetic Adults *Scientific Reports* 2017.
24. Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., Ross A.B., Eriksen J.N. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;108:1—14.
25. Donnikov A.E. Multivitamin preparations for pregravid preparation: optimal folic acid content. *Medicinskij alfavit*. 2016;17(2):13—19 (in Russ.).
26. Ozkan S., Jindal S., Greenseed K. et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;94(4):1314—1319.
27. Fofanova I.Yu., Prilepskaya V.N. Once again on the problem of folate insufficiency. *Medical advice*. 2014;9:80—83 (in Russ.).
28. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. Moscow: GEOTARMedia; 2017 (in Russ.).
29. Zhang M.X., Pan G.T., Guo J.F. et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2015;7(10):8366—8375. DOI: 10.3390/nu7105398.