



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MATERNAL YÜKSEK GLİKOZ DİYETİNİN YAVRULARDA DİYABETOGENİK ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. ŞENAY TOPSAKAL

DR. HALİS ÖZKAN

DENİZLİ-2018



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MATERNAL YÜKSEK GLİKOZ DİYETİNİN YAVRULARDA DİYABETOGENİK ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. ŞENAY TOPSAKAL

DR. HALİS ÖZKAN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin  
21.08.2017 tarih ve 2017TIPF017 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2018

Yrd. Doc. Dr. Şenay TOPSAKAL danışmanlığında Dr. Halis ÖZKAN tarafından yapılan "Maternal Yüksek Glikoz Diyetinin Yavrularda Diyabetogenik Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışması 15/03/2018 Tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Yrd. Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL

ÜYE: Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL


ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇELİK

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.**

.../.../...

Prof. Dr. Semir Melahat FENKİ  
Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı



## **TEŞEKKÜR**

Tez çalışmamın oluşmasında ve yşrştşlmesinde her tşrlş desteği gşsteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL ve uzmanlık eğitim sşrecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma teőekkřr ederim.

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tşm çalışanlarına teőekkřr ederim.

Herzaman anlayış ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşime sonsuz teőekkřrlerimi sunarım.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA</b>
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Etiyolojik Sınıflandırması.....	3
2.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1.3. Gestasyonel Diyabet.....	5
2.1.2. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	5
2.1.2.3. Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları.....	6
2.2 GEBELİK VE DİYABET.....	7
2.2.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması.....	7
2.2.2. Pregestasyonel veya Gestasyonel Diyabetin Anne ve Fetusta Neden Olduğu Sorunlar.....	8
2.2.3. Gestasyonel Diyabetin Fetal Metabolizma Üzerine Etkileri .....	8
2.2.4. Gestasyonel Diyabet Taraması ve Tanısı.....	9
2.2.4.1. İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı .....	10
2.2.4.2. Tek aşamalı tanı yaklaşımı .....	10
2.2.5. GDM tanı kriterleri.....	11
2.2.6. Gebelik sonrası izlem.....	11
2.2.7. Gestasyonel Diyabet Takibi.....	12
2.2.7.1. Günlük glukoz takibi.....	12
2.2.7.2.Hemaglobin A1c.....	13
2.2.7.3.Glisemik Hedefler.....	13
2.2.8.Gestasyonel Diyabette Tedavi.....	13

2.2.8.1. Diyet.....	13
2.2.8.2. Egzersiz.....	14
2.2.8.3. İnsülin.....	14
2.3. YÜKSEK ŞEKERLİ DİYET, PREDİYABET GEBELİK.....	14
2.3.1.Glikoz, fruktoz ve sukroz.....	14
2.3.2. Prediyabet ve Gebelik.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. İmmunohistokimyasal inceleme.....	18
3.2. Kan insulin ve glikoz düzeylerinin incelenmesi.....	19
3.3. İstatistiksel analiz.....	19
4.BULGULAR.....	20
4.1. Klinik Bulgular.....	20
4.2. Nekropsi Bulguları.....	22
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	22
4.4.İmmunohistokimyasal Bulgular.....	23
4.4.1. İnsülin İmmunohistokimya Bulguları.....	23
4.4.2. Glukagon İmmunohistokimya Bulguları.....	24
4.4.3. İnsülin Reseptör İmmunohistokimya Bulguları.....	25
5.TARTIŞMA.....	27
6.SONUÇ.....	32
7.KAYNAKLAR.....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A1C</b>	Glukozillenmiş hemoglobin A1c
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADA</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>APG</b>	Açlık plazma glukozu
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>DKA</b>	Diyabetik ketoasidoz
<b>DM</b>	Diyabetes mellitus
<b>EASD</b>	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
<b>ELİZA</b>	Enzim ilintili immün test
<b>GDM</b>	Gestasyonel diabetes mellitus
<b>HAPO</b>	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study
<b>HCT</b>	Hemotokrit
<b>HPL</b>	Human plasental laktojen
<b>IADPSG</b>	International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group
<b>IDF</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IFG</b>	Bozulmuş açlık glukozu
<b>IGT</b>	Bozulmuş glukoz toleransı
<b>LADA</b>	Latent autoimmune diabetes of adult
<b>MODY</b>	Maturity onset diyabetes of young
<b>MSS</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>OGTT</b>	Oral glukoz tolerans testi
<b>PBS</b>	Fosfat buffer tampon solusyonu
<b>SVH</b>	Serebrovasküler hastalık
<b>TEMĐ</b>	Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar DİZİNİ

<b>TABLO 1</b>	Diabetes Mellitus ve glukoz metobolizması bozukluklarında tanı kriterleri TEMD 2017	<b>2</b>
<b>TABLO 2</b>	Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması TEMD 2017	<b>3</b>
<b>TABLO 3</b>	Tip 1 DM ve Tip 2 DM' nin genel özelliklerinin karşılaştırılması	<b>4</b>
<b>TABLO 4</b>	Diabetes mellitusun komplikasyonları	<b>5</b>
<b>TABLO 5</b>	Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları	<b>6</b>
<b>TABLO 6</b>	GDM tanı kriterleri TEMD 2017 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu	<b>11</b>
<b>TABLO 7</b>	GDM de glisemik hedefler TEMD 2017	<b>13</b>
<b>TABLO 8</b>	Anne ratların rat başına çalışma süresince günlük ortalama su tüketimi (ml)	<b>20</b>
<b>TABLO 9</b>	Çalışma sonunda anne ve yavru ratların canlı ağırlıklarının istatistik analiz sonuçları	<b>21</b>
<b>TABLO 10</b>	Ratların serum glukoz düzeylerinin istatistik analiz sonuçları	<b>21</b>
<b>TABLO 11</b>	Ratların serum insülin düzeylerinin istatistik analiz sonuçları	<b>22</b>



## ÖZET

### **Maternal Yüksek Glikoz Diyetinin Yavrularda Diyabetogenik Etkilerinin İncelenmesi**

**Dr. Halis ÖZKAN**

Tip2 Diyabet, gestasyonel diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar tüm dünyada büyük bir hızla artmaktadır. Bu ciddi artışta yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme alışkanlıkları suçlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı gebelik ve emzirme döneminde yüksek miktarda sukroza maruz bırakılmış ratlar ve yavrularındaki etkileri incelemektir.

4 gruba ayrılan anne ratların diyetine gebelik süresince ve yavrular 1 aylık olana kadar Grup 1 e normal içme suyu; Grup 2 ye %10 şeker ilave edilmiş su; Grup 3 e %20 şeker ilave edilmiş su ve Grup 4 e %30 şeker ilave edilmiş su eklendi, grup başına 7 anne ve bunların 2'şer yavrusu olmak üzere toplam 84 rat çalışmaya alındı. Çalışma süresince hayvanların ağırlıkları ve günlük sıvı tüketimleri kaydedildi. Çalışma sonunda ratların kan, idrar ve pankreas dokularındaki değişimler incelendi.

Normal su verilen grup ile %10 su verilen grupta su tüketiminin normal olduğu gözlenirken %20 ve %30 şekerli su ilave edilen gruplarda su tüketiminin diğer gruplara göre azaldığı dikkati çekti. Şeker ilave edilen gruplardaki yavruların kontrol grubuna göre daha fazla ağırlık artışı sağladıkları gözlemlendi. Şeker ilavesi yapılan gruplardaki anne ve yavru ratların serum glikoz değerleri diyabetik sınırlarda çıkmasa da kontrol grubundaki ratların kan değerleriyle karşılaştırıldığında yüksek değerlerde oldukları ve gruplar arasındaki farkın istatistik olarak önemli olduğu saptandı. İnsülin değerlerinde de benzer şekilde şeker ilavesi ile artan düzeyde bir artış saptandı. Annelerde immunohistokimyasal incelemelerde, şeker ilave edilen gruplarda insülin ve insülin reseptörlerinin bazı adacıklarda belirgin şekilde azaldığı dikkati çekti. Glukagon immunoreaksiyonunun incelenmesinde de şeker ilave edilen gruplardaki ratlarda

glukagon sentezleyen hücrelerde sayıca azalma dikkati çekti. Benzer bulgulara ve daha şiddetli şekilde yavrularda da rastlandı.

Bu çalışmada, sağlıklı gebelerde yüksek miktarda günlük şeker alımının anne ve yavru üzerine olumsuz etkilerde bulunacağı deneysel olarak gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabet, Sukroz, Gebelik, İnsulin, Pankreas

## SUMMARY

### Investigation of Diabetic Effects of Maternal High Glucose Diet on Rats

Dr. Halis ÖZKAN

#### ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 Diabetes, gestational diabetes and diabetic complications are increasing rapidly all over the world. In this serious increase, lifestyle changes and eating habits are being blamed. The aim of this study is to examine the effects of high dose sucrose exposed rats and pups during pregnancy and lactation.

**Materials and Methods:** The mother rats were divided into 4 groups; during pregnancy and until the offspring were 1 month old, Group 1 normal drinking water; Group 2, 10% sugar added water; Group 3, 20% sugar added water and Group 4, 30% sugar added water were added. A total of 84 rats (7 mothers and 2 young babies) were included in the study. During the study, animals' weights and daily fluid consumption were recorded. At the end of the study, changes in blood, urine and pancreas tissues of rats were examined.

**Findings:** Water consumption was found to be normal in the normal water group and 10% water group. It was observed that water consumption decreased in the groups with 20% and 30% sugar water compared to the other groups. It was observed that the pups in the groups supplemented with sugar had more weight gain than the control group. Although serum glucose values of mothers and young rats in groups that were added with sugar did not reach the diabetic limits, it was found that the sugar added rats compared to control group had higher blood values and that the difference between the groups was statistically significant. Insulin levels were also similarly increased by an increase in sugar. Immunohistochemical studies on the mothers showed that insulin and insulin receptors significantly decreased in some islets in the groups supplemented with sugar. In the study of glucagon immunoreactivity, the number of glucagon-

expressing cells decreased in the rats in groups supplemented with sugar. Similar findings and more severe cases were seen in the offspring.

**Conclusion:** In this study, it has been experimentally demonstrated that high daily intake of sugar in healthy pregnancies will have adverse effects on mother and offspring.

**Key words:** Diabetes, Sucrose, Pregnancy, Insulin, Pancreas



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), beta hücrelerinden salınan insülinin eksikliği, yokluğu ya da periferik dokuda insüline direnç nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır(1).

Gebelikle birlikte diyabet; fetal, neonatal ve uzun dönem komplikasyonlara neden olan önemli bir tablodur. Annedeki diyabet; gebelik öncesi tanı konmuş (% 1,8) ya da gebelik sırasında tanı konan Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) (% 7,5) olarak karşımıza çıkar. Fetustaki etkilenme GDM' li annelerde glukoz intoleransının başlangıç ve seyriyle, pregestasyonel DM' li annelerde de diyabetin kontrolüyle orantılıdır(2). Gebelikte plasenta yoluyla anne ile fetüs arasında besin maddelerinin paylaşılması söz konusudur. Bu nedenle maternal sistem fetal plazma kompozisyonundaki değişiklikler doğrudan fetüsün plazma kompozisyonunu ve böylece fetal organların gelişimini etkilemektedir. Fetal yaşam süresince gelişen değişiklikler yavru gelişimini ve postnatal hayatı da etkileyebilmektedir. Maternal diyabet gibi hiperglisemiye sebep olan durumlar doğrudan fetüsü etkilediği için yavru da bazı adaptasyonların gelişimine sebep olmaktadır. Bunun sonucunda diabetes mellitus, artmış vücut kitle indeksi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik komplikasyonların sıklığı artmaktadır(3).

Gebelik diyabeti günümüzde sık karşılaşılan problemlerden biridir. Bu durum anneyi etkilediği gibi fetüste de problemlere sebep olmaktadır. Gebelik diyabetinin fetus üzerine olumsuz etkileri bilinmekle birlikte gebelerde yüksek glikoz içerikli diyetin yavrular üzerine etkisi konusunda bilgiler sınırlıdır. Bu projede gebelikleri süresince sakkaroz ilave edilmiş su verilen ratların yavrularındaki değişiklikler incelenecektir. Bu projenin amacı gebelik ve emzirme dönemleri süresince değişen oranlarda sakkaroz ilave edilmiş su ile beslenen ratların yavrularında diyabet riskinde bir artış olup olmadığının araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİYABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), beta hücrelerinden salınan insülinin eksikliği, yokluğu ya da periferik dokuda insüline direnç nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabet dünya çapında yaygın ve epidemik hale gelmiş, 2007 yılında 246 milyon insanın diyabetli olduğu tahmin edilirken bu sayının 2025 de 300 milyon civarında olacağı düşünülmektedir(4).

Dünyadaki diyabet çalışma gruplarının ortak olarak kabul ettiği tanı kriterleri tablo 1. de görülmektedir(2). Buna göre aşikar diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. 2013 yılında Türkiye Endokrin Metabolizma Derneğinin (TEMĐ) Diabetes Mellitus ve komplikasyonları tanı, tedavi ve izlem kılavuzuna göre çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine anlamlı ise diyabet tanısı konulmalıdır(5)

**Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri**

	<b>Aşikar DM</b>	<b>İzole IFG</b>	<b>İzole IGT</b>	<b>IFG+IGT</b>	<b>DM Riski Yüksek</b>
<b>APG (≥8 st açlıkta)</b>	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
<b>OGTT 2.stPG (75 g glukoz)</b>	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dl + Diyabet semptomlar	-	-	-	-
<b>A1C</b>	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

**APG:**Açlık plazma glukozu

**IFG:**Bozulmuş açlık glukozu

**2.st PG:**2.saat plazma glukozu

**IGT:**Bozulmuş glukoz toleransı

**OGTT:**Oral glukoz tolerans testi

**A1C:**Glukozillenmiş hemoglobin A1c

Açlık plazma glukozu (APG) yüksek ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar diyabet ve prediyabet için risk taşıyan hastalardır. Sınırdaki Diyabet ya da Latent Diyabet diye anılan IGT (Bozulmuş glukoz toleransı) ve IFG (Bozulmuş

açlık glukozu), artık Prediyabet olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Kombine IFG + IGT durumunda ise; hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder(5).

### 2.1.1. Etyolojik Sınıflandırması

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

**Tablo 2. Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması**

<b>1. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta hücre yıkımı vardır) A.İmmün aracılıklı B.İdiyopatik
<b>2. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
<b>3. Gestasyonel diabetes mellitus</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet
<b>4. Diğer spesifik diyabet tipleri</b> A.Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (MODY) B.İnsülinin etkisindeki genetik defektler C.Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları D.Endokrinopatiler E.İlaç ve kimyasal ajanlar F.İmmün aracılıklı nadir diyabet formları G.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar H.Enfeksiyonlar

#### 2.1.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

İnsulin mutlak eksiktir. Hastaların %90'ında otoimmün kökenli (Tip 1A), %10 unda otoimmünite olmayan(Tip 1B) beta hücre yıkımı vardır. Hastaların yaklaşık % 90' ında islet hücrelerine, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşmuş otoantikolar tespit edilmiştir. Hastalık insülinin dışardan yerine konulması ile tedavi edilir(6-8).

Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilmekle beraber, genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri



yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Tip 1 DM hastaları diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındır(9).

#### 2.1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsülin direnci Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. İnsülin sekresyonunda azalma sonucu pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir(9). DM ve tip 2 DM' un bazı özellikleri karşılaştırılmıştır. (Tablo 3) (10)

**Tablo 3. Tip 1 DM ve Tip 2 DM' nin genel özelliklerinin karşılaştırılması**

Özellik	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Başlangıç yaşı	Genellikle < 40	>40
Habitus	Normal-zayıf	Obez
Plazma insülini	Düşük-yok	Normal-yüksek
Akut Komplikasyon	Ketoasidoz	Hiperosmolar koma
İnsülin tedavisi	Yanıt verir	Yanıt verir/ cevapsız
Sülfonüre tedavisi	Cevapsız	Yanıt verir

### 2.1.1.3. Gestasyonel Diyabet

Gebelikte başlayan veya ilk defa gebelikte tanı alan anormal glukoz toleransı olarak bilinmektedir. Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel diyabet olarak isimlendirilir(10).

Plasenta ile annenin aldığı gıdalar doğrudan fetüse aktarılmaktadır. Dolayısı ile fetüs gelişimi ile anne beslenmesi arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Hiperglisemi ve buna sebep olan hastalıklar doğrudan fetüsü etkilediği için yavruda bazı adaptasyonların gelişimine sebep olmaktadır. Böylece sık karşılaşılan aşırı kilolu bebek doğumları, doğumsal anomaliler ile çeşitli uzun veya kısa dönem komplikasyonları ile özellikle beyinde zararlı etkiler gibi durumlar şekillenebilmektedir(3).

### 2.1.2. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabete bağlı akut veya kronik bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kronik komplikasyonlar ciddi mortalite ve morbidite artışına neden olur. Özellikle 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan hastalarda tüm damar yapılarında bozukluklar meydana gelebilir. Değişiklikler hem kapiller ve arteriollerini oluşturan vasküler hücreleri, hem de bunların bazal membranlarını tutar. Bu hastalarda retina ,renal glomerüller ve büyük sinirleri besleyen kapiller damarlarda meydana gelen patoloji klinik olarak karşımıza çıkar.

**Tablo 4. Diabetes mellitusun komplikasyonları**

#### 2.1.2.1. Akut komplikasyonlar

1. Hipoglisemi ve hipoglisemi koması
2. Diyabetik ketoasidoz koması
3. Hiperosmolar nonketotik koma
4. Laktik asidoz koması

#### 2.1.2.2. Kronik komplikasyonlar

1. Diyabetik nefropati
2. Diyabetik retinopati
3. Diyabetik nöropati
4. Diyabetik ayak
5. Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon

Diabetes mellitus doku ve organları biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel açıdan etkileyen komplike bir hastalıktır. Akut komplikasyonlar daha çok ağır metabolik tablolarla birlikte yaşamı tehdit edecek boyutlara ulaşabilirken kronik

dönemdeki komplikasyonlar uzun dönemde küçük ve büyük damarları tutarak ciddi morbiditelere neden olur. Diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler ateroskleroz tablosunda da hızlanmaya neden olur. Bu mikroanjiopatik değişiklikler diyabete özgün patolojik belirtiler vermektedir(11,12).

### 2.1.2.3. Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları

Tablo 5 . Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları

<b>1.Göz</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)</li><li>• Vitreus kanaması</li><li>• Glokom</li><li>• Katarakt</li><li>• Oküler kas felci</li></ul>
<b>2.Böbrek</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• interkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson Bulgusu)</li><li>• Kronik böbrek yetersizliği</li><li>• Renal papiller nekroz</li><li>• Kronik pyelonefrit</li><li>• Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon</li></ul>
<b>3.Periferik sinir ve MSS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Somatik nöropati</li><li>• Otonom nöropati</li><li>• Diyabetik svh</li></ul>
<b>4.Kardiyovasküler sistem</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İskemik kalp hastalıkları</li><li>• Diyabetik kardiyomiyopati</li><li>• Diyabetik periferik arter hastalığı</li><li>• Diyabetik arterial organ beslenme bozukluğu</li></ul>
<b>5.Deri ve bağ dokusu</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Necrobiosis lipoidica diabetorum</li><li>• Ksantoma Diyabetorum</li><li>• Mikotik infeksiyonlar</li></ul>
<b>6.Gebelik</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Makrozomi insidansında artış</li><li>• Kongenital defekt (bebeğe)</li><li>• Gebelikte miad gecikmesi</li><li>• Neonatal hipoglisemi</li><li>• Neonatal ölüm oranında artış</li></ul>

Ayrıca diyabet merkezi sinir sistemi (MSS) de yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olup öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının azalmasına neden olur. Diyabetik hastaların beyinlerinde meydana gelen elektrofizyolojik ve yapısal anormalliklerin bilişsel fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (13-16).

## **2.2 GEBELİK VE DİYABET**

### **2.2.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması**

Gebelik hormon düzeylerinin dramatik artışı ve fetus tarafından gittikçe artan enerji kullanımıyla seyreden kompleks bir metabolik durumdur. Gebelik döneminde annedeki metabolik değişiklikler büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlamayı amaçlamaktadır. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji gebeliğin devamında fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır(17).

İlk trimesterde glikozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glikozu ortalama 15mg/dl kadar daha düşüktür. Gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle mide boşalması gecikir ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş yükselir. Sonuç olarak gebeliğin özellikle ilk trimesterı maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojenik etkilerinden korunduğu, anabolik bir dönemdir.

Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç ön plandadır. Fetusun glukoz ihtiyacı arttığı için kan glikozu hem açlık hem de toklukta yüksek tutulur. Bu durum HPL ( human plasental laktojen ) , östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının anti insuliner etkileri sonucu diyabetojen bir ortam oluşturmaları sonucu oluşur(18). HPL, gebelikte insulinin reseptörüne olan afinitesini azaltarak insulin rezistansı oluşturur. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi artırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Böylece glikoz ve aminoasitler fetus için saklanmış olur.

Gebelikte artan insulin rezistansı sonucunda normal kan şekeri düzeyini sağlamak amacıyla pankreastan salınan insulin miktarı gebe olmayanlara göre iki kattan fazla artar. Normal gebelerde bu durum fizyolojik olarak tolere edilebilir. Diyabetli kadınlarda ve daha önce diyabetli olduğu bilinmeyen bir çok kadında ise gebelik sırasında genellikle kompanse edilemez ve karbonhidrat metabolizma

dengesi bozulur. Gebelik tipik olarak, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsulinemi ile karakterizedir

Genel olarak, GDM normal glukoz dengesinin ayarlama doku gereksinimlerini karşılayacak insülin salgısının yetersiz veya uygunsuz olmasından kaynaklanır. Özellikle gebeliğin son evresinde insülin gereksinimi giderek artar ve dokularda giderek artan bir insüline duyarsızlık gelişir(19).

Bunun muhtemel nedeni GDM'li gebeelerin çoğunluğunda süregelen insülin direncinin ortam hazırladığı bir beta hücre disfonksiyonudur. GDM'li kadınlarda insülinin glukoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş insülin direnci azalır.

### **2.2.2. Pregestasyonel veya Gestasyonel Diyabetin Anne ve Fetusta Neden Olduğu Sorunlar**

Annede hipertansiyon, preeklampsi, diyabetik retinopati ve nefropati, sezeryanla doğum ve gebelik sonrasında diyabet gelişme riskinde artışa sebep olurken; bebekte makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi, artmış perinatal mortalite, konjenital malformasyonlar, hiperbilirubinemi, respiratuar distres ve hipokalsemiye sebep olur. Uzun dönemde ise diyabetik anne bebekleri; makrozomiye bağlı olarak artmış glukoz intoleransı, diyabet ve obezite riskinde artmayla karşı karşıyadırlar(20).

Gebelik öncesi tanı konmuş Tip 1 DM veya Tip 2 DM prevalansı %1,8 oranında görülürken, GDM prevalansı % 7,5'tur (%1-14) . GDM prevalansı Tip 2 DM prevalansı ile doğru orantılıdır. Ayrıca obeziteyle ve sedanter yaşam tarzının artması nedeniyle özellikle genç üreme çağındaki kadınlarda DM ile birlikte GDM sıklığı artmaktadır. Ortalama annelik yaşının ve obesitenin artması nedeniyle prevalansın da zamanla arttığı söylenebilir(21,22).

### **2.2.3. Gestasyonel Diyabetin Fetal Metabolizma Üzerine Etkileri**

Annedeki pankreatik insülin yanıtı yetersizliği öncelikle maternal devamında fetal dolaşımda hiperglisemiye neden olarak fetusta bazı metabolik değişikliklere neden olur. Maternal hiperglisemi genellikle postprandiyal hiperglisemi atakları olarak karımıza çıkar. Bu ataklara bağlı oluşan fetal hiperglisemiye fetal hiperinsulinemi eşlik eder. İnsulin anabolizan etkili bir hormon olduğu için hiperinsulinemiye bağlı makrozomiye yol açar. Artmış glukozun yağ olarak depolanmasıyla karakterize bu dönüşüm fetusta enerji tüketimine bağlı

hipoksiye sebep olur. Fetusta meydana gelen hipoksi atakları ise hipertansiyona, kardiyak hipertrofiye, hipoksiye sekonder eritropoetin ve hemotokrit artışına neden olur. Diyabetik anne bebeklerinde kontrolsüz kan şekeri yüksekliği ve meydana gelen fetal hipoksiye bağlı %5-10 oranında polisitemi (hct >%65)görülür.

Sağlıklı gebelikte tokluk kan şekeri değerleri nadiren 120 mg/dL üzerinde seyreder. Gebelik sürecinde sıkı glisemik kontrol fetusta makrozomi gelişme ihtimalini önemli ölçüde azaltır. Postprandial glukoz düzeyleri 120 mg/dl' nin altındayken makrozomi oranı %20, 160 mg/dl'e yükseldiğinde ise makrozomi oranının %35 e yükseldiği görülmüştür(23).

#### **2.2.4. Gestasyonel Diyabet Taraması ve Tanısı**

Maternal ve neonatal morbiditenin en aza indirilmesi için gestasyonel diyabet tanısını koymak önemlidir. GDM tanısı alan gebelerde diyabetik beslenme, kişisel glikoz takibi ve gerektiğinde insulin kullanımı gibi uygun takip ve kontroller ile preeklamsı, makrozomi ve makrozomiye bağlı doğum komplikasyonlarında azalma olduğu tespit edilmiştir(24).

İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçümü yapılmalıdır. APG yüksek ( $\geq 126$  mg/dl) saptanırsa A1C bakılmalıdır. A1C çok yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık kan glukoz düzeyi ölçülmeli, nondiyabetik sınırlarda ( $< 126$ mg/dl) bulunsa dahi 75 gr OGTT yapılmalı ve gebe olmayan diyabetlerdeki gibi yorumlanmalıdır(25).

Obezite, daha önce GDM öyküsü olması, glukozüri ve birinci derece akrabalarda diyabet olması başlıca yüksek risk faktörleridir(26-29). Ayrıca anne yaşının 25 den küçük olması, daha önceki bebeğin doğum ağırlığının 4,1 kg den fazla olması, daha önce açıklanamayan perinatal ölüm ve malformasyonu olan bebek doğurmuş olma, annenin kendi doğum kilosunun 4,1 kg den fazla veya 2,7 kg den az olması, metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glikokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimine neden olabilecek medikal durumların olması da yüksek risk olarak kabul edilmektedir(30).

Test negatif olsa bile sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli

kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır(31).

Gebelik diyabetinin araştırılması amacıyla tek aşamalı veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanımı giderek azalırken tek aşamalı tanı testi kullanımı yaygınlaşmaktadır.

#### **2.2.4.1. İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı**

**50 g glukozlu tarama testi:** Gebeliğin 24.-28. haftalarında herhangi bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi  $\geq 140$  mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur. Bu durumda daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Bazı araştırmacılara göre 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG  $>180$  mg/dl ise OGTT yapılmasını gerek yoktur, bu vakaların GDM gibi izlenmesini ve tedavi edilmesi önerilmektedir.

**OGTT:** 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT, 75 g glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabilir. Her iki testte de en az iki değerin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur.

#### **2.2.4.2. Tek aşamalı tanı yaklaşımı**

**75 g glukozlu OGTT :** WHO ve bazı yazarlar, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. WHO'nun 1999 yılı kriterlerine göre GDM tanısı; APG'ye göre diyabetli (APG  $\geq 126$  mg/dl) veya OGTT'ye göre IGT'li (2.stPG  $\geq 140$  mg/dl) gebe kadınları kapsamaktadır. Bu iki kriterden birinin olması GDM tanısı için yeterlidir. Sonuçları 2008 yılında açıklanan HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyö arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group), buna dayanarak 24-28 haftalık gebelerde 75 g glukoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önermiştir.

## 2.2.5. GDM tanı kriterleri

TABLO 6. GDM TANI KRİTERLERİ

		APG	1st.PG	2st.PG	3.st.PG
<b>İki aşamalı test</b>					
<b>İlk aşama</b>	<b>50 g glukozlu test</b>	-	≥140 -	-	-
<b>İkinci aşama</b>	<b>100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)</b>	≥95	≥180	≥155	≥140
<b>Tek aşamalı test</b>					
<b>IADPSG</b>	<b>75 g glukozlu OGTT</b>	≥92	≥180	≥153	-

Günümüzde hala gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists), IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzeltereğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek tek aşamalı tanı yaklaşımına karşı çıkmaktadır.

İngiltere’de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2012 yılındaki kılavuzunda, GDM tanısı için 1999 yılı WHO kriterlerinin kullanılmasını önermekte iken; Şubat 2015’te yayımlanan raporda APG ≥100 mg/dl veya OGTT 2.st PG değeri ≥140 mg/ dl bulunmasını GDM tanısı için yeterli görmektedir. Bu rapora göre, ayrıca daha önceki gebeliklerde GDM varsa ilk veya 2. trimesterlerde OGTT ile tarama önerilmektedir.

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 100 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler(32- 36).

## 2.2.6. Gebelik sonrası izlem

GDM tanısı alan hastalara, doğumdan sonra 6-12. haftalarda 75 gr 2 saatlik OGTT yapılmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda Tip 2 DM gelişme riski yüksek olduğu için bu hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve 3 yılda bir diyabet açısından tarama yapılması önerilmektedir.



### **2.2.7. Gestasyonel Diyabet Takibi**

Gestasyonel DM' li anneler tanı aldıktan sonra yakın takiple izlenmelidir. Yapılan çalışmalara göre uygun diyet, yakın kan şekeri takibi, gerekirse insülin tedavisiyle maternal ve fetal komplikasyonlar en aza indirilebilir.

Antenatal bakımda en önemli hedef glikoz seviyesinin normal aralıklarda tutularak oluşabilecek gestasyonel komplikasyonları en aza indirmektir. Annede hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz kaçınılan iki uç noktadır. Özellikle pregestasyonel diyabet öyküsü olanlarda; ilk trimesterde hiperglisemilerinin olması spontan abortus, konjenital defekt ve perinatal mortalite riskini önemli ölçüde artırır(37).

Çok sıkı bir glisemik kontrolle normal kan şekeri hedefleri sağlanabilirse risk oranları diyabet olmayan bir gebenininkine yakın oranlara kadar düşürülebilir. Hedef HbA1C değeri % 6,1 olarak belirlenmiştir(38).

Hastalara tanı konduktan sonra diyabet hemşireleri tarafından bilinçlendirme eğitimleri verilmelidir. Bu eğitimlerde diyet ve evde kan şekeri takibine göre gerekirse insülin enjeksiyon eğitimi yapılmalıdır. Evde yakın glisemik kontrol ve bilinçlendirme eğitimlerine rağmen normoglisemi sağlanamazsa insülin tedavisi başlanabilir. Diyabetik olan hastalarda ise gebelik planlandığı andan itibaren sıkı glisemik kontrol oluşabilecek komplikasyonları engelleyebilir(39).

Gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrasında fizyolojik bazı değişikliklere bağlı insülin sensitivitesinde de değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklere bağlı hipo ve hiperglisemiler oluşabilir. İlk trimester, doğum sonrası ve anne sütü ile beslenme aşamalarında insülin ihtiyacı diğer dönemlere göre biraz azalır. Bu dönemlerde özellikle ilk trimesterde tip 1 DM öyküsü olan bayanlarda hipoglisemilerinde 3-4 kat arttığı gözlemlenmiştir(40).

İlk trimesterden sonra gebeliğin ilerleyen haftalarında insülin ihtiyacı artacağı bu ihtiyaç karşılanmazsa hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar gelişebileceği için takiplere göre insülin dozlarında düzenleme yapılması gerekir. Ayrıca doğum sonrası ve emzirme dönemlerinde de insülin ihtiyacı tekrardan azalıp hipoglisemiye yatkınlık oluşabileceği için takip ve insülin doz ayarlaması doğumdan sonra da belli bir süre sıkı bir şekilde yapılmalıdır(40,41).

#### **2.2.7.1. Günlük glukoz takibi**

Bir gebe GDM tanısı aldıktan sonra diyet tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için günde dört defa açlık ve tokluk olmak üzere kan şekeri takibi yapması için bilgilendirilmelidir. Yapmış olduğu ölçümlere göre ek bir tedavi

verilip verilmeyeceğine karar verilir(42,43). Gebelerde postrprandiyal kan şekeri takiplerinde 1. Saat kan şekeri ölçümü tercih edilmelidir.

ADA ve ACOG' un hedeflediği glukoz değerleri şöyledir:

- Açlık kan glukoz düzeyini  $\leq 95$  mg/dL
- Postprandial 1.saat glukoz düzeyi  $\leq 140$  mg/dL
- Postprandial 2.saat glukoz düzeyi  $\leq 120$  mg/dL

### 2.2.7.2.Hemaglobin A1c

Hba1c son 3 aylık glukoz düzeylerinin kontrolunu saplayan bir testtir. Hba1c düzeyleri gebe bir bayanda gebe olmayanlara göre ilk trimestırda kan glukozunun hipoglisemik seyretmesi ve eritrosit kütle ve döngüsündeki artışa bağlı olarak daha düşük saptanır(44,45). IDPSG ve ADA ya göre başlangıç Hba1c değerleri %6.5 den büyük olan hastalar aşikar diyabet olarak tanımlanır. Türkiyede ise hedef değerler tabloda özetlenmiştir.(tablo 7.)

### 2.2.7.3.Glisemik Hedefler

TABLO 7. Glisemik Hedefler

	Hedef değerler	Gebelikte hedef değerler
<b>HbA1C</b>	<%7	<%6-6.5
<b>Açlık kan glukozu</b>	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
<b>Tokluk 1. Saat kan glukozu</b>		<140 mg/dl
<b>Tokluk 2. Saat kan glukozu</b>	<160 mg/dl	<120 mg/dl

### 2.2.8.Gestasyonel Diyabette Tedavi

Gestasyonel diyabet tanılı hastalar açlık kan şekeri(AKŞ) ve 2.saat tokluk düzeyleriyle takip edilir. Verilen eğitime ve diyet uygulamasıyla açlık kan şekeri 105 mg/dl veya 2. Saat tokluk kan şekeri 120 mg/dl nin üzerinde seyrediyorsa insulin tedavisine geçilebilir(47).

#### 2.2.8.1. Diyet

Diyabetik gebelerde diyet önerileriyle öncelikle 3 temel hedef vardır. Anne ve bebeğin yeterli beslenmesini ve kilo alımını sağlamak, glikoz düzeyinin hedef değerler içinde kontrolde tutmak, açlık ketozunu engellemek. Bu hedefleri sağlamak için beslenme programı üç ana, iki ile dört ara öğün şeklinde düzenlenmelidir. Besin içeriğinde ise kalori ihtiyacının % 40'ı karbohidrattan, % 20'si proteinden ve kalan % 40'ı da yağdan oluşacak şekilde düzenleme

yapılmalıdır. Klinik pratikte kadınların günlük kalori ihtiyacı 1800-2500 kcal arasındadır. Günlük kalori ihtiyacı ise gebenin kilosuna göre ayarlanmalıdır. Boy kilo endeksi (BMI) normal olan olan bir gebede günlük kalori ihtiyacı 30 kcal/kg/gün olarak belirlenmiştir. BMI 25-30 olan gebelerde 22-25 kcal/kg/gün morbid obezlerde ise 12-14 kcal/kg/gün planlanmalıdır(48).

#### **2.2.8.2. Egzersiz**

Gestasyonel diyabette diyetin yanı sıra egzersiz uygulanması tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Herhangi bir kontraendikasyon yoksa yapılan egzersizle kas kütlesinin artırılması insülin direncinin azaltılmasını sağlar. Egzersizde orta düzeyde bir egzersiz ve daha çok üst vücut kaslarının çalıştırılması hedeflenmelidir(49-51).

#### **2.2.8.3. İnsülin**

Gestasyonel diyabette diyet ve egzersiz önerilerine rağmen ölçülen açlık kan şekeri  $\geq 95$  mg/dl veya 1. Saat tokluk kan şekeri  $\geq 140$  veya 2.saat tokluk kan şekeri  $\geq 120$  düzeylerinde seyrediyorsa bu gebelerde insülin tedavisi önerilmektedir. İnsülin tedavisi kişinin BMI ne, etnik özelliklerine ve hiperglisemi derecesine göre farklılık göstermekle birlikte ortalama insülin dozu 0,7-2 ünite/kg olacak şekilde başlanmalıdır(52).

### **2.3. YÜKSEK ŞEKERLİ DİYET, PREDİYABET GEBELİK**

#### **2.3.1. Glikoz, fruktoz ve sukroz**

İnsanlarda günlük kalori ihtiyacının % 50-60 ı karbonhidratlardan sağlanır. İnsanların diyetinde yer alan iki basit şeker olan glikoz ve fruktoz bitkisel karbonhidratların temel yapısı oluşturur. Bir heksoz monosakkarit olan glikoz serbest halde olgun meyvelerde (üzüm, incir) ve balda bulunur. Diğer bir heksoz monosakkarit olan fruktoz da glikoz gibi serbest olarak tatlı meyvelerde (üzüm, incir, dut) ve balda bulunur(53,54). Bu iki basit şekerin birleşiminden oluşan çay şekeri olarak da bilinen sukroz (sakkaroz) ise bir çok şekerli gıdada tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır.

Sukroz (sakkaroz) veya diğer adıyla çay şekeri,  $C_{12}H_{22}O_{11}$  formülüyle gösterilen bir glukoz ve bir fruktoz molekülünün bir araya gelmesiyle meydana gelen disakkarittir. İnsan beslenmesinde önemli bir yere sahip olan sukroz, sadece bitkiler tarafından üretilir.

Saf sukroz, parlak, beyaz, kokusuz ve kristalli yapıda olup, çay şekeri tadındadır. Doğal kaynaklardan elde edilirken sukrozun ilk yapay üretimi 1953 yılında Raymond Lemieux tarafından gerçekleştirilmiştir(55).

Ticari amaçlı sukroz üretiminde yüksek sukroz içeriği nedeniyle şeker pancarı ve şeker kamışı kullanılır. Kamış veya pancar bir dizi işlemden geçirildikten sonra son ürün olarak ise %99,9 oranında saf sukroz açığa çıkar(56). Sonuç olarak üretilen sukroz birçok alanda tatlandırıcı olarak kullanılır. Bisküvi, kurabiye, kek, turta ve şekerlemelerde yoğun olarak sukroza rastlanır(57). Özellikle son 50 yılda insanoğlunun yeme alışkanlıklarının değişmesi, fabrikasyon ürünlerin tüketiminin artması, yiyecek ve içeceklerde sukroz veya yüksek fruktozlu mısır şuruplarının kullanımının artmasının obezite ve insülin direncine neden olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır(58-61).

Yüksek şekerli diyet ile prediyabet ilişkisine bakacak olursak bir çok çalışmada yüksek sukrozlu veya yüksek fruktozlu diyetin IFG, IGT veya kombine bozukluğa yol açabileceği görülmüştür. Sürekli yüksek sukroz içerikli beslendirilen sıçanlarda sukrozun hidrolizi sonrasında oluşan yüksek glikoz ve fruktoz konsantrasyonları periferde ve karaciğerde insülin geçişini engelleyerek insülin direncini oluşturmaktadır. Ayrıca pankreas beta hücreleri üzerinde oksidatif hasara ve granülasyon kaybına sebep olmaktadır. Sonuç olarak yüksek fruktoz diyetleri sıçanlarda tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde yer alan, insülin direncine ve glikoz intoleransına neden olmaktadır(62).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek yağlı ve yüksek sukroz ile beslenen farelerde obezite metabolik sendrom ve insulin sinyalizasyon bozuklukları meydana geldiği gözlenmiştir(63). 2016 da yapılan gebelik döneminde yüksek prebiyotik fiber, yüksek preotein ve normal diyetle beslenen ratların yavruları 14-22. Haftaları arasında yüksek yağlı ve sukroz içerikli diyetle beslenmiş ve bu diyetin kontrol grubunda prediyabetik ve obezitenin etkilerinin olduğu gözlenmiştir(64). Yüksek yağlı ve sukrozlu diyetle beslenen farelerde yapılan baksa bir çalışmada ise farelerde hızla obezite, hiperleptinemi, fiziksel inaktivite, glukoz intoleransı, periferik insülin direnci, açlık hiperglisemi, ektopik lipid birikimi ve kemik bozulması gibi metabolik değişiklikler gözlemlendi. Çalışma sürecinde 24 . haftadan sonra adaptif beta hücre hiperplazisi sayesinde oluşan hiperinsulinizm glukoz intoleransını iyileştirdi. Sonuç olarak yüksek kalorili ve sukroz içerikli diyetin birçok metabolik bozukluğu tetiklediği gösterildi(65). Ana Burgeiro ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yüksek sukroz içerikli

diyetle beslenen ratlarda lipid ve glikoz metabolizmasında bozulma meydana geldiği, hiperinsulinemi, insulin direnci ve hiperlipidemi geliştiği gözlenmiştir(66).

### **2.3.2. Prediyabet ve Gebelik**

Gestasyonel ve pregestasyonel diyabetin anne ve yavrular üzerine olumsuz etkileri yapılan bir çok çalışmayla gösterilmiştir. Buna bağlı yavruların metabolik sağlığının bozulabileceği ilerleyen zamanlarda obezite ,insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişebileceği bildirilmiştir. Son yıllarda artan obezite ve insulin direncinin bir çok hastada prediyabet için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Obez, insulin direnci olan veya yüksek şekerli beslenmeyle prediyabetik sınırlarda gezen gebelerde GDM saptanmasa bile fetal metabolizma üzerinde olumsuz etkiler gelişebileceği ihtimali göz ardı edilmemelidir. Bu yüzden IFG ve IGT nin de gebelikte maternal hiperglisemiye bağlı fetusda bazı sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür. Özellikle 3. Trimesterde gebeliğin hormonal etkilerine bağlı diyabete yatkınlık olduğundan bu dönemde hiperglisemi gelişebilmektedir.

OGTT de DM veya GDM saptanmasa bile IFG veya IGT çıkan hastaları prediyabet olarak değerlendirmek gerekir. OGTT'de 2. Saat glukoz değerlerinin yüksek çıktığı bozulmuş glukoz toleranslı gebelerde yapılan bir çalışmada plazma glukoz değerlerinin yenidoğan tartı ağırlıklarıyla uyumlu olduğu ve yenidoğanda makrozomi sıklığının arttığı saptanmıştır(67). Yine Lindsay ve arkadaşları OGTT'de sadece bir anormal değeri olan kadınlarda hem maternal hemde fetal morbiditenin arttığını görmüşlerdir(68). Yapılan bir çalışmada farelerde yüksek yağlı ve sukroz içerikli diyetle beslenmeye bağlı glikoz intoleransı ve adaptif hiperinsulinizm geliştiği gösterilmiştir. Benzer şekilde gebelerde de hiperinsulinizm gelişebileceği ve fetus üzerine olumsuz etki oluşturabileceği düşünülmüştür.

Ergaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise diyabetik ve non diyabetik ratlarda diyabetojenik beslenmeyle yavrularda pankreatik hasar araştırılmıştır. Sonuç olarak yüksek sukrozla beslenmenin maternal hiperglisemiye sebep olarak diyabetik olmayan ratlarda da pankreas hasarını arttırabildiği gözlenmiştir(69). Bu konuda yeterli çalışma olmadığı için bizim çalışmamızda değişik oranda yüksek şeker içerikli diyetle beslenen anne farelerde prediyabetik bir tablo oluşturup, anne ve yavruların metabolizma ve pankreatik hasarının verilen şeker oranıyla ilişkisinin gözlenmesi planlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen  $200\pm 10$  gr ağırlığında toplam 40 adet genç erişkin dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Ratların bakımları aynı yerde, her grup için 3-4 rat bir kafeste olmak suretiyle 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyotta yapıldı. Hayvanlar oda sıcaklığında tutularak, *ad libitum* olarak standart sıçan yemi ile beslendi.

Çalışma başlangıcında ratlar tartılarak canlı ağırlıkları kaydedildi. Projede, 4 grup üzerinde çalışıldı. Anne ratlar 5 gün erkek ratlar ile bir araya getirilip çiftleştirilmeleri sağlandı. Erkek ratlar ayrıldıktan sonra gebelik süresince ve yavrular 1 aylık olana kadar Grup 1'e normal içme suyu; Grup 2'ye %10 şeker ilave edilmiş su; Grup 3'e %20 şekerli su ve Grup 4'e %30 şekerli su verildi. Her gruptan gebe kalmayan veya yavru büyüklüğünü etkileyecek düzeyde çok fazla yavrulayan 3'er anne çalışmadan çıkarılarak çalışmada grup başına 7 anne ve bunların 2'şer yavrusu olmak üzere toplam 84 hayvan ile çalışma tamamlandı. Çalışma süresince hayvanların günlük su tüketimleri kaydedildi.



**Resim 1.** Annelerden oluşan deney gruplarının ayrılması ve barındırılması



**Resim 2.** Çalışmada doğan yavruların 1 hafta sonraki görünümü



**Resim 3.** İki anneye ait yavruların 10-12 günlükken görünümü

Yavrular 1 aylık olduklarında anneler ve her annenin rastgele seçilen iki yavrusu yüksek doz anestezik izofluran ile ötenazi edildi, kan, idrar ve pankreas örnekleri toplandı. Nekropsi sırasında alınan pankreas örnekleri %10 tamponlu formaldehidde tespit edildi. Rutin takip prosedüründen geçirilen örnekler parafine bloklandı ve 5 µm kalınlığında kesitler alınarak histopatolojik ve immunhistokimyasal olarak insülin reseptör, insülin ve glukagon ekspresyonları açısından incelendi.



**Resim 4.** Histopatolojik inceleme için hazırlanmış preparatlar

### **3.1. İmmünohistokimyasal inceleme**

İmmünohistokimyasal incelemeler için parafine gömülmüş pankreas dokularından üç kesit alınarak insülin reseptör, insülin ve glukagon antiserumu kullanılarak boyandı. İmmünoperoksidaz yöntem için streptoavidin-biotin kompleks peroksidaz yöntemi kullanıldı. Tüm primer ve sekonder antikolar Abcam firmasından temin edildi. Bu amaçla primer antikolar için Anti-insulin antibody [7F8] (ab8302), Anti-glukagon antibody [K79bB10](ab10988) ve Anti-

Insulin Receptor beta antibody [C18C4] (ab69508) kullanıldı. Sekonder kit olarak ticari hazır kit (EXPOSE Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit (ab80436)) kullanıldı.

İmmunohistokimyasal incelemeler için kesitler ksilol ve dereceli alkollerden geçirilerek deparafinize ve rehidre edildi. Dokular 10 dakika süreyle fosfat buffer tampon solusyonunda (PBS) yıkandı. Daha sonra dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini gidermek amacıyla %3'lük metanoldeki hidrojen peroksit ile 20 dakika muamele edildi. Ardından 2 defa 10'ar dakika süreyle PBS'de yıkandı. Takiben mikrodalga fırında sitrat buffer solusyonunda (pH 6) 700 °C de 5 dakika süreyle iki defa ile kaynatıldı. Dokular 10'ar dakika süreyle 2 defa PBS'te yıkandı. Dokularda non spesifik boyamaları önlemek amacıyla normal serumda 45 dakika süreyle tutuldu. Bu aşamadan sonra yıkama yapılmadan dokulara primer antiserumlar döküldü ve bir gece bekletildi. Daha sonra dokular aynı şekil ve süreyle PBS'te yıkandı, takiben biotin ile 30 dakika süreyle muamele edildi ve PBS'te 2 defa 10'ar dakika yıkandı. Bu işlemten sonra dokular streptoavidin ile 30 dakika süreyle muamele edildi. Dokular aynı şekil ve süreyle yıkandı ve hazırlanmış olan DAB kromojen ile boyandı. Karşıt boyama için Harris hematoksilen kullanıldı ve preparatlar ışık mikroskobunda incelendi.

İmmunohistokimyasal boyamalarda doku reaksiyonu her antikor için ayrı ayrı değerlendirildi. Bu amaçla rastgele seçilmiş alanlarda 20'şer hücre olmak üzere her kesitte 5 Langerhans adasında 100 pozitif hücre sayılarak pozitif hücre sayıları belirlendi.

### **3.2. Kan insulin ve glikoz düzeylerinin incelenmesi**

Kan örneklerinde insülin ve glikoz düzeyleri incelendi. İdrardaki glikoz düzeyleri idrar stikleri ile kontrol edildi. İnsülin düzeyinin belirlenmesinde Rat/Mouse Insulin ELISA Kit Milipore Cat#:EZRMI-13K, USA kullanıldı. Kan glikoz değerleri şeker ölçüm cihazı ile belirlendi.

### **3.3. İstatistiksel analiz**

Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi ve tablo haline getirildi. Gruplar arasındaki farkların istatistik incelemesinde one-way ANOVA ile Bonferroni testleri kullanıldı,  $p < 0,05$  olan değerler önemli olarak kabul edildi. İstatistik inceleme için SPSS 13.00 paket program kullanıldı.



## 4.BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

Anne ratlara gebelikleri süresince ve doğumdan sonra 1 ay süre ile gruplara göre normal su, %10, %20 ve %30 şeker ilave edilmiş su haftada 5 gün verildi. Haftada 2 gün tüm hayvanlar normal içme suyu ile desteklendi. Normal su verilen grup ile %10 su verilen grupta su tüketiminin normal olduğu gözlenirken %20 ve %30 şekerli su ilave edilen gruplarda su tüketiminin diğer gruplara göre azaldığı dikkati çekti. Anne ratların ortalama su tüketimleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Anne ratların rat başına çalışma süresince günlük ortalama su tüketimi (ml)

Gruplar		Günlük su tüketimi (ortalama±SD)	P değeri
Anne (n=28)	0	30.28±3.09	0-%10 <0.001
	%10	23.42±1.51	0-%20 <0.001
	%20	17.28±1.25	0-%30 <0.001
	%30	11.28±1.11	%10-%20 <0.001 %10-%30 <0.001 %20-%30 <0.001

SD: Standart sapma, P<0.05 istatistik açıdan önemli.

Sularına şeker ilave edilen gruptaki ratların kontrol grubuna göre daha hareketli oldukları gözlemlendi. Hareketlilik yavrularda daha belirgin olarak dikkati çekti. Yavruların ötenazi öncesi kiloları karşılaştırıldığında şeker ilave edilen gruplardaki yavruların kontrol grubuna göre daha fazla ağırlık artışı sağladıkları gözlemlendi. Anne ve yavru ratların deney sonundaki canlı ağırlıkları Tablo 9'da gösterilmiştir. Anne ve yavruların ötenazi öncesi idrar stikleri ile yapılan glikozüri incelemesinde hiçbir grupta glikozüri saptanmadı.

Şeker ilavesi yapılan gruplardaki anne ve yavru ratların serum glikoz değerleri kontrol grubundaki ratların kan değerleriyle karşılaştırıldığında yüksek değerlerde oldukları ve gruplar arasındaki farkın istatistik olarak önemli olduğu saptandı. Ancak değerler tüm hayvanlarda tokluk glikoz düzeyleri açısından normal sınırlar içerisindeydi. Anne ve yavru ratların kan glikoz değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir. İnsülin değerlerinde de benzer şekilde şeker ilavesi ile artan düzeyde bir artış şekillendi ve bu değerler istatistik olarak önemliydi. Ancak tokluk

insülin düzeyleri tüm ratlarda normal sınırlar içindeydi. Anne ve yavru ratların plazma insülin düzeyleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 9. Çalışma sonunda anne ve yavru ratların canlı ağırlıklarının istatistik analiz sonuçları**

Gruplar		Canlı ağırlık (ortalama±SD)	P değeri
<b>Anne (n=28)</b>	0	217.14±5.52	0-%10 <0.01
	%10	264.85±17.31	0-%20 <0.001
	%20	265.07±11.69	0-%30 <0.001
	%30	281.85±22.71	%10-%20 <0.05 %10-%30 >0.05 %20-%30 >0.05
<b>Yavru (n=56)</b>	0	31.92±3.92	0-%10 <0.001
	%10	50.00±3.12	0-%20 <0.001
	%20	60.35±8.14	0-%30 <0.001
	%30	77.75±11.80	%10-%20 <0.05 %10-%30 <0.001 %20-%30 <0.001

SD: Standart sapma, P<0.05 istatistik açıdan önemli.

**Tablo 10. Ratların serum glikoz düzeylerinin istatistik analiz sonuçları**

Gruplar		Glikoz değerleri (mg/dl) (ortalama±SD)	P değeri
<b>Anne (n=28)</b>	0	117.71±5.21	0-%10 >0.05
	%10	129.28±5.15	0-%20 <0.01
	%20	141.28±14.44	0-%30 <0.001
	%30	151.00±9.62	%10-%20 >0.05 %10-%30 <0.01 %20-%30 >0.05
<b>Yavru (n=56)</b>	0	111.71±6.48	0-%10 <0.001
	%10	128.71±7.02	0-%20 <0.001
	%20	147.28±9.66	0-%30 <0.001
	%30	154.92±9.89	%10-%20 <0.001 %10-%30 <0.001 %20-%30 >0.05

SD: Standart sapma, P<0.05 istatistik açıdan önemli.

**Tablo 11. Ratların serum insülin düzeylerinin istatistik analiz sonuçları**

Gruplar		İnsülin değerleri (ng/ml) (ortalama±SD)	P değeri
<b>Anne (n=28)</b>	0	0.54±0.10	0-%10 <0.05
	%10	0.80±0.15	0-%20 <0.001
	%20	1.12±0.11	0-%30 <0.001
	%30	1.50±0.25	%10-%20 <0.05 %10-%30 <0.001 %20-%30 <0.05
<b>Yavru (n=56)</b>	0	0.67±0.12	0-%10 >0.05
	%10	1.01±0.13	0-%20 <0.05
	%20	1.10±0.12	0-%30 <0.001
	%30	1.53±0.77	%10-%20 >0.05 %10-%30 <0.05 %20-%30 <0.05

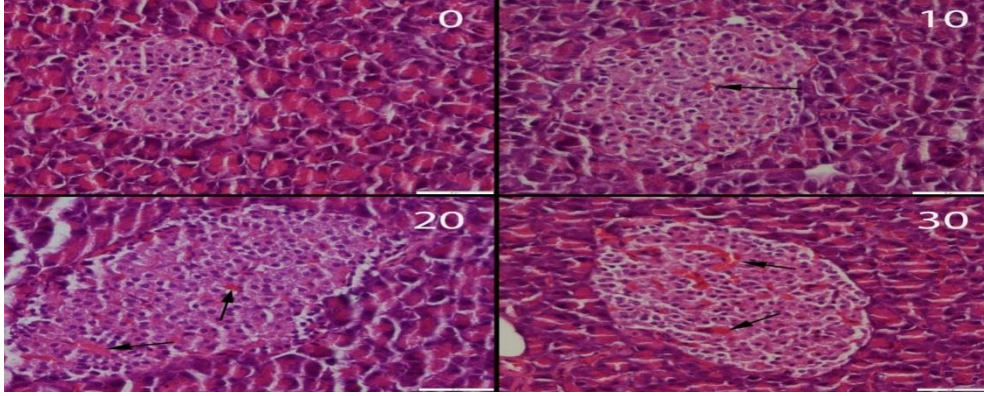
SD: Standart sapma

#### 4.2. Nekropsi Bulguları

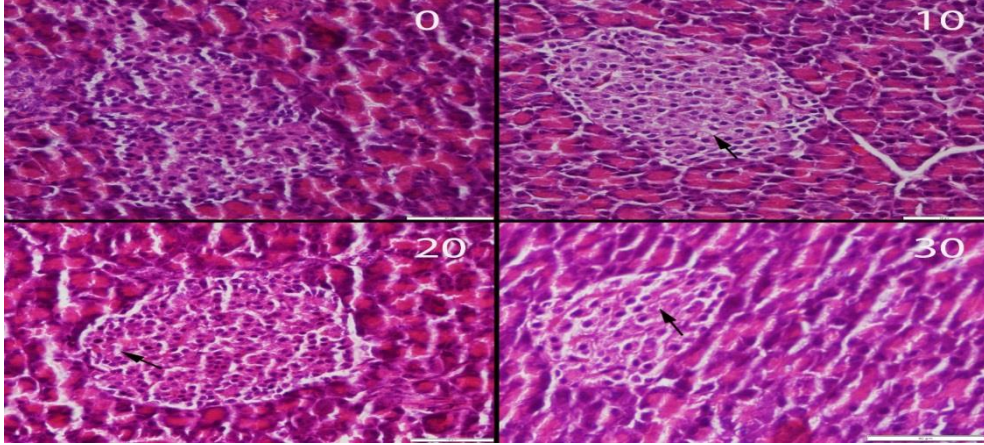
Nekropside şeker ilave edilen gruplarda kontrol gruplarına göre biraz daha fazla abdominal yağlanma tespit edildi. Nekropsi sırasında anne ve yavru ratların pankreasları toplandı ve hemen %10'luk tamponlu formaldehitte tespit edildi. Hiçbir grupta pankreaslarda dış bakıda herhangi bir makro lezyon saptanmadı ancak şeker ilave edilen gruplarda bazı pankreaslarda hafif hiperemi gözlemlendi.

#### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Pankreasların histopatolojik incelemesinde kontrol grubundaki anne ve yavru ratların Langerhans adacıklarının incelemesinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Ancak şeker ilave edilen gruplarda bazı anne ratların Langerhans adacıklarında hiperemi gözlemlendi (Resim 5). Yavru ratlarda şeker ilave edilen bazı ratların Langerhans adacıklarındaki bazı hücrelerde hafif dejenerasyon izlendi.



**Resim 5:** Annelerin pankreaslarının Langerhans adacıklarının histopatolojik görünümü, %10, %20 ve %30 şeker ilave edilmiş gruplarda artan şiddetlerde hiperemik damarların (oklar) görünümü, HE, Barlar=50µm.



**Resim 6:** Yavru ratların pankreaslarının histopatolojik görünümü, şeker ilave edilen gruplardaki dejeneratif hücreler (oklar), HE, Barlar=50µm.

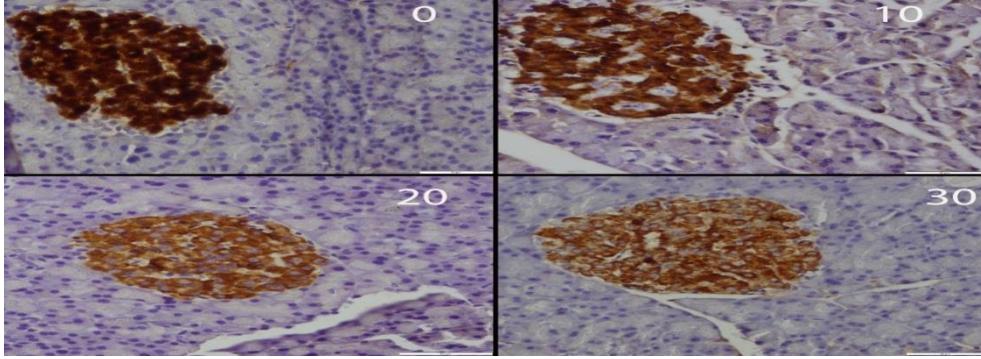
#### 4.4.İmmunohistokimyasal Bulgular

##### 4.4.1. İnsülin İmmunohistokimya Bulguları

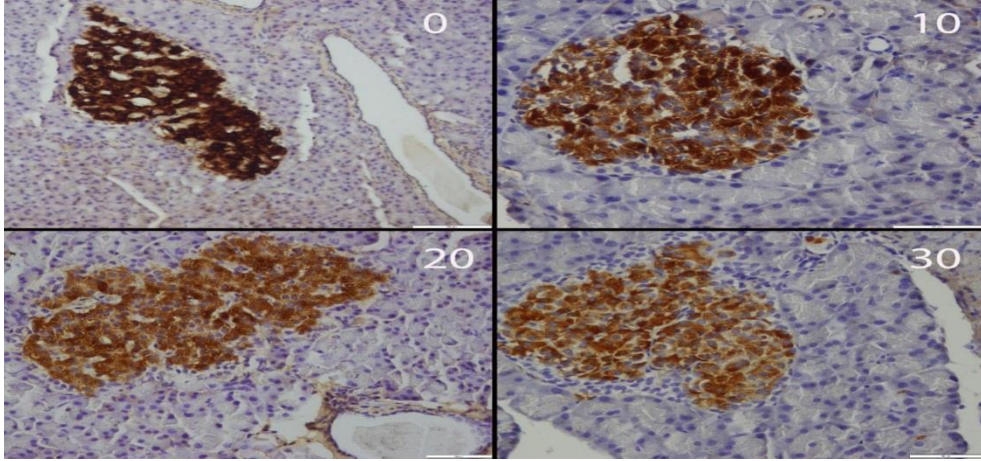
İmmunohistokimyasal incelemelerin temeli kahverengi pozitif reaksiyonların hücrelerde bulunma derecelerine göre yapıldı.

İmmunohistokimyasal olarak insülin salgılayan hücrelerin adacıkların merkezinde ve büyük bir alanı içerecek şekilde yerleştikleri gözlemlendi. Kontrol grubundaki annelerin Langerhans adacıklarının immunohistokimyasal incelemesinde şiddetli ekspresyonlar saptanırken, şeker ilave edilen gruplarda bazı hayvanlarda insülin immunoreaksiyonlarında azalmalar dikkati çekti. Sentezlemedeki azalmanın şeker ilavesinin oranına bağlı olarak artış gösterdiği

görüldü (Resim 7). Benzer bulgulara yavruların pankreaslarının Langerhans adacıklarında da rastlandı (Resim 8).



**Resim 7:** Anne ratların Langerhans adacıklarındaki insülin pozitif immunoreaksiyonunun görünümü. Kontrol grubuna göre şeker ilave edilen gruplarda bazı adacıklarda sekresyondaki belirgin azalma, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Barlar=50µm.

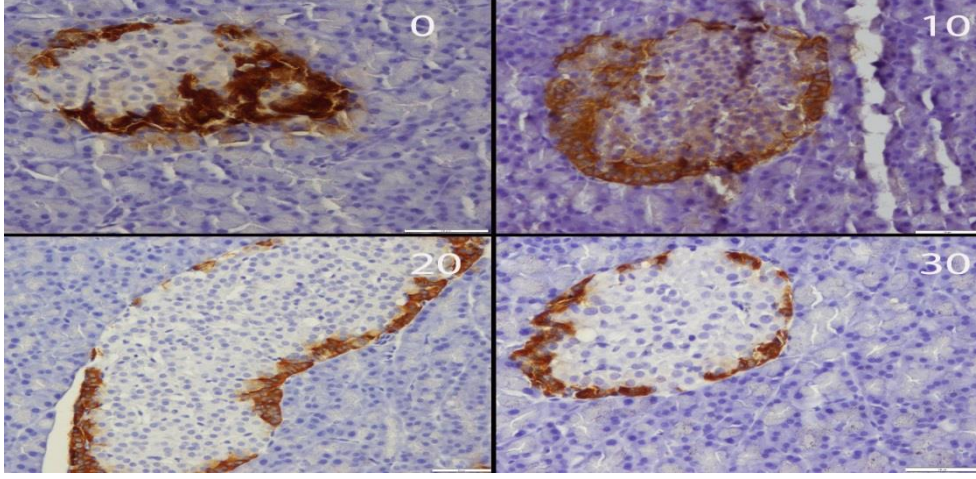


**Resim 8:** Yavru ratların Langerhans adacıklarındaki insülin immunoreaksiyonu. Kontrol grubuna göre şeker ilave edilen gruplarda bazı adacıklarda sekresyondaki azalma, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Barlar=50µm.

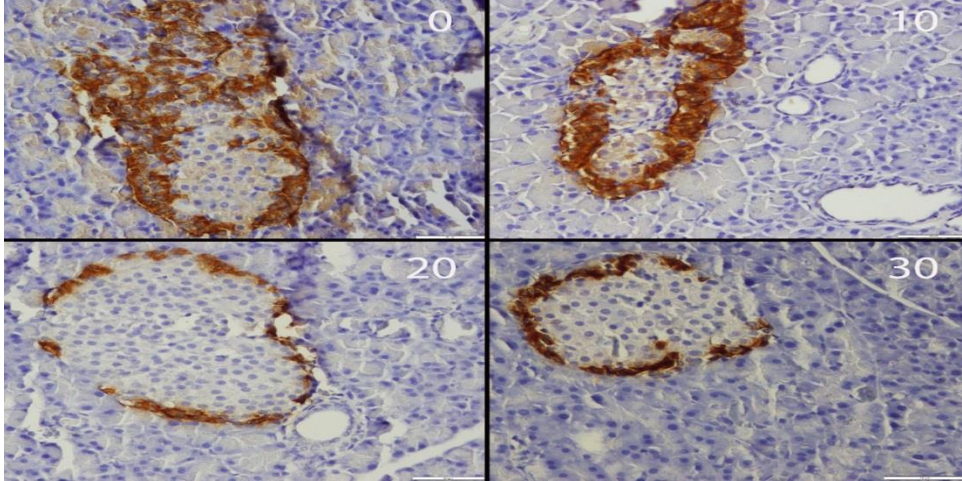
#### 4.4.2. Glukagon İmmunohistokimya Bulguları

Anne ve yavru ratların pankreaslarının Langerhans adacıklarının glukagon immunoreaksiyonunun incelenmesinde glukagon sentezleyen hücrelerin adacığın perifer kısımlarına yerleştiği gözlemlendi. Annelerde glukagon immunoreaksiyonunun incelenmesinde kontrol ve %10 glikoz ilave edilen gruplarda benzer görünüm saptanırken, %20 ve %30 şeker ilave edilen gruplardaki bazı ratlarda glukagon sentezleyen hücrelerde sayıca azalma ve glukagon ekspresyonunda azalma ile

karakterize atrofik bir görünüm dikkati çekti (Resim 9). Benzer bulgulara yavruların pankreaslarında da rastlandı (Resim 10).



**Resim 9:** Annelerde glukagon immunoreaksiyonu. Kontrol ve %10 şeker ilave edilmiş gruptaki benzer ekspresyon ile %20 ve %30 şeker ilave edilmiş gruptaki glukagon immunoreaksiyonunda azalma. Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Barlar=50µm.

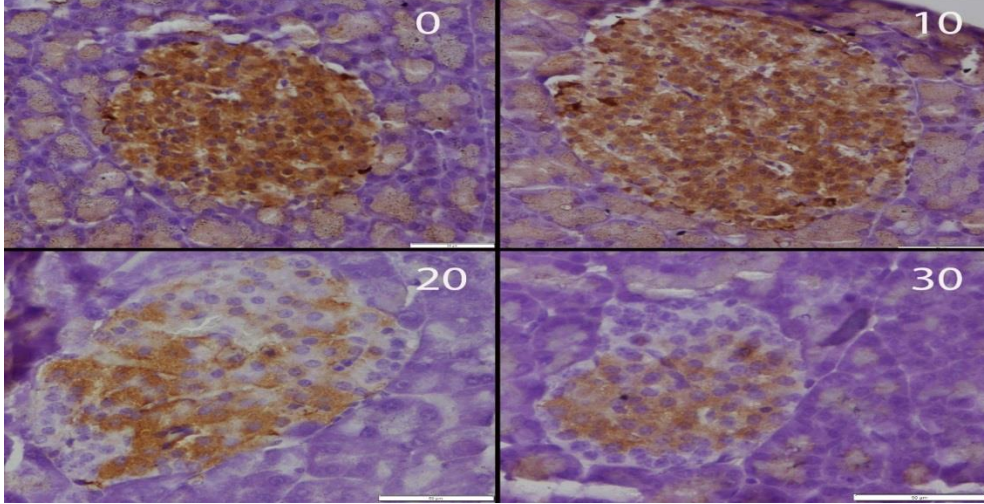


**Resim 10.** Yavru ratların Langerhans adacıklarındaki glikagon immunoreaksiyonu. Kontrol grubuna göre şeker ilave edilen gruplarda ekspresyonda şeker oranı arttıkça belirgin azalma, Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Barlar=50µm.

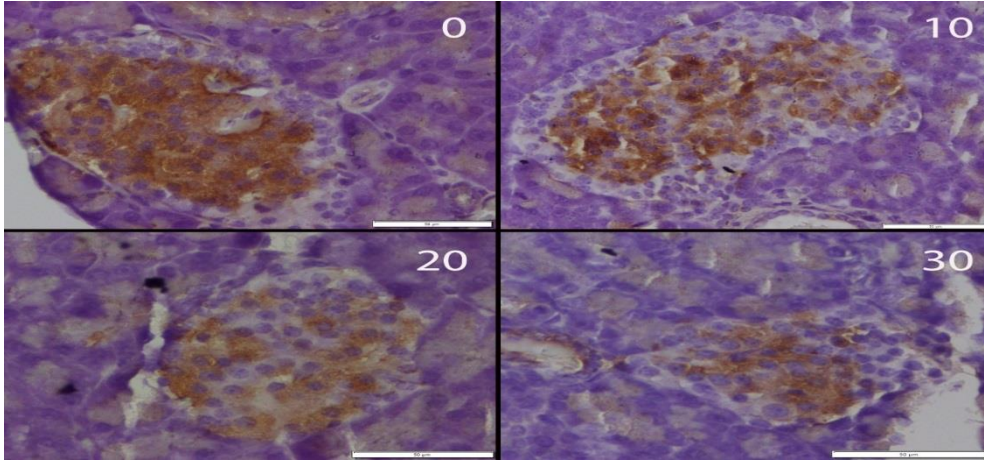
#### 4.4.3. İnsülin Reseptör İmmunohistokimya Bulguları

İnsülin reseptörlerinin innunohistokimyasal incelemelerde tüm Langerhans adacıklarını kapladığı gözlemlendi. Kontrol grubundaki ratlarda tüm adacıklarda

yoğun ekspresyon saptanırken şeker ilave edilen gruplarda reaksiyonun bazı adacıklarda belirgin şekilde azaldığı dikkati çekti. %10 şeker ilave edilen gruptaki değişiklik çok belirgin olmazken %20 ve %30 şeker ilave edilen annelerin bazı adacıklarında belirgin bir azalma görüldü (Resim 11). Benzer bulgulara ve daha şiddetli şekilde yavrularda da rastlandı (Resim 12).



**Resim 11:** Annelerde insülin reseptör immunohistokimya bulguları. Kontrol grubunda belirgin bir reaksiyon gözlenirken %10 şeker ilave edilmiş gruptaki hafif azalmış ekspresyon, %20 ve %30 şeker ilave edilmiş gruptaki immunoreaksiyonunda belirgin azalma. Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Barlar=50µm.



**Resim 12:** Yavrularda insülin reseptör immunohistokimya bulguları. Kontrol grubunda belirgin bir reaksiyon gözlenirken %10 şeker ilave edilmiş gruptaki orta derecede azalmış ekspresyon, %20 ve %30 şeker ilave edilmiş gruptaki immunoreaksiyonunda belirgin azalma. Streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi, Barlar=50µm.

## 5.TARTIŞMA

Tip2 Diyabet, gestasyonel diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar tüm dünyada büyük bir hızla artmaktadır. Bu ciddi artışta yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme alışkanlıkları suçlanmaktadır. Gebelikte diyabet, sık karşılaşılan aşırı kilolu bebek doğumları, doğumsal anomaliler ile çeşitli uzun veya kısa dönem komplikasyonlar meydana getirmektedir(3). Ancak bu durumun sadece GDM veya pregestasyonel DM de meydana gelmediği, GDM saptanmayan ama yüksek şeker içerikli diyetle beslenen prediyabetik gebelerde de oluşabileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda diyetlerine değişik oranlarda şekerli su ilave edilen ratların ve yavrularının günlük su tüketimleri, ağırlıkları, kan glikoz ,insulin değerleri, pankreas morfolojisi, patolojisi ve immunhistokimyasal boya incelemeleri yapılması amaçlanmıştır.

Zhang ve arkadaşlarının 2011 de yapmış olduğu çalışma gebelik döneminde yüksek karbonhidratlı ve yağlı beslenmenin çocuklarda obezite ve kardiyovasküler hastalıklar insulün direnci ve tip-2 diyabet gelişiminin riskini arttırdığını göstermektedir(70). Ayrıca 2010 yılında yapılan bir çalışmada düşük glisemik indeksli diyetle beslenen gebelerde makrozomi sıklığının yüksek glisemik indeksli diyetle beslenen gebelere göre daha az saptandığı, bu şekilde beslenmeyle postprandiyal kan şekerinde piklerin azaltılabileceği ve sonuç olarak makrozomi ve obeziteyle ilişkili ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek insulün direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonun önlenilebileceği düşünöldü(71)

Bizim çalışmamızda gebelik ve emzirme döneminde değişik oranlarda şeker ilaveli suyla beslenen ratlarda ve yavrularında meydana gelebilecek metabolik değişikliklerin incelendi. 4 gruba ayrılan anne ratların diyetine gebelik süresince ve yavrular 1 aylık olana kadar Grup 1 e normal içme suyu; Grup 2 ye %10 şeker ilave edilmiş su; Grup 3 e %20 şeker ilave edilmiş su ve Grup 4 e %30 şeker ilave edilmiş su eklendi. Her gruptan gebe kalmayan veya yavru büyüklüğünü etkileyecek düzeyde çok fazla yavrulayan 3'er anne çalışmadan çıkarılarak çalışmada grup başına 7 anne ve bunların 2'şer yavrusu olmak üzere toplam 84 hayvan ile çalışma tamamlandı. Çalışma süresince hayvanların ağırlıkları ve günlük sıvı tüketimleri kaydedildi. Çalışma sonunda ratların kan, idrar ve pankreas dokularındaki değişimler incelendi.



Çalışmamızdaki ratların ortalama su tüketimleri incelendiğinde, kontrol grubunda günlük  $30.28 \pm 3.09$  ml, %10 luk grupta  $23.42 \pm 1.51$  ml, % 20 lik grupta  $17.28 \pm 1.25$  ml, %30 luk grupta ise  $11.28 \pm 1.11$  ml olacak şekilde şeker konsantrasyonları arttıkça tüketilen şekerli su miktarının azaldığı gözlenmiştir. Jurgens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise % 10 ve %15 oranında hazırlanmış fruktoz ve sukroz çözeltisi verilen farelerin yem tüketiminde azalma olduğu bunun nedeninin ise farelerin toplam enerji alımını dengelemek için yemden aldıkları enerji miktarını düşürdükleri şekilde yorumlanmıştır(72). Bizim çalışmamızda ise şeker konsantrasyonlarının yüksek olmasının şekerli su tüketimini zorlaştırması nedeniyle ratların günlük aldıkları enerji miktarını dengelemek için şekerli su tüketimini azalttıkları düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki anne ratların doğumdan 1 ay sonra ölçülen ağırlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda ortalama anne ağırlığı  $217.14 \pm 5.52$  gr iken diğer gruplarda sırasıyla %10- $264.85 \pm 17.31$ gr, %20- $265.07 \pm 11.69$  gr ve % 30- $281.85 \pm 22.71$  gr olarak ölçüldü. Ayrıca diğer gruplar arasında da (%10-%20, %10-%30, %20-%30) ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $<0.05$ )(tablo 9.)

Shankar ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları bir çalışmada da yüksek karbonhidratlı diyetle beslenen ratlarda kontrol grubuna göre ağırlık artışı anlamlı fark bulunmuştur(73). Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek yağlı ve yüksek sukroz ile beslenen farelerle kontrol grubu incelenmiş, yüksek yağlı ve sukroz içerikli beslenen grupta obezite, metabolik sendrom ve insulin sinyalizasyon bozuklukları meydana geldiği gözlenmiştir(63). 2014 yılında Meram tıp fakültesinin yapmış olduğu başka bir çalışmada ise kontrol grubuyla kıyaslandığında %15 sukroz içeren şekerli suyla beslenmiş grupta da kilo artışının saptanması çalışmamızı desteklemektedir. Önceki yapılan çalışmalara ek olarak bizim çalışmamızda ratların diyetlerine eklenen şekerli su konsantrasyonlarının artmasıyla annelerdeki ağırlık artışı arasında korelasyon varlığı dikkati çekmektedir.

Yavru ratlarda da anneleri şekerli suyla beslenenlerin kontrol grubuna göre 1. ayda ölçülen ağırlıklarında anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda ortalama yavru ağırlığı  $31.92 \pm 3.92$  gr iken diğer gruplarda sırasıyla %10- $50.00 \pm 3.12$  gr, %20- $60.35 \pm 8.14$  gr, % 30- $77.75 \pm 11.80$  gr olarak ölçüldü. Bu sonuçlara bakarak annelerdeki gestasyonel ve emzirme dönemindeki beslenme alışkanlığı sonucu

oluşan obezitenin ve insulin direncinin, hiperinsulinemiye bağlı yavrular üzerinde de obezogenik etkiye yol açabileceği ve bu etkinin alınan şeker konsantrasyonu ile paralel olarak daha da artabileceği düşünülmektedir.

Nivoit ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada, gebelik ve emzirme döneminde yüksek yağ ve karbonhidratlı diyetle beslenen ratların yavrularında da doğum sonrası ilerleyen haftalarda kilo artışı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur(74).

Çalışmamızda anne ve yavru ratların kan glikoz düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. İdrarda ise glikoz saptanmamıştır. Çalışmamızdaki grupların hiçbirinde GDM gelişmemiştir, ancak kan glikoz düzeylerinde ılımlı bir artış olmuştur. Kontrol ve % 10 luk şekerli suyla beslenen ratlar arasında kan glikozu farkı anlamlı bulunmazken %20 ve %30 şekerli suyla beslenen ratlarda bu fark anlamlıdır. Yavrularda da ölçülen kan glukoz değerleri normal aralıklarda olmasına karşın şekerli beslenmeyle tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu.(tablo 10.)

Aynı şekilde insulin değerleri karşılaştırıldığında da hem anne hem yavru ratlarda insulin değerlerinin verilen şeker konsantrasyonu ve kan glikozu düzeyleriyle kore olarak artmış olduğu görüldü. İnsulin düzeyi kontrol ve % 10 luk çözeltiyle beslenen yavrular arasında anlamlı değişmezken kontrol, %20 ve %30 luk çözeltiyle beslenen gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu(tablo 11). Bu durum yüksek konsantrasyonda şekerli beslenmenin annelerde olduğu gibi yavrularda da insulin direncinin gelişebileceğini göstermiştir. Ayrıca hem glikoz hem insulin değerlerinin diyabetik sınırlarda olmasa da anlamlı olarak yüksek çıkması ratların yüksek şekerli diyetle prediyabetik olmaya eğilimli olduğunu gösterdi.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yüksek yağlı ve yüksek sukroz ile beslenen farelerde obezite metabolik sendrom ve insulin sinyalizasyon bozuklukları meydana geldiği, kan insulin değerlerinin artıp hiperinsulinemi geliştiği gözlemlendi(63). Yine Ana Burgeiro ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yüksek sukroz içerikli diyetle beslenen ratlarda lipid ve glikoz metabolizmasında bozulma meydana geldiği, hiperinsulinemi, insulin direnci ve hiperlipidemi geliştiği gözlemlenmiştir(66). Shankar ve arkadaşlarının 2008 yılında intragastrik infuzyon yoluyla yüksek karbonhidrat diyeti uyguladıkları annelerin

yavrularında da insulin direnci, leptin düzeyi ve kilo artışının saptanması çalışmamızı desteklemektedir(75,76).

Nekropsi bulgularında makroskopik olarak abdominal yağlanmada artış tespit edildi. Bu durum da Shankar'ın çalışmasında gösterilen yüksek karbonhidrat diyeti sonrası yağ dokusundaki transkriptonik değişikliklerle uyumlu olup beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düşündürmüştür(77). Yine maternal insulin direnci ve kilolu kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucu maternal hiperglisemi ve insulin direncinin maternal ve bebek adipozitesi üzerine önemli etkileri olabileceği gösterilmiştir(78).

Pankreas örnekleri incelemelerinde ise makroskopik olarak gözlenen hipereminin, hiperglisemi ve hiperinsulinemiyle artan proinflamatuvar sitokin üretimine bağlı oluşan pankreatik inflamasyonlar ile ilişkili olabileceği düşünüldü. (Resim 5)

Pankreas immunhistokimyasal boyamalarında adacık hücrelerinde, insulin, glukagon ve insulin reseptör boyaması sonuçlarında ise artan şeker oranlarıyla ters orantılı olarak boyanma miktarlarının azaldığı gözlemlendi. Ayrıca artan şeker oranlarıyla korale bir şekilde adacık hücrelerinde artmış vakuolizasyon da saptandı. Bu durumun da yüksek sukroz diyetinin pankreas adacık hücreleri üzerinde oluşturduğu inflamasyonun adacık hücrelerinde meydana getirdiği hasara bağlı olduğu düşünüldü.

2011 yılında yapılan diyetlerine %40 sukroz ilave edilen ratların metabolizma ve pankreas örneklerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada pankreas inflamasyonu ve adacık hücre hasarının olduğu gösterilmiştir(79). Ergaz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise diyabetik ve non diyabetik ratların %15 sukroz ilave edilen diyabetojenik beslenmeyle yavrularında oluşabilecek metabolik bozukluklar ve pankreatik hasar araştırılmıştır. Sonuç olarak yüksek sukrozla beslenmenin maternal hiperglisemiye sebep olarak diyabetik olmayan ratlarda da pankreas hasarını arttırabildiği gözlenmiştir(69).

Çalışmamızda yavruların pankreasları da incelendiğinde anneleriyle benzer dejeneratif ve immunhistokimyasal boyanma değişikliklerin olduğu gözlemlendi. Yavru pankreaslarında da langerhans adacık hücrelerinde dejenerasyon (Resim 6), insulin sekresyonunda azalma (resim 8), insulin reseptör ekspresyonunda ve

boyanmasında azalma (resim 12) gözlemlendi. Bu durumun annedeki hiperglisemi ve hiperinsulineminin yavru pankreas üzerinde de dejenerasyon ve hasar meydana getirmesiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hem annelerin hem de yavruların pankreaslarında glukagon reseptör boyamalarında diyetle eklenen şeker konsantrasyonlarıyla ters orantılı olarak az boyanmanın olması ise, diyetle uzun süre yüksek konsantrasyonlarda şeker alımına bağlı glukagon salınımında adaptif olarak azalmaya sekonder olduğu düşünüldü.

Bu bulgular bize gebelik ve emzirme döneminde yüksek şekerle beslenmesinin yavru pankreas langerhans hücrelerinde de hasar yapıcı etkilere yol açabileceğini gösterdi. Benzer pankreatik hasar bulguları Ergaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu, diyabetik olmayan gebe ratlara yüksek şeker içerikli diyetin verildiği çalışmada da yavru pankreaslarında gözlemlendi. Ayrıca 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise şekerle tatlandırılmış gıdalarla beslenmenin yavrularda metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi üzerine etkileri kanıtlanmıştır(80).

Daha önceki çalışmalarla paralellik arz eden çalışmamızda önceki verilere ek olarak anne ve yavrularda diyetle yüksek miktarda şeker alımının pankreatik hasara sebep olmasının yanısıra, oluşan pankreatik hasarın alınan şeker konsantrasyonu ile de ilişkili olarak arttığı gözlemlenmiştir.

## **6.Sonuç**

Bu çalışmanın sonucuna göre, normal sağlıklı gebelerde yüksek miktarda günlük şeker alımı anne ve yavru metabolik dengesi üzerine olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Bu etkiler alınan şeker miktarıyla da bağlantılı olarak artmakta ve yavrunun pankreas langerhans adacık hücrelerinde hasar meydana getirmektedir. Sonuç olarak uzun dönemde gelişebilecek olan obezite insülin direnci ve tip 2 diyabet için risk oluşturmaktadır. Bu konuda daha kapsamlı veriler elde etmek için yavruların daha uzun dönem ve daha kapsamlı incelendiği yeni çalışmalar yapılması önerilmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Yılmaz T. Diabetes mellitusun tanı kriterleri ve sınıflaması. T Yılmaz, M Bahçeci, A Büyükbeşe (eds), Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, birinci baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı, 2003.
2. Riskin A, Garcia-Prats JA. Infant of a diabetic mother. Accessed Feb 2015. <http://www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother>
3. Persaud O.D.D:Maternal Diabetes and and the consequences for her offspring. J.Dev.Dis. 2007 Vol. 13 , no 1 ,101-134.
4. Whiting D.R.,Guariguata L., Weil C., and Shaw J., "IDF diabetes atlas : global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030," Diabetes Research and Clinical Practice, vol. 94, pp. 311-321, 2011.
5. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2013; 16-17.
6. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. Nature, 1982; 298: 167-169
7. Schott M, Schatz D, Atkinson M, Krischer J, Mehta H, Vold B, Maclaren N. GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. J Autoimmunity, 1994;7: 865-872.
8. Atkinson MA, Maclaren NK, Riley WJ, Winter WE, Fisk DD, Spillar RP. Are insulin autoantibodies markers for insulindependent mellitus? Diabetes 35; 1986; 894-898.
9. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2013; 22-23.
10. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal Medicine. 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 2004; 1023-1061.
11. The Diabetes and Complication Trial Research Group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes. Dermendez G., Nodas J., Sa'pi Z. Lipoblastoma-

- Like Lipoatrophy induced by human insulin Morphological evidence for local dedifferentiation of adipocytes? *Diabetologia* s:945,2000.
12. Yenigün M., Diabetik makroanjyopatj (diabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001, İstanbul, s: 31
  13. Biessels GJ, Kapella AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37: 643–650.
  14. Pollerberg GE, Burrjidge K, Krebs KE, Goodman SR, Schachner M. The 180-kD component of the neural cell adhesion molecule N-CAM is involved in a cell-cell contacts and cytoskeleton-membrane interactions. *Cell and Tissue Research* 1987;250:227–236.
  15. Ryan CM. Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors *Diabetes Care* 1988;11;86-93
  16. Tun PA, Nathan DM, Perlmutter LC. Cognitive and affective disorders in elderly diabetics. *Clin Geriatr Med* 1990;6:731–746.
  17. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. İn: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets*. 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers:1-61, 2004
  18. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies:326-337,2003
  19. Catalano P, Huston, L, Amini, S.B., and Kalhan, S.C. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 903-916
  20. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*, 2005; 23: 17-24.
  21. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2013; 122: 406.
  22. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Troyan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health*, 2013; 103: 65.
  23. Moore TR, Griffing GT. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Accessed Medscape Feb 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview>
  24. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National

- Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013; 159: 123.
25. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2013; 26-27.
  26. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 576
  27. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 597.
  28. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 560.
  29. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, Myatt L, Roberts JM, Spong CY, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Sciscione A, Tolosa JE, Saade GR, Sorokin Y; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 2012; 119: 1227.
  30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*, 2011; 34 (Suppl. 1): S11-6134 (Suppl. 1): S11-61.
  31. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2013; 26-27.
  32. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97
  33. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
  34. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.



35. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1–31.
36. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
37. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Periconception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2012; 55: 936–47.
38. Walker, J. D. (2008), NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. London, March 2008. *Diabetic Medicine*, 25: 1025–1027.
39. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 4227–49.
40. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 1845–59.
41. Gouveri E1, Papanas N, Hatzitolios AI, Maltezos E. Breastfeeding and diabetes. *Curr Diabetes Rev*, 2011; 7: 135–42.
42. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr*, 1990; 9: 320.
43. Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 2009; 113: 1307.
44. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000; 93: 185.
45. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest*, 1976; 57: 1652.
46. Cunningham FG: Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al:
47. Eds. *Williams Obstetrics 21' th ed.* Appleton & Lange :567-618, 2001

48. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2008; 31 Suppl 1: S61.
49. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
50. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161: 415.
51. Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. *Diabetes*, 1985; 34 Suppl 2: 78.
52. Coustan DR, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. Accessed Feb 2015. <http://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glycemic-control-and-maternal-prognosis>.
53. BAYSAL, A. (2008). *Beslenme*. 1. Bölüm, 12. Baskı, Hatiboğlu Yayınları, Ankara.
54. AKSOY, M. (2000). *Beslenme Biyokimyası*. 4. Bölüm, Hatiboğlu Yayınları, Ankara.
54. FOSTER-POWEL, K., HOLT, S. H., BRAND-MILLER, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values. *American Journal of Clinical Nutrition*. 76: 5-56.
55. Lemieux RU, Huber G . "A chemical synthesis of sucrose". *J. Amer. Chem. Soc.* 75(16): 4118-4118, 1953.
56. Kretchmer, N; Hollenbeck CB . *Sugars and Sweeteners*. CRC Press, Inc), 1991.
57. . Miraski B. Sugar's money, influence continue to plague domestic candy companie,<http://news.medill.northwestern.edu/chicago/news.aspx?id=92869,2008>
58. High sucrose intake during gestation increases angiotensin II type 1 receptor-mediated vascular contractility associated with epigenetic alterations in aged offspring rats.Wu L, Shi A, Zhu D, Bo L, Zhong Y, Wang J, Xu Z, Mao C *Peptides*. 2016 Dec; 86():133-144.
59. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of nutrition and metabolism* 2015; 2015: 823081.

60. Long-term effects on pancreatic function of feeding a HC formula to rats during the preweaning period. Vadlamudi S<sup>1</sup>, Hiremagalur BK, Tao L, Kalhan SC, Kalaria RN, Kaung HL, Patel MS. 1993
61. Thresher JS, Podolin DA, Wei Y, Mazzeo RS, Pagliassotti MJ. Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: 1334-40.
62. Morphological Changes of Rat Endocrine Pancreas in Experimental Diabetes Nigar VARDI\*, Muharrem UÇAR\*, Mustafa IRAZ\*\*, Feral ÖZTÜRK\*
63. Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signalling and inflammation in mice Zhi-Hong Yang\*, Hiroko Miyahara, Jiro Takeo and Masashi Katayama Yang et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012
64. Impact of Diet Composition in Adult Offspring is Dependent on Maternal Diet during Pregnancy and Lactation in Rats Megan C. Hallam 1 and Raylene A. Reimer 1,2,\* Department of Biochemistry & Molecular Biology, University of Calgary, 3330 Hospital Drive NW, Calgary, AB T2N 4N1, Canada january 2016
65. High dietary fat and sucrose results in an extensive and time-dependent deterioration in health of multiple physiological systems in mice. James G. Burchfield<sup>1,2\*</sup>, Melkam A. Kebede<sup>1\*</sup>, Christopher C. Meoli<sup>1,2\*</sup>, Jacqueline Charles Perkins Centre, School of Life and Environmental Sciences, University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia february 2018
66. Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet Ana Burgeiro 1,†, Manuela G. Cerqueira 1,†, Bárbara M. Varela-Rodríguez 1, Sara Nunes 1,2, Paula Neto 3, Frederico C. Pereira 1,2, Flávio Reis 1,2,\* and Eugénia Carvalho 1,4,5,6,\* june 2017
67. Talerigo L, Giampietro O, Penno G et al. Relation of glucose tolerance test to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 1989;315:989.
68. *Obstet Gynecol.* The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. Lindsay MK<sup>1</sup>, Graves W, 1989 Jan;73(1):103-6.
69. Birth Defects Research (Part B) Diabetes in the Cohen Rat Intensifies the Fetal Pancreatic Damage Induced by the Diabetogenic High Sucrose Low Copper Diet Zivanit Ergaz,1,2\* Meytal Neeman-azulay,1 Liza Weinstein-Fudim,1 Sarah

Weksler-Zangen,<sup>1,3</sup> Dana Shoshani-Dror,<sup>1</sup> Moshe Szyf,<sup>4</sup> and Asher Ornoy<sup>1</sup>  
107:21–31 (2016)

70. Zhi-Yun Zhang, Jin-Jing Zeng, Marina Kj,rgaard, Ni Guan,Kirsten Raun, Cecilia Nilsson and Ming-WeiWang. Effects of a maternal diet supplemented with chocolate and fructose beverage during gestation and lactation on rat dams and their offspring. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* ; 38, 613–622, 2011.
71. The influence of maternal glycaemia and dietary glycaemic index on pregnancy outcome in healthy mothers Ciara A. McGowan and Fionnuala M. McAuliffe 2010
72. Jurgens,H., Haass,W., Castaneda,T.R.,Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Research & Clinical Practice*,13, 146–56, 2005.
73. Carbohydrate-responsive gene expression in the adipose tissue of rats.Shankar K<sup>1</sup>, Harrell A, Kang P, Singhal R, Ronis MJ, Badger TM. 2010
74. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance.Nivoit P<sup>1</sup>, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C, Reusens B. 2009
75. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring.Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Feb; 294(2):R528-38
76. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder ratsindependent of excess energy intake Roncal-Jimenez CA<sup>1</sup>, Lanasp MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Jalal D, Andres-Hernando A, Tanabe K, Madero M, Li N, Cicerchi C, Mc Fann K, Sautin YY, Johnson RJ.2011
77. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring.Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Feb; 294(2):R528-38
78. Testing the fuel-mediated hypothesis: maternal insulin resistance and glucose mediate the association between maternal and neonatal adiposity, the Healthy Start study.Shapiro AL<sup>1</sup>, Schmiege SJ, Brinton JT, Glueck D, Crume TL, Friedman JE, Dabelea D.2015

79. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake Roncal-Jimenez CA<sup>1</sup>, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Jalal D, Andres-Hernando A, Tanabe K, Madero M, Li N, Cicerchi C, Mc Fann K, Sautin YY, Johnson RJ. 2011.
80. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. Malik VS<sup>1</sup>, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2477-83. doi: 10.2337/dc10-1079. Epub 2010 Aug 6.