

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYETE EKLENEN FARKLI TÜRLERDEKİ ŞEKERİN YAĞ  
ASİT TRANSLOKASYONU, DEPOLANMASI VE İŞTAH İLE  
İLİNTİLİ PEPTİDLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dyt. Betül KİŞİOĞLU**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2017**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYETE EKLENEN FARKLI TÜRLERDEKİ ŞEKERİN YAĞ  
ASİT TRANSLOKASYONU, DEPOLANMASI VE İŞTAH İLE  
İLİNTİLİ PEPTİDLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dyt. Betül KİŞİOĞLU**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL**

**ANKARA  
2017**

**ONAY SAYFASI****Diyete Eklenen Farklı Türlerdeki Şekerin Yağ Asit Translokasyonu, Depolanması Ve  
İştah İle İlişkili Peptidler Üzerine Etkileri****Dyt. Betül Kişioğlu**

Bu çalışma 15.08.2017 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme Bilimleri Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

*Prof. Dr. Efsun KARABUDAK*  
*Gazi Üniversitesi*

**Tez Danışmanı:**

*Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL*  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:**


*Yrd. Doç. Dr. Mevlüde KIZIL*  
*Hacettepe Üniversitesi*



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Tarih

17 Ağustos 2017

  
Prof. Dr. Diclehan Orhan  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin 15.02.2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum. (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

15 /08/2017



**Betül KİŞİOĞLU**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



*Dyt. Betül KİŞİOĞLU*

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin boyunca bana emek veren, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, manevi olarak beni destekleyen ve cesaretlendiren sevgili danışman hocam Doç. Dr. Reyhan Nergiz Ünal'a,

Tezimin laboratuvar analiz süreçlerinde bana yardımcı olan çalışma arkadaşlarım Uzm. Dyt. Armağan Aytuğ Yürük, Dyt. Elif Uğur ve Dr. Dyt. Funda Tamer'e,

Her zaman yanımda olan ve beni her anımda destekleyen sevgili annem, babam, kardeşim ve yakın arkadaşlarıma,

Çok teşekkür ederim.

Betül Kışioğlu

## ÖZET

**Kişioğlu, B. Diyete Eklenen Farklı Türlerdeki Şekerin Yağ Asit Translokasyonu, Depolanması Ve İştah İle İlişkili Peptidler Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017.** Bu çalışma gebelik öncesi, sırası ve laktasyon döneminde fazla miktarda ilave şeker (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu) alımının anne ve yavru ratlarda; obezite ile ilişkili yağ asit translokasyonu ve depolanması, iştah ile ilintili peptidler ve insülin direnci üzerine etkilerini incelemek amacıyla yürütülmüştür. Çalışmada kullanılan organ ve dokular 29 adet Sprague Dawley cinsi, dişi ratlar ve çiftleştirilme sonrası doğan 196 yavru ratın daha önceden elde edilmiş doku ve organları kullanılmıştır. 3 haftalık ratlar 2 haftalık wash-out dönemi sonrasında 5 gruba ayrılarak içme sularına %20 w/v oranında sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) veya maltodekstrin 12 hafta süresince eklenmiştir. Beşinci grup ise sade içme suyu ile beslenen kontrol grubudur. Aynı diyete gebelik öncesi, sırası ve laktasyon dönemlerinde (18 hafta) devam edilmiştir ve sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Annelerde yem tüketimi YFMŞ ve sükroz alan gruplarda yüksek iken ilave şeker içeren su tüketimi YFMŞ alan grupta en yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Maternal ilave şeker alımı annelerde vücut ağırlığını arttırmıştır fakat yavrularda YFMŞ ve fruktoz gruplarında artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Plazma leptin değerleri annelerde fruktoz grubu, yavrularda ise YFMŞ ve fruktoz grubunda düşüktür ( $p<0,05$ ). Plazma ghrelin değerleri ise hem annelerde hem de yavrularda YFMŞ grubunda yüksektir ( $p<0,05$ ). Maternal ilave şeker alımı annelerde ve yavrularda vücut yağ miktarını, plazma glukozu, plazma insülini ve HOMA-IR indeksini arttırmıştır ( $p<0,05$ ). Maternal YFMŞ alımı annelerde ve yavrularda sCD36 değerlerini yükseltirken maternal fruktoz sadece annelerde sCD36 değerlerini yükseltmiştir ( $p<0,05$ ). Karaciğerde p-ACC1 ekspresyonu annelerde en yüksek olan grup YFMŞ alan grup iken yavrularda fruktoz grubudur. Bu çalışmanın sonuçları; maternal diyetle ilave şeker tüketiminin hem annede hem de yavruda iştah ve lipogenez aracılığıyla obezite ve ilişkili diğer hastalıklara zemin oluşturabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İlave şeker, obezite, iştah, lipogenez, gelişimsel programlama.

## ABSTRACT

**Kisioglu, B. The Effects Of Different Added Sugar Sources In The Diet On Fatty Acid Translocation, Accumulation And Peptides Related To Appetite. Hacettepe University, Health Sciences Institute, Master of Science Thesis in Nutritional Sciences, Ankara, 2017.** This study was done to examine the effects of high consumption of added sugar (sucrose, fructose, high fructose corn syrup) on dams and pups when consumed as a part of the maternal diet through the points of obesity, fatty acid translocation and accumulation, appetite peptides, and insulin resistance. The blood and tissues used in this study was provided from Sprague Dawley rats (n=29) and their pups (n=196). After a wash-out period rats were divided into five groups. Added sugars (sucrose, fructose or high fructose corn syrup-HFCS) were added in the drinking water of rats at a concentration of 20% w/v, the same amount of maltodextrin was added to the drinking water of the vehicle and plain water was administered to the control group. The same diets were continued before, during gestation and lactation at a total of 18 weeks. The analysis results of the dietary manipulation groups were compared with the control group. Feed intake was high in the HFCS and sucrose groups whereas drink intake was high only in the HFCS group ( $p<0,05$ ). Maternal added sugar intake increased body weights of dams whereas maternal HFCS and fructose intake increased body weights of pups ( $p<0,05$ ). Plasma leptin was decreased in the fructose group of dams whereas decreased in the HFCS and fructose group of pups ( $p<0,05$ ). Plasma ghrelin was increased both in dams and pups in the group of HFCS ( $p<0,05$ ). Maternal added sugar intake increased the body fat, plasma glucose, plasma insulin and HOMA-IR index values of both dams and pups ( $p<0,05$ ). Maternal HFCS intake increased sCD36 in both dams and pups whereas maternal fructose intake only increased sCD36 in dams ( $p<0,05$ ). The expression of phosphorylated Acetyl CoA Carboxylase in the liver was the highest in the HFCS group of dams and in the fructose group of pups. The results of this study shows that added sugar consumption during pre-gestation, gestation and lactation may lead to obesity and other related disorders through the appetite and lipogenesis mechanisms in both dams and pups.

**Keywords:** Added sugar, obesity, appetite, lipogenesis, developmental programming.



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLOLAR	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar (Hipotezler)	2
1.2.1. Amaçlar	2
1.2.2. Varsayımlar (Hipotezler)	2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Obezite ve Obezite Prevalansı	3
2.2. İştah, Besin Alımı ve Obezite	4
2.3. Lipogenez ve Obezite	7
2.4. İnsülin Direnci ve Obezite	11
2.5. Gelişimsel Programlama Hipotezi ve Deneysel Hayvan Çalışmaları	13
2.6. Gelişimsel Programlamada Rol Oynayan Maternal Diyet Faktörleri	16
2.7. Obezite ve Gelişimsel Programlama	19
2.8. Diyetle Alınan İlave Şeker ve Obezitenin Gelişimsel Programlaması	21
2.8.1. İlave Şeker Türleri ve Tüketimleri	21
2.8.2. Vücutta Fruktoz ve Glukozun Metabolizması	23
2.8.3. Fruktozun Metabolik Etkileri	25
2.8.4. Diyetle Alınan Bazı İlave Şekerlerin (Glukoz, Fruktoz ve Sükroz) Metabolik Açıdan Karşılaştırılması	28
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	32
3.1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Çalışmanın Özeti	32
3.2. Organ ve Dokularda Yapılan Analizler	35

3.2.1. Toplam Vücut Yağı Miktarı Tayini	35
3.2.2. Kanda Glukoz Analizi	36
3.2.3. Kanda İnsülin Analizi	36
3.2.4. İnsülin Direnci İndeksinin (HOMA-IR) Hesaplanması	37
3.2.5. İnsülin Duyarlılığı İndeksinin (QUICKI) Hesaplanması	37
3.2.6. Kanda Leptin Analizi	37
3.2.7. Kanda Ghrelin Analizi	38
3.2.8. Kanda sCD36 Analizi	39
3.2.9. Karaciğerde Asetil CoA Karboksilaz 1 (ACC1) ve Fosforile Formlarının Western-Blot Yöntemiyle Analizi	39
3.3 Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	40
<b>4. BULGULAR</b>	41
4.1. Maternal Bulgular	41
4.1.1. Anne Ratların Yem ve Su Tüketimi, Vücut Ağırlığı Artışı ve İştah Durumuna Ait Bulguları	41
4.1.2. Anne Ratların Lipogenezde Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları	48
4.2. Fetal Bulgular	50
4.2.1. Yavru Ratların Doğum Ağırlıkları, Laktasyon Sırasındaki Vücut Ağırlığı Değişimleri ve İştah Durumuna Ait Bulguları	50
4.2.2. Yavru Ratların Lipogenezde Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları	52
<b>5. TARTIŞMA</b>	55
5.1. Maternal Bulgular	55
5.1.1. Anne Ratların Yem ve Su Tüketimi, Vücut Ağırlığı Artışı ve İştah Durumuna Ait Bulguları	55
5.1.2. Anne Ratların Lipogenezde Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları	62
5.2. Fetal Bulgular	68
5.2.1. Yavru Ratların Doğum Ağırlıkları, Laktasyon Sırasındaki Vücut Ağırlığı Değişimleri ve İştah Durumuna Ait Bulguları	68

5.2.2. Yavru Ratların Lipogenezde Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları	72
<b>6. SONUÇLAR</b>	75
<b>7. ÖNERİLER</b>	80
<b>8. KAYNAKLAR</b>	82
<b>9. EKLER</b>	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACC</b>	Asetil CoA Karboksilaz
<b>AChE</b>	Asetilkolinesteraz
<b>ACL</b>	ATP Sitrat Liyaz
<b>AgRP</b>	Agouti İlişkili Hormon
<b>AMPK</b>	AMP-Aktive Protein Kinaz
<b>ARC</b>	Arkuat Nukleus
<b>ATP</b>	Adenin Triofosfat
<b>BCA</b>	Bicinchoninic Acid Assay
<b>BKİ</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>CD36</b>	Yağ Asidi Translokaz Proteini
<b>CRH</b>	Korkikotropin Salgılayıcı Hormon
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>DHAP</b>	Dihidroksi Aseton Fosfat
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>DNL</b>	<i>De novo</i> Lipogenez
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay
<b>FAS</b>	Yağ Asidi Sentaz
<b>GLP-1</b>	Glukagon Benzeri Peptid-1
<b>GLUT</b>	Glukoz Taşıyıcı Protein
<b>HDL-C</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HOMA-IR</b>	İnsülin Direnci İndeksi
<b>HRP</b>	Horseradish Peroksidaz
<b>HPA</b>	Hipotalmik Hipofizer Adrenal Aks
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>LCFAs</b>	Uzun Zincirli Yağ Asitleri
<b>LDL-C</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LPL</b>	Lipoprotein Lipaz
<b>MCH</b>	Melanin Yoğunlaştırıcı Hormon

<b>MCP</b>	Monosit Kemotraktan Protein
<b>mRNA</b>	Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>MSH</b>	Melanosit Stimüle Edici Hormon
<b>NAFLD</b>	Non Alkolik Karaciğer Yağlanması
<b>NASH</b>	Non Alkolik Steatohepatit
<b>NEFA</b>	Non-esterifiye Yağ Asitleri
<b>NHANES</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması
<b>NPY</b>	Nöropeptid Y
<b>oxLDL</b>	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>PAI</b>	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
<b>POMC</b>	Proiomelanokortin
<b>PPAR</b>	Peroksizom Proliferatör Aktivite Reseptör
<b>PVDF</b>	Polyvinylidene Difluoride
<b>QUICKI</b>	İnsülin Duyarlılığı İndeksi
<b>sCD36</b>	Çözünür Yağ Asidi Translokaz Proteini
<b>SREBPs</b>	Sterol Regülatör Element Bağlayıcı Proteinler
<b>TC</b>	Total Kolesterol
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>USDA</b>	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
<b>VLDL-C</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>YFMS</b>	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Araştırmanın genel aşamaları ve planı.	34
4.1.	Anne ratların karaciğerlerinde Asetil CoA Karboksilaz enzimi düzeyi.	50
4.2.	Yavru ratların karaciğerlerinde Asetil CoA Karboksilaz enzimi düzeyi.	54

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Anne ratların çalışma suresince yem tuketim durumu.	42
<b>4.2.</b> Anne ratların çalışma suresince ilave şeker içeren veya içermeyen (kontrol) su tuketim durumu.	43
<b>4.3.</b> Anne ratların yem tuketiminden gelen günlük enerji alımları.	44
<b>4.4.</b> Anne ratların ilave şeker içeren ve içermeyen (kontrol) su tuketiminden gelen günlük toplam enerji alımları.	45
<b>4.5.</b> Anne ratların tüm müdahale suresince ortalama günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları.	46
<b>4.6.</b> alışma suresince dönemlere göre maternal vücut ağırlığı.	47
<b>4.7.</b> Anne ratların iştah ve vücutta yağı artışı ile ilgili biyokimyasal parametreleri.	48
<b>4.8.</b> Anne ratların kan glukoz regülasyonu ile yağ asit translokasyonuna ait bulguları.	49
<b>4.9.</b> Yavru ratların doğum ağırlıkları ve laktasyon sırasındaki vücut ağırlıkları değişimleri.	51
<b>4.10.</b> Yavru ratların iştah ve toplam vücut yağı artışı ile ilgili biyokimyasal parametreleri.	52
<b>4.11.</b> Yavru ratların kan glukoz regülasyonu ile yağ asit translokasyonuna ait bulguları	53

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre obezite; vücutta sağlığı bozabilecek fazla ya da anormal bir yağ birikimi olarak tanımlanan, önlenebilir bir sağlık problemidir (1-3). Obezite prevalansı gün geçtikçe artmaktadır ve son yıllarda ciddi bir artış göstermektedir (1-3). Uluslararası ve ulusal raporlara göre Türkiye'de obezite prevalansı yetişkinler, adolesanlar ve çocuklarda yüksektir (4-6).

Obezite günlük enerji alımının kronik olarak fazla olmasıyla sonuçlanan bir durumdur (7-10). Günlük enerji gereksinmesini çok az bir oranda geçmek bile ağırlık kazanımına götürebilmektedir (7). Vücut ağırlığı ise kompleks homeostatik mekanizmalarla regüle edilmektedir (7, 11, 12). Obezitenin prevalansının artmasıyla, çalışmalar vücut ağırlığı ve besin alımını etkileyen iştah regülasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır (7).

Obezite ve beslenme ilişkisinde karbonhidratlar kilit makro besin öğeleridir (13). Dünya genelinde günlük diyetle artan ilave şeker içeren yiyecek ve içecek tüketimi, artan sağlık sorunları, obezite, ateroskleroz, tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (13). Batı diyeti yüksek miktarda ilave şeker (sükroz, fruktoz ve glukoz) içermektedir (14-16). Son yıllarda ise yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS) tüketimi dikkatleri çekmektedir. Besin alımı kontrolünde ve metabolik süreçlerde bütün karbonhidrat kaynaklarının aynı etkiye sahip olmadığı çalışmalarda gösterilmektedir (17). İlave şeker içeren solüsyonlara maruz kalan deney hayvanlarında, obezite gözlenmesine rağmen hangi formdaki şekerlerin diyet kaynaklı obeziteye daha çok katkı sağladığı hala bir soru işaretidir (18-20).

Obezitenin programlanmasında maternal çevrenin rol aldığına ve fetal etkileri olduğuna dair veriler bulunmaktadır (21, 22). İnsan çalışmalarına göre, maternal vücut kütle indeksi (BKİ) erken yaştan itibaren çocukluk çağı adipozitesi ile ilişkili olup, yetişkinlik döneminde metabolik hastalıklara yatkınlığı arttırabilmektedir (3, 22). Maternal obeziteye bağlı olarak çocukluk döneminde artan vücut ağırlığının hiperfajiye ve merkezi enerji dengesi regülasyonunda bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir (23). Yetişkin dönemdeki hiperfaji, programlamanın bir sonucu olabilir ve birçok metabolik bozukluğun patojenezine katkıda bulunabilmektedir (24).



İlave şekerin günümüzde artan tüketimi göz önünde bulundurulduğunda, gelişimsel programlamayı inceleyen çalışmalar az olmakla beraber, ilave şeker türlerinin aralarındaki farkı inceleyen çalışma yoktur. Aynı şekilde ilave şekerin metabolizmadaki etkisini, obezite ve/veya maternal obezite ile ayıran çalışma yoktur. Dolayısıyla, bu çalışmada gelişimsel programlamada maternal diyetle alınan çeşitli ilave şekerlerin (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu) annede ve yavruda gelişebilecek obezite, lipogenez, insülin duyarlılığı ve iştah peptidlerine etkileri incelenmiştir.

## **1.2. Amaç ve Varsayımlar (Hipotezler)**

### **1.2.1. Amaçlar**

Çalışmanın birinci amacı gebelik öncesi, sırası ve laktasyon döneminde fazla miktarda alınan farklı türde ilave şekerin (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu) anne ratlarda obezite ile ilişkili yağ asit translokasyonu ve depolanması, iştah (yem tüketimi ve iştah ile ilintili peptidler) ve insülin direnci üzerine etkilerini incelemektir. İkinci amacı ise maternal diyetle fazla miktarda farklı türde ilave şeker (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu veya maltodekstrin) maruz kalan yavru ratlarda obezite ile ilişkili yağ asit translokasyonu ve depolanması, iştah (iştah ile ilintili peptidler) ve insülin direnci üzerinde etkilerini incelemektir.

### **1.2.2. Varsayımlar (Hipotezler)**

Bu araştırmanın birinci hipotezi; diyetle fazla miktarda farklı türde ilave şeker (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu veya maltodekstrin) alımı; anne ratlarda obezitenin altında yatan mekanizmalardan lipogenez, insülin duyarlılığı ve iştahı farklı şekilde etkileyebilir. İkinci hipotezi ise; maternal diyetle fazla miktarda farklı türde ilave şeker (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu veya maltodekstrin) maruziyet; yavru ratlarda obezitenin altında yatan mekanizmalardan lipogenez, insülin duyarlılığı ve iştahı farklı şekilde etkileyebilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite ve Obezite Prevalansı

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilk kez bir hastalık olarak 1948'de tanınan obezite günümüzde bir epidemi sayılmaktadır (21). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite, sağlığı bozabilecek normal olmayan ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (3). Obezitenin etiyojisi incelendiğinde multifaktoriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir (21). Gelişiminde patofizyolojik, genetik ve epigenetik faktörler etkilidir ve bunlar henüz yeteri kadar anlaşılammıştır (21). Dünya genelinde obezite sorunu, ekonomik yükü yüksek olan kronik hastalıklara yol açan büyük bir faktördür.

Obezite prevalansı gittikçe artmaktadır (25-28). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2014 yılında kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla hafif kiloluluk görülme yüzdeleri %39 ve % 38; obezite görülme yüzdeleri %15 ve %11'dir (29). Dünyanın ortalama BKİ değeri ise gittikçe yükselmektedir (29). Türkiye verilerine baktığımızda BKİ'si 25 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan bireyler tüm nüfusun %63'ünü, 30 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olanlar %22'sini oluşturmaktadır. Türkiye'de ortalama BKİ ise 26,8 kg/m<sup>2</sup>'dir (29). Ulusal çalışmalar incelendiğinde Türkiye'de yetişkinlerde obezite görülme sıklığının %30,3 olduğu Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda saptanmıştır (5). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nın son verilerine göre 5 yaş altı çocukların ise %11'i hafif kilolu/şişman grubuna girdiği bildirilmiştir (6).

Obezite kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, bazı kanser türleri, uyku apnesi vb. birçok sağlık problemi ile ilişkili bulunmuştur (1). Obezite kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve diğer birçok kronik hastalıkların önlenabilir morbidite ve mortalitesine sebep olan bir durumdur (2). Fazla kiloluluk ve obezitenin artmasıyla hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom prevalansı artmıştır (26). Dolayısıyla obezitenin önlenmesi büyük bir önem taşımaktadır. Obezitenin önlenmesinde en önemli faktör ise beslenmedir (1).

Obeziteye yol açan ağırlık kazanımı, vücudun enerji dengesindeki bozukluğun pozitif yönde olmasından kaynaklanmaktadır (7, 30). Enerji dengesi harcanan enerji ile alınan enerjinin arasındaki dengeden oluşmaktadır (7, 30). Alınan enerji harcanan enerjiden yüksek olduğunda ise pozitif enerji dengesi durumu ve ağırlık kazanımı

gözlenir (30). Bunun tam tersi olduğu durumda ise negatif enerji dengesi durumu ve kilo kaybı gözlenir (30). Bu dengeyi bozabilecek birçok faktör vardır ve bunların en önemlisi enerjisi yüksek diyetlerdir (30). Vücudun enerji dengesini düzenleyen birçok mekanizması olsa da uzun dönem yüksek enerjili besinlerin tüketimi (yüksek şeker veya yağ) enerji dengesini bozabilmektedir (7, 30).

Dünya genelinde diyetler yüksek yağlı, yüksek şekerli ve hayvansal kaynaklı besinlerin ağırlıklı olduğu bir düzene hızla kaymaktadır (27, 31, 32). Diyetle yer alan bu değişikliklerin obezite epidemisinde rol aldığı düşünülmektedir (25, 27, 31-33). Batı diyetinde en çok üzerinde durulan obezojenik faktörler ise yüksek yağlı diyet, yüksek fast food tüketimi ve yüksek şekerli içecek tüketimidir. Obezite gelişimine yol açma mekanizmaları arasında ise; porsiyon büyüklüğünün artması, yüksek enerji alımı ve şeker tüketiminin artması sayılabilir (25). Batı diyetinde ilave şeker kaynağında en büyük payı ilave şekerli içecekler almaktadır (34). İlave şekerli içecek tüketiminin artmasının, obezite epidemisinde rol aldığı düşünülmektedir (34).

## **2.2. İştah, Besin Alımı ve Obezite**

Son yıllarda fazla kiloluluk ve obezite prevanlansındaki büyük artışın nedenlerinden birinin altında vücudun iştah düzenleyici mekanizmaları olabileceği düşünülmektedir (7, 35, 36). Bu mekanizmaların altında yatan sebeplerden birinin de iştah düzenleyici peptidlerde oluşan sentez, salınım ve sinyalizasyonundaki bozukluklar olduğu düşünülmektedir (7, 35, 36).

Açlık ve tokluk hakkında bilgi veren periferel sinyallerle oreksijenik ve anoreksijenik nöropeptidlerin sentezini gerçekleştiren hipotalamus, kısa dönem ve uzun dönem besin alımını düzenleyen merkezi beyin bölgesini oluşturmaktadır (37, 38). Arkuat nukleus (ARC) oreksijenik nöropeptid Y (NPY) ve aguti-ilişkili peptid (AgRP) ile anoresijenik proopiomelanokortin (POMC) nöropeptidlerinin salınımını gerçekleştirerek besin alımı kontrolünü gerçekleştirmektedir (37, 38). Arkuat nukleus enerji homesostazını dengelemek için periferel peptid ve hormonlar aracılığıyla sinyal almaktadır (37, 38). Hipotalmik nöropeptidlerin bozulmuş ekspresyonları obezite ile ilişkili bulunmuştur (37, 38). Obezitede NPY sentezi ve sekresyonunda artış gözlemlenirken POMC ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (37). Bu değişikliklerin

sebebinin, bu nöropeptidlerin üretimi ve salınımını kontrol eden insülin ve leptin gibi sinyallerde bozulmalar olabileceği düşünülmektedir (37).

İştah regülasyonunda sinyal oluşturan temel peptidler leptin ve ghrelindir (37). Leptin artan yağ depolarına yanıt olarak adipozitlerden salgılanır ve normal plazma konsantrasyonlarında iken iştahı baskılayarak enerji harcamasını artırır (1, 39-42). Adiponektin yağ depoları az olduğunda veya azaldığında adipozitlerden salgılanan bir peptiddir (1, 39-42). Ghrelin ise besin yokluğunu takiben gastrik mukozadan sekrete edilir (1, 39-42). Yemekten önce ghrelindeki bu artış besin alımını uyarır (1, 39-42). İki çeşit ghrelin vardır. Bunlar asillenmiş ghrelin ile asillenmemiş ghrelindir (1, 39-42). Uzun bir zaman ghrelinin temel fonksiyonunu asillenmiş ghrelinin gösterdiği ve diğerinin sadece bir yıkım ürünü olduğu düşünülmüştür ancak güncel bulgular asillenmemiş ghrelinin de iştahın düzenlenmesinde rolü olabileceğini göstermiştir (1, 39-42). İştah peptidlerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenebilmektedir. Fazla kilolu kadınlarda adipoz doku miktarından bağımsız olarak, fazla kilolu erkeklere göre plazma leptin, adiponektin ve ghrelin daha yüksek bulunmuştur (1, 39-42).

Leptin, hipotalamusta reseptöre bağlandıktan sonra birçok oreksijenik nöropeptidin inhibisyonunu sağlayan belirli bir sinyalizasyon kaskadını stimüle eder (42, 43). Bu süreç birçok anoreksijenik peptidi de stimüle eder. Leptin tarafından reseptörleri azalan oreksijenik nöropeptitler; NPY, melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH), ve AgRP'dir (42, 43). Leptin tarafından reseptörleri artırılan anoreksijenik hormonlar; melanosit stimüle edici hormon (MSH), kortikotropin salgılayıcı hormondur (CRH) (42, 43). Ghrelinin ise nöropeptidlerden NYP ve AgRP aracılığıyla besin alımı artışını sağladığı düşünülmektedir (44).

Vücut yağı fazla olan bireylerde bu peptidlerin düzeyleri normal sınırların dışına çıkmaktadır ve bu değişim peptidlerin beklenen fonksiyonlarını göstermelerini engellemektedir (1, 39-42). Bu durum, özellikle leptinde gözlenmektedir. Obez bireylerde fazla adipoz dokunun varlığında yüksek plazma leptin seviyeleri gözlemlenir ancak bu yüksek leptin seviyeleri azalmış besin alımı ve artmış enerji harcaması gibi beklenen yanıtları indüklememektedir (42, 43). Bu bulgular obez bireylerin endojen leptinin etkilerine karşı dirençli olduğunu düşündürmektedir (42, 43). Obez bireylerin egzogen leptin uygulamasına rağmen ağırlık kaybetmemeleri de bu direncin kanıtıdır (42, 43). Dolayısıyla obez bireylerde yükselmiş leptin

konsantrasyonlarına bağılı olarak leptin direnci gelişmesi tanımlanmıştır (1, 39-42). Ağırlık kaybını takiben leptin konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir (1, 39-42). Obezitede leptin direncinin mekanizmalarının, kan beyin bariyerinde leptinin taşınmasında kısıtlama ve leptin-duyarlı hipotalmik nöronlarla leptin sinyal yollarında inhibisyon olduğu düşünülmektedir (42, 43). Leptin sinyalinde azalma; açlık, besin arama davranışı ve plazma tiroid hormonu gibi ağırlık kaybını kısıtlamaya yönelik birçok nöroendokrin yanıtı indüklemektedir (42, 43).

Yetişkin omurgalılarda kan dolaşımındaki leptin konsantrasyonları, vücut yağı ve BKİ ile pozitif korelasyon göstermektedir (38). Leptin üretim hızı adipozite ile ilişkili bulunmuştur ancak bireylerde plazma leptin konsantrasyonlarındaki geniş varyasyon vücut yağından bağımsız bulunmuştur (42, 43). Bazı araştırmacılara göre leptin insanlarda tokluk sağlayan bir faktör değildir çünkü besin alımındaki değişiklik plazma leptin seviyelerinde kısa vadeli artışlar sağlamamaktadır (42, 43). Yani leptin uzun dönemde adipoz doku ve iştah regülasyonunu sağlamaktadır (42, 43). Sonuç olarak artan yağ dokusu ile artan plazma leptin seviyeleri obezitenin gelişimini önleyememektedir (42, 43).

Kan dolaşımındaki ghrelinin kronik (obezite) ve akut (enerji alımı) pozitif enerji dengelerinde düşük olduğu, açlıkta da arttığı gözlenmiştir (44). Bu bulgulara göre ghrelinin obezite gelişiminde rolü olmadığı düşünülmektedir ancak obezlerde düşük ghrelin seviyeleri gözlenmesine rağmen ghrelin baskılanmasında bir azalma da rapor edilmiştir (39). Obez bireylerde zayıf bireylere göre açlık ghrelin seviyelerinin baskılanması için yüksek bir enerji alımı gereklidir (39). Buna ek olarak ghrelin baskılanmasının boyutu da obezlerde daha küçüktür. Obez bireylerde iştah artmıştır ve tokluğa ulaşmak daha uzun bir zaman almaktadır (39). Buradan yola çıkılarak obez bireylerde dolaşımdaki ghrelinin fazla olduğu düşünülmüştür ancak ghrelin seviyelerinin BKİ ile negatif korelasyon gösterdiği ve ağırlık kaybından sonra ghrelin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (39, 44). Bütün bunlardan yola çıkılarak obez bireylerde küçük porsiyonlu bir öğünü takiben tokluk hissindeki eksikliğin ghrelin baskılanmasındaki azalmadan kaynaklandığı düşünülebilir (39).

Leptin ve ghrelin fetüsün gelişimini tamamlayabilmesi için önemli peptidlerdir (45). Fetüsün beyin-iştah düzenleyici sisteminin gelişimi için gerekli metabolik faktörlerdeki değişiklikler erken yaşta obeziteyi tetikleyebilmektedir (45). Erken yaşta

görülen obezite de yetişkinlikte gelişebilecek obezite için büyük bir risk faktörüdür (45). Gelişimsel programlamada maternal diyetle değişen leptin ve ghrelin düzeyleri ve bunun fetüse etkisi yeterince çalışılmadığı için henüz netlik kazanan bir konu değildir.

### 2.3. Lipogenez ve Obezite

Obezitenin de artmasıyla araştırmalar, trigliserit sentezi mekanizmaları ve yağ deposunun azaltılmasına yönelik yaklaşımlar üzerinde yoğunlaşmıştır (46-48). Trigliserit birikimi; trigliserit sentezi (lipogenez) ve trigliserit yıkımı (lipoliz/yağ asidi oksidasyonu) arasındaki dengeye bağlı gelişmektedir (46-48). Lipogenez, yağ asidi sentezi ve devamında gelen trigliserit sentezini kapsayan bir süreçtir ve hem adipoz dokuda hem de karaciğer dokusunda gerçekleşmektedir (46-48). Lipogenez için gerekli olan yağ asitlerinin kaynakları egzogen (diyet lipitleri) veya endojen (glukozdan üretilen) olabilir (47, 48). De novo lipogenez (DNL) ise yağ asidi sentezinin yağ olmayan öncü maddelerden (glukoz, amino asitler, etanol vb.) Asetil CoA aracılığıyla üretilmesidir (47, 48). De novo lipogenezin gerçekleştiği esas organın karaciğer olduğu düşünülmektedir (47, 48) ve DNL'nin ektopik lipit birikime önemli ölçüde katkı sağladığı gösterilmiştir (49). Karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin hepatik DNL veya diyetdeki kaynaklarla karşılaştırıldığında daha hızlı bir trigliserit dönüşümüne girdiği düşünülmektedir (50, 51). Karaciğerde trigliserit üretimi serbest yağ asitleri oksidasyonunu ve çok düşük dansiteli lipoproteinleri (VLDL-C) üretimi ve sekresyonunu geçtiğinde trigliserit birikimi gerçekleşmektedir (50).

Lipogenez diyetdeki değişimlerden çok etkilenen bir yoldur (46). Örneğin; diyetin çoklu doymamış yağ asitlerinin lipogenezi baskıladığını, karbonhidrattan zengin bir diyetin de lipogenezi stimüle ettiğini gösteren çalışmalar vardır (46). Lipogenezin stimüle edilmesi postprandiyal plazma trigliseritte yükselmeye sebep olmaktadır (46). Açlıkta ise adipoz dokuda lipogenez azalmaktadır ancak adipoz dokuda artan lipoliz ile kan dolaşımında artan trigliseritler karaciğerde lipogenezi arttırarak hepatosteatoza yol açabilmektedir (46). Adipoz dokuda DNL'nin karaciğerden az gerçekleşme sebebinin ATP sitrat liyaz (ACL) enziminin düşük seviyelerde olması ile ilişkilendirilmiştir (47). Bu enzim sitozolik Asetil CoA'yı yağ

asidi sentezi için indükler (47). Burada önemli bir nokta da lipogenezin adipozit farklılaşmasını regüle edebildiğidir (46, 47).

Lipogenezin transkripsiyonel regülasyonuna bakıldığında birçok besin ögesi ve hormonun lipojenik genler üzerinde ekspresyonunun sterol regülatör element bağlayıcı proteinler (SREBPs) aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (46). Sterol regülatör element bağlayıcı proteinler (SREBPs) kolesterol ve yağ asidi metabolizması genlerinin ekspresyonunu regüle eden transkripsiyonel faktörlerdir (46). Birçok alt türü olmakla birlikte en çok karakterize olanı sterol regülatör element bağlayıcı protein -2 (SREBP-2)'dir (46). Hücre içerisinde kolesterol seviyeleri yükseldiğinde SREBP-2 endoplazmik retikuluma bağlı bir şekilde bulunmaktadır ancak kolesterol miktarı düştüğünde SREBP-2 transkripsiyonu aktive eder (46). Karaciğerde insülin ve glukoz aracılığıyla lipojenik genlerin aktivasyonunu indüklenmesini ise SREBP-1 yapmaktadır (46). Başka bir lipogenez transkripsiyonel faktörü peroksizom proliferatör aktivite reseptörü  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) daha çok adipozitlerde eksprese edilmektedir (46). Peroksizom proliferatör aktivite reseptörü  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) hepatositlerde çok az eksprese edilmesine rağmen hepatic trigliserit birikimi, artmış PPAR $\gamma$  ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (46).

Lipogenezin hormonal regülasyonunda en önemli hormon insülinidir. İnsülin, reseptörü aracılığıyla hücreyi uyararak, tirozin kinaz fosforilasyonunu başlatarak lipogenezde düzenleyici rol alır (46, 47). İnsülin, glukoz taşıyıcılarının plazma membranına geçişini sağlayarak dokunun glukoz alımını artırır (46, 47). Örneğin GLUT-4 glukoz taşıyıcısının hücre membranına geçişini sağlayarak de novo yağ asidi sentezi için hücreye substrat sağlar (47). Aynı zamanda lipojenik ve glikolitik enzimleri aktive ederek lipogenezi stimüle etmektedir (46, 47). İnsülin, SREBP-1 aracılığıyla lipojenik genlerin ekspresyonu arttırarak lipogenez üzerinde uzun dönem etki gösterebilmektedir (46, 47). İnsülinin Asetil CoA karboksilaz enzimi (ACC1)'nin mRNA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (47).

Lipogenezin regüle edilmesinde iştah hormonlarının da etkili olduğu düşünülmektedir (46, 47). Leptinin yağ deposunu besin alımını inhibe ederek sınırladığı bilinmektedir, ancak adipoz doku üzerinde başka mekanizmalar gösterebileceği düşünülmektedir. Leptinin hem adipozitlerde hem de hepatositlerde DNL'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (46, 47). Leptin adipozitlerde yağ asidi

oksidasyonunu stimüle ederek ve lipogenezi inhibe ederek gliserol salınımını artırır (46). Diğer bir iştah hormonu olan ghrelin ise adipozitlerde ve hepatositlerde trigliserit üretimini arttırabilmektedir (47). Ghrelin, Asetil CoA karboksilaz enzimi (ACC1)'nin de mRNA ekspresyonunu arttırabilmektedir (47). Ek olarak AMPK fosforilasyonu azaltarak DNL'yi stimüle edebilmektedir (47).

De novo lipogenez için substrat Asetil CoA'dır (47, 49, 52, 53). Yağ asidi sentezi gerçekleşirken Asetil CoA'daki karbonlar uzayan bir yağ asidi zincirine katılmaktadır (47, 49, 52, 53). Bu süreçte ilk ve aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak Asetil CoA'nın Malonil CoA'ya dönüştürüldüğü, ATP bağımlı ve ACC enzimi ile regüle edilen basamaktır (47, 49, 52, 53). Asetil CoA Karboksilaz, ACC1 ve ACC2 olan iki izoenzimden oluşmaktadır (54). Bu iki enzim de Asetil CoA'yı Malonil CoA'ya dönüştürmektedir (54). Sitozolda bulunan ACC1'in karaciğer ve adipoz doku gibi lipojenik dokularda ekspresyonu baskınken ACC2 mitokondrinin dış membranında bulunur ve iskelet, kalp kası ve karaciğer dokusunda eksprese edilmektedir (54). Lipogenezde en önemli ve kritik role sahip olan izoenzim ACC1'dir (54). Hepatositlerinde ACC1 olmayan farelerde kontrol grubu farelerine göre standart yem diyeti ile karaciğer lipit içeriğinde büyük bir azalma gözlenmiştir (47, 49, 54). Lipit içeriği arasındaki bu fark yüksek yağlı diyetle azalırken yağsız diyet ile artmıştır (49). Malonil CoA'nın yağ asidi oksidasyonu için inhibitör görev gördüğü düşünülmektedir (52, 54).

Asetil CoA Karboksilaz reaksiyonun devamında ise yağ asidi sentaz (FAS) enzimi ile gerçekleşen basamaklarla 16 karbonlu palmitat sentezlenir (47, 53). Bu yağ asitleri trigliserit üretimi için substrat oluşturmaktadır (47, 53). Önce gliserolle esterifiye olup sonra trigliserit oluşumuna katılırlar (47, 53). Karaciğerde ise oluşan trigliseritler, kolesterol esterleri, kolesterol, fosfolipit ve proteinlerle paketlenip VLDL-C oluşturarak periferel dokulara aktarılır (47, 53). VLDL-C'deki trigliseritler lipoprotein lipaz (LPL) ile hidrolize edildiğinde kan dolaşımına non-esterifiye yağ asitleri (NEFA) ve gliserol salınımı gerçekleşir (47). Adipoz dokuda trigliseritlerin hidrolizi ile kan dolaşımına NEFA salınımı gerçekleşir (55). Non-esterifiye yağ asitleri hücreler tarafından alınabilir, hücre içinde enerji elde etmek için okside edilebilir veya trigliserit olarak depolanmak için esterifiye edilebilir (47).



De novo lipogenez ile VLDL-C trigliserit içeriği değişebilmektedir (47). Normal bireylerde lipogenezin VLDL trigliserit içeriğine katkısı %2-5 iken yüksek karbonhidratlı, düşük yağlı veya basit şekerli batı tipi diyetleri ile obezite ve alkol kullanımında bu oran %25-30'a kadar çıkmaktadır (55). Karbonhidratların DNL'yi arttırdığı düşünülmektedir (48). Sindirilmiş karbonhidratların emildikten sonra bir kısmı okside olurken bir kısmı da glikojen olarak depolanır (48). Uzun dönemde yüksek miktarda karbonhidrat tüketimi gerçekleştiğinde bazı karbonhidratlar DNL ile yağ asidi sentezine katkıda bulunmaktadır (48). Fruktozun glukoza göre lipogenezi stimüle etme potansiyeli olduğu düşünülmektedir ancak mekanizmaları net değildir (56). Karaciğerde lipid birikimini arttıran faktörlerden biri de hepatositlere alınan serbest yağ asitlerinin yeniden esterifikasyonu veya alınan lipoproteinlerin degradasyonudur (57). İnsan ve hayvan çalışmalarına göre steatozda görülen hepatik trigliserit birikiminin esas faktörü hipertrofik ve insüline dirençli adipoz dokudan salınan serbest yağ asitlerinin alımı ve lipogenezdır (55).

Hücre içerisine yağ asitlerinin alınması (translokasyon) esnasında güncel bir yağ asidi translokaz proteini olan CD36 (FAT) birçok hücre çeşidi (makrofaj, entereosit, hepatosit, endotel hücreler, miyosit, adipozit ve plateletler) membranında bulunan bir integral membran glikoproteinidir (58-63). CD36'nın kimyasal yapısı incelendiğinde hücre sel sinyalizasyonda görev aldığı ve uzun zincirli yağ asitleri (LCFAs), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL-C), okside düşük yoğunluklu lipoproteinler (oxLDL) glikolize medyatörler gibi birçok ligand için reseptör olduğu düşünülmektedir (58-63). Hücre zarından proteazlar ile ayrılarak kana geçen yüksek konsantrasyonda çözünür CD36'nın (sCD36) kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu savunulmaktadır (58, 62).

CD36'nın fazla ekspresyonu dokulara artmış yağ asidi ve lipoprotein influks ve/veya kullanımına yol açar (62). CD36; özellikle insüline bağımlı dokularda yağ asidi alımını etkilemektedir (62). PPAR $\gamma$  tarafından indüklenen lipojenik genlerden biri de CD36'dır (59, 60, 62). CD36 proteininden yoksun farelerde iskelet kası ve adipoz dokuya serbest yağ asitleri alımında bozukluk gösteren fenotipler gözlemlenmiştir (59, 60, 62). CD36 aracılı yağ asidi alımı steatozda önemli bir etkidir (59, 60, 62). Güncel bulgulara göre artmış hepatik CD36 ekspresyonu, yüksek yağlı diyetle oluşabilecek obezite, diyabet gibi patolojik koşullar altında karaciğer

yağlanması gelişimine katkıda bulunabilir (62). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde artan karaciğer CD36 ekspresyonu; artmış hepatik yağ asidi alımı ve trigliserit birikimi ile ilişkili bulunmuştur (63). Klinikte hepatik CD36 gen ekspresyonu NAFLD olan hastaların karaciğer yağ miktarı ile pozitif korelasyon göstermiştir (62). CD36 içermeyen transgenik (knock-out) farelerin yüksek yağlı diyetin lipojenik etkilerine dirençli olduğu ve CD36 eksikliğinin alkolik steatoza karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(61). İlginç bir şekilde yüksek fruktozlu diyetle karaciğerde artan DNL ve trigliserit birikimi CD36 eksikliğinde artış göstermiştir (63). Lipogenezin diyet içeriği ile özellikle de karbonhidratlarla indüklenbildiği bilinmektedir (48). Ancak farklı ilave şeker türlerinin lipogenezde farklı etkiler gösterip göstermediğini, CD36 reseptörü aracılığıyla hepatik dokuya fazla substrat (yağ asidi sentezi için) alımı ile ACC1 enzimi aracılığıyla karaciğerde regüle edilen trigliserit sentezi mekanizmaları henüz araştırılmamıştır.

#### **2.4. İnsülin Direnci ve Obezite**

Obezite ve insülin direnci anormal yağ depolanması ve insülin duyarlılığında bozulma sonucunda meydana gelmektedir (64). Yağ depolanması için insülin primer olarak görevli hormondur (64). Besin alımını takiben yükselen kan glukoz seviyeleri pankreatik  $\beta$  hücrelerinden insülin sekresyonunu stimüle eder (64). İnsülin de karaciğer, kas ve beyaz adipoz dokudaki insülin reseptörlerine bağlanır ve devamında gelen hücre içi sinyalizasyonunu aktive eder (64). Bunun sonucunda glukoz alımında, glikojen sentezinde, lipogenez ve adipojenik yollarda artış olarak fonksiyon görür (64). Fazla besin alımı ve kan dolaşımındaki yüksek insülin seviyeleri, artmış trigliserit birikimine ve dolayısıyla obeziteye yol açabilmektedir (64). Obezitede yüksek serum insülin seviyelerine rağmen hücreler insüline yanıt verememektedirler ve bu durum insülin direncine yol açmaktadır (64).

İnsülin direncinde vücut, kan dolaşımındaki insüline olması gereken yanıtı veremez (65). İnsülin direnci karaciğer, kas ve adipoz doku olmak üzere birçok dokuda meydana gelebilir (65). Karaciğerin görevlerinden biri de glukoneogenez ve glikojenoliz ile açlık glukoz seviyelerini regüle etmektir ancak karaciğer insüline dirençli ise hepatik glukoz üretimi istenilen düzeyde baskılanamaz, böylelikle normal veya yüksek kan glukozuna rağmen glukoneogenez ve glikojenoliz yüksek ve uygun

olmayan seviyelerde devam eder (65). Bu durumda insülin kan glukozunu düşürmede etkili olamadığı için pankreatik  $\beta$  hücreleri daha fazla insülin üretir (65). Ancak bu hücrelerin insülin üretme kapasitesi sınırlıdır ve bu sınırın aşılmasıyla hücreler yüksek kan glukozuna rağmen gerekli insülini üretmez ve tip 2 diyabet gelişimi gözlenebilir (65).

Çalışmalar obezitenin insülin direnci ile korele olduğunu göstermektedir (64-66). Beyaz adipoz doku vücudun fazla enerji deposu olmasının yanında aktif bir dokudur ve birçok pro-inflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , CRP, IL1, IL6, IL10, IL8), diğer medyatörler (PAI-1, fibrinojen, MCP-1) ve anti-inflamatuvar faktör olan adiponektin üretiminden sorumludur (67). Obezitenin varlığında adipozitler birçok değişikliğe uğrar, stromal vasküler fraksiyon (adipozit olmayan hücreler-immün hücreler, endotel hücreler, stromal hücreler vb.-) pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırırken, anti-inflamatuvar adipokinlerin üretimi azalmaktadır (67). Bunun sonucunda düşük seviyede kronik inflamasyon oluşmaktadır. Obezite indüklü inflamasyon birçok metabolik bozukluğa yol açmaktadır, bunların başında da insülin direnci gelmektedir (65-70).

Obezite ve insülin direnci arasında en çok bilinen metabolik yolak kronik inflamasyon olmasına rağmen, endoplazmik retikulum stres, oksidatif stres, lipid homeostazının disregülasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, hipoksi gibi birçok moleküler mekanizma da bu ilişkide rol alabilir (65, 68). Obez bireylerde plazma serbest yağ asitleri yüksektir (68). Bunun sebebi artmış ve insülin dirençli adipoz dokudan fazla serbest yağ asidi salınımı ve azalmış serbest yağ asidi klirensidir (68). Serbest yağ asitleri hem akut hem de kronik olarak insülinin metabolik fonksiyonlarını inhibe eder (68). Bu fonksiyonlara glukoz alımı da dahildir (68). Plazma serbest yağ asitlerinde akut olarak artış hem iskelet kasına glukoz alımını azaltır hem de insülinin karaciğerde glikojenoliz baskılamasını inhibe eder (68). Adipoz doku inflamasyonunun kan dolaşımına serbest yağ asidi salınımını arttırdığı düşünülmektedir (69). Dolayısıyla insülin direnci oluşumu için tüm mekanizmalar sinerjistik olarak rol alıyor olabilir (69).

İnsülin direnci ile obezite arasındaki ilişki bir neden-sonuç ilişkisidir (64, 66). Pro-inflamatuvar durumu arttırmak için adipoz doku insülin sinyalizasyonunu azaltır ve bunun sonucunda insülin duyarlılığı azalır ve hiperglisemi ile hiperinsülinemi

oluşabilir (64, 66). Burada subkutan adipoz dokudan ziyade visseral adipoz dokunun rol aldığı düşünülmektedir (69). Visseral adipoz doku yani intra-abdominal bölgede oluşan beyaz adipoz doku insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (69). Vücuda alınan fazla enerji öncelikli olarak subkutan adipoz dokuda depolanırken, subkutan adipoz dokunun kapasitesi dolduğunda yağlar visseral adipoz dokuda birikmeye başlar (69).

Visseral adipozitenin nasıl hepatik insülin direncine yol açtığı ise henüz bilinmemektedir. Bir olası mekanizma visseral adipoz dokudan salgılanan pro-inflamatuvar faktörler ile gelişebilecek hepatik insülin direncidir (71). Diğer mekanizma ise visseral adipoz dokuda yüksek lipoliz hızı, portal ven aracılığıyla karaciğere serbest yağ asidi akışında artışa yol açarak devamında karaciğerde trigliserit birikimi arttırıp insülin direncine yol açmasıdır (71-74). Ancak karaciğerde trigliserit birikimi ve insülin direnci, periferik insülin direnci gelişmeden de ortaya çıkabilmektedir (74). Visseral adipoz dokunun yağ asidi üretimi ve lipoliz süreçlerinin subkutan adipoz dokudan yüksek olduğu ve visseral adipoz dokunun insülinin anti-lipolitik aktivitesine karşı daha az duyarlı olduğu düşünülmektedir (71). Karaciğerin serbest yağ asidi akışına kronik maruziyeti karaciğer glukoneogenezinde artış, yağ asidi oksidasyonu enzimlerinde azalış, hepatik lipogenezde artışa sebep olabilir (71). Başka bir sebep de karaciğere fazla serbest yağ asidi akışı, karaciğerin trigliserit içeriğini arttırmaktadır ki bu da insülin direnci ile ilişkili olabilmektedir (71).

Sonuç olarak, obezite, insülin direnci ve dokularda insülin duyarlılığında azalma arasındaki ilişkiler düşünüldüğünde yüksek enerji alımı ve devamında gelen obezite ile insülin direncinin geliştiği sonucuna varılabilir. Ancak insülin direnci veya özellikle hepatik insülin duyarlılığının obeziteden bağımsız yani adipoz dokudan bağımsız mekanizmalarla gelişebileceği de düşünülmektedir. Dolayısıyla diyetle alınan farklı türde ilave şekerler insülin ile insülin aracılı yağ asidi alımı ve lipogenez süreçlerini farklı etkiliyor olabilir.

## **2.5. Gelişimsel Programlama Hipotezi ve Deneysel Hayvan Çalışmaları**

Hassas bir dönem olan maternal dönemde herhangi bir stimülü fetüsün hücre ile organ yapı ve fizyolojisini etkileyerek hayat boyu sürecek sonuçlara sebep olabilmektedir (75, 76). Maternal beslenme, maternal hastalıklar, çevresel maruziyetler, stres ve maternal yaşam tarzının fetüsü etkilediği düşünülen bu hipotez

gelişimsel programlama (fetal programlama) olarak adlandırılmaktadır (77). Beslenme, fetüsün büyüme ve gelişmesinde ve organizmanın metabolik dengesinin oluşturulmasında yer alan en önemli faktörlerden biridir (76-82). Maternal diyetle yapılan değişiklikler birçok organ ve dokunun gelişimini etkileyerek geri dönüşü olmayan sonuçlara neden olmaktadır (76-82). Gelişimsel programlamaya yol açan faktörlerin mekanizmaları tam olarak netlik kazanmamıştır. Olası mekanizmalar; maternal/fetal endokrin çevrede bozukluklar, plasental bozukluklar, intrauterin büyümede kısıtlanma, epigenetik regülasyonlar ve oksidatif stres/inflamasyondur (77).

Gelişimsel programlamanın en çok bahsedilen mekanizması büyüyen fetüsün glukokortikoidlere aşırı maruziyetidir (83, 84). Gebelikte fetüs fazla olan maternal glukokortikoidlerden plasental enzimler aracılığıyla korunmaktadır (83). Hayvan deneylerinde fetüsün fazla glukokortikoidlere maruziyeti ile düşük doğum ağırlığı, aktive hipotalmik-hipofizer-adrenal (HPA) aksı ile yetişkinlikte bozulmuş metabolik profil ve davranışsal fenotip gözlenmiştir (83). Diğer önemli bir mekanizma da bozulmuş fetal beslenmedir (84). Bozulmuş fetal beslenme doğrudan veya dolaylı olarak çeşitli fetal organların büyüme ve gelişmesini bozarak homeostatik regülasyonda kalıcı hasarlara yol açabilir (84). Fetüsün olumsuz intrauterin koşullara yanıt olarak yaşamını sürdürebilmesi için fizyolojik değişimlere adaptasyon geliştirdiği düşünülmektedir (84, 85). Dinlenme metabolik hızın sınır değerleri, endokrin sistem, büyüme ve gelişmenin engellenmesi gibi adaptasyonları içerebilen bir fenotip gelişebilmektedir (85).

Epidemiyolojik verilere göre erken yaşam koşulları ile antropometrik ölçümler arasında bir ilişki vardır (86). Gelişimsel programlama hipotezi ilk kez araştırıldığında, düşük doğum ağırlığında doğan bireylerde koroner arter hastalığı gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (75, 77, 86). Düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin, yüksek doğum ağırlığına sahip bebeklere göre ileriki yaşta düşük BKİ değerlerine sahip olma eğilimleri daha yüksektir (38). Yine doğum ağırlığı ile yetişkinlikte glukoz toleransı ve insülin direnci arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (86).

Gelişimsel programlama hipotezi daha da genişletilerek doğum ağırlığına ek olarak sağlığın ve hastalığın programlanmasının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (75, 76). Hatta doğum ağırlığında bir etki gözlenmeden de programlamanın gerçekleşebileceği söylenmektedir (75, 85). Böylelikle hastalığın ve

sağlığın erken dönemde kökenleri hipotezi gelişmektedir. Bu alandaki temel prensip; beslenme, hormonal ve metabolik faktörler gelişme sürecinin hassas dönemlerinde aktiftir ve büyüyen fetüsün sağlığını kalıcı olarak etkileyebilir (75, 85). Prenatal olumsuz etkenin gestasyonda meydana gelme zamanı da dikkat çekmektedir (77). Erken gestasyonel dönemde meydana gelen beslenme yetersizliği hipertansiyona neden olurken, gestasyonun geç dönemlerde meydana gelen beslenme yetersizliği, artmış adipozite, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (77).

Organizmada metabolizmanın düzenlenmesi sırasında oluşan kalıcı değişiklikler, erişkin yaşlarda kronik hastalık riskinde artışa yol açabilmektedir (75, 86-88). Güncel çalışmalar; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların intrauterin dönemdeki büyüme ve gelişme yetersizlikleri ve dengesizliklerinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir (76, 77, 84, 89-91). Bir çalışmaya göre hastalıklar programlanmamaktadır ancak hastalıkların gelişimine yönelik eğilimler programlanmaktadır (75). Kronik hastalıkların programlanmasının sebeplerinden biri de gelişimsel programlama ile büyüme ve gelişmenin yanı sıra vücutta adipoz doku dağılımı, pankreasta beta hücre fonksiyonu, hormonal yanıt ve vasküler esneklik etkilenebilmektedir (89, 92-94). Metabolizmada glukoz intoleransı, insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, leptin direnci ve obeziteye yol açabilmektedir (77). Kardiyovasküler sistemde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme ve ateroskleroza yol açabilmektedir (77).

Gelişimsel programlamanın mekanizmalarının öğrenilmesi için epidemiyolojik veriler yeterli değildir, bu yüzden hayvan modellerinin kullanımı önemlidir (95). Hayvan modellerinin seçimi sonuçların insanlara uyarlanabilirliğini zorlaştırır da pratikliği açısından elverişlidir (22). Hayvan modelleri gebelik öncesi etkene maruz bırakılabilir, besin alımı ve çevresel faktörlerin kontrol edilebilmesi, doz ayarlamasının yapılabilmesi, noninvazif yöntemlerin insanlara göre daha sık ve kolay kullanılabilmesiyle avantaj sağlamaktadır (95). Omurgalılar gestasyon, gestasyon uzunluğu, yavruların gelişme zamanı gibi konularda insanlarla en fazla benzerlik gösteren deney hayvanı olmasına rağmen, omurgalılarla çalışmak maliyetlidir (22). Kuzu ve domuzlarsa plasental yapı olarak insanlara en benzer deney hayvanlarıdır. Bu büyük boy deney hayvanları aynı zamanda tekrar edilebilen kan ve doku örnekleri

alımı ile uzun dönemli çalışmalar için elverişlidir (22). Kemirgenler ise kısa gestasyon süreleri (3 hafta) ve büyüme-gelişme aralıkları (ergenliğe 5 haftada geçiş) sayesinde gelişimsel programlamada en çok kullanılan deney hayvanlarıdır (22). Dezavantajları ise tek bir örnek alma dönemi sunmalarıdır (22). İnsanlarda 3.trimester kemirgenlerin ilk postnatal haftasıyla benzerlik göstermesine rağmen tamamen eşit sayılamaz. İnsanlarda adipoz doku gelişimi gestasyonun başlarında olurken, kemirgenlerde subkutan ve visseral adipoz doku gelişimi gestasyonun son aşamaları ve postnatal dönemin başlarında olmaktadır (22). Kemirgenlerin seçimi insanlara uyarlanabilirliği etkilemesine rağmen bu modellerde gözlemlenen sonuçlar özellikle de gelişimsel programlamanın altında yatan mekanizmaların incelenmesinde insanlarda rapor edilen fenotipleri özetlemektedir (22, 96).

Gelişimsel programlama hipotezini inceleyen hayvan modellerine bakıldığında yavrularda hiperfaji, artmış adipozite, azalmış insülin duyarlılığı ve hipertansiyon gibi birçok fenotip gelişebilmektedir (77). Yetişkinlikte gözlenebilecek patolojiler için perinatal dönem çok önemli olduğu için gestasyondan önce, sırasında veya erken postnatal dönemlerde yapılacak müdahale yöntemleri yavruların gelişimi için çok önemlidir (77). Gebelik ve laktasyon sırasında yüksek miktarda fruktoz alımının ise yavruların sağlığı üzerindeki etkilerinin tamamı henüz bilinmemektedir (92, 93, 97).

## **2.6. Gelişimsel Programlamada Rol Oynayan Maternal Diyet Faktörleri**

Çevresel faktörler bireyin tüm hayatı boyunca sağlık durumunda etki etmede büyük bir role sahiptir (76, 86). Ancak, embriyonik ve fetal hayat bu çevresel faktörlerin en önemli olduğu yaşam evresidir (76, 86). Uterusta büyüme ve gelişme çok kompleks ve dinamiktir ve burada birçok maternal, paternal ve fetal faktör rol alır (76, 86). Anne, baba, plasenta ve fetüs arasındaki bu etkileşimlerle beraber normal gelişim için optimal besinler, oksijen ve endokrin sinyaller sağlanır (76, 86). Burada gerçekleşen bozulmalar fetal büyümeyi doğrudan etkilemese de fetüsün ileriki yaşlarında hastalık oluşum riskini etkileyebilmektedir (76, 86). En çok üzerinde durulan çevresel faktörlerden biri olan maternal beslenme plasental kan akışını etkileyerek fetal büyümeyi etkileyebilir (98). Maternal beslenmenin, fetal genomun epigenetik durumunu (DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları ile gen ekspresyonunu bozulması) etkilediğine dair kanıtlar vardır (98).

Prenatal ve postnatal dönemler arasında besin alımı farklılıkları veya dengesizlikleri fetal adaptasyonda büyük yıkımlara yol açarak yetişkinlikte hastalık gelişme riskini arttırabilmektedir (75, 77, 86). Buna “Öngörülebilir Adaptif Yanıt (PAR)” hipotezi denilmektedir (76). Bu hipoteze göre laktasyonda anneleriyle benzer diyetlere maruz kalan yavrular, farklı bir diyetle maruz kalan yavrulara göre çevreye daha uygun adaptasyon göstermektedir (76). Örneğin; kötü bir maternal beslenmeye maruz kalan fetüs, bu beslenmeye hayatı boyunca devam ederse fenotip normal olabilir (76). Ancak maruziyet iyi beslenmeden kötü beslenmeye veya tam tersi şeklinde yer değiştirirse ileriki dönemlerde hastalık fenotipi gelişebilir (76). Postnatal beslenme de gelişimsel programlamada büyük bir rol almaktadır. Özellikle düşük doğum ağırlığı olan bebeklerin postnatal büyümeyi yakalama, yetişkinlikte metabolik hastalık gelişimi için önemli bir faktördür (86).

Maternal beslenme fetüsün gelişimsel programlanmasında en büyük etkendir (76). Optimal beslenmeden uzak bir beslenme ciddi hastalık durumlarına yol açabilir (76). Burada birçok maternal beslenme faktörü etkili olabilir. Bunlara örnek; besin öğeleri, enerji kısıtlaması, yetersiz diyetler, maruziyetin zamanı (gestasyon veya postnatal dönem)’dir (76). Gestasyonel ağırlık kazanımı önerilerinden fazla ağırlık kazanımı olan gebelerin çocuklarında daha yüksek adipozite ve metabolik bozukluklar gelişebilmektedir (37). Burada problem olan maternal ağırlık kazanımı ile maternal diyetin etkilerini birbirinden ayırmaktır (37). Obezitenin bir diyetle beslenen hayvanlarda toklukla besin alımında bozulma indüklenerek beraberinde ağırlık kazanımı ve obeziteyi getirmektedir. Böylelikle sonuçlar diyet kaynaklı, obezite kaynaklı veya her ikisinden de kaynaklı olabilmektedir. Bunun için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (37).

Gestasyonun erken dönemlerinde yetersiz besin öğesi alımı yetişkinlikte obeziteye yol açmaktadır (38). Maternal yetersiz beslenme düşük doğum ağırlığına sebep olmazken orantısız büyümeyi indüklemiştir (86). Maternal dönemde enerji kısıtlaması fetüste pankreatik  $\beta$  hücre oluşumunu azaltarak yetersiz insülin üretimine yol açmıştır (86). Yetersiz insülinin üretildiği bu duruma yüksek enerjili beslenme eşlik ederse diyabet gelişebilir (86). Ratlarda maternal enerji alımı kısıtlaması, yavrularda yetişkinlikte insülin direnci ve hipertansiyon ile sonuçlanmıştır (77).



Kuzularda ise azalmış adipoz doku depoları, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemiye yol açmıştır (77).

Obezite prevalansı arttıkça maternal fazla beslenmeye olan ilgi de artmıştır. Maternal fazla beslenme ve artmış doğum ağırlığı, düşük doğum ağırlığında gözlenen etkilere benzer etkiler göstermektedir (75, 77, 86). Doğum ağırlığında artışın sebepleri arasında maternal obezite, gestasyonel diyabet veya önceden var olan diyabet gösterilmektedir (75, 77, 86). Deney hayvanlarında gestasyonun ileriki zamanlarında gerçekleşen maternal fazla besin alımı postnatal dönemde fetüsün visseral yağ dokusunda PPAR $\gamma$ -aktive geninde upregülasyon ile subkutan yağ dokusu ağırlığında artışla sonuçlanmıştır (85). Maternal fazla beslenme ile gestasyonel yaşı büyük bebeklerin sayısı artabilmektedir (22, 77). Yüksek doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin yetişkinlikte metabolik hastalık gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmektedir (22, 86, 99). Bunların arasında ise obezite ve yetişkinlikte metabolik bozukluklar yer almaktadır (22, 77, 99). Sadece konsepsiyon (döllenme) zamanında maternal fazla beslenmeye maruziyet bile çocuklarda özellikle visseral adipoz doku depolarını etkileyerek toplam yağ dokusunda artışa yol açmıştır (85). Epidemiyolojik çalışmalar yavrularda artmış BKİ değerleri ile bozulmuş glukoz-insülin homeostazi arasında güçlü bir ilişki göstermiştir (77, 99).

Adipozite gibi istenmeyen vücut kompozisyonunun yaşamın erken evrelerinde programlandığı gösterilmektedir (22, 37, 75). Maternal BKİ, fetal BKİ ile korelasyon göstermektedir (22, 37, 75, 100). Bulgulara göre maternal BKİ, artmış doğum ağırlığı ve yetişkinlikte yüksek vücut yağı yüzdesi arasında bir ilişki göstermektedir (22, 37, 75, 100). İnsan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre maternal BKİ, erken yaşta çocuk adipozitesi ve yetişkinlikte metabolik hastalık gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (22). Beslenmede hafif bir artış bile çocuklarda adipozite, glukoz intoleransı ve beyinde bozulmuş iştah regülasyonu ile sonuçlanabilmektedir (85).

Maternal obezite artmış kognitif bozukluklar ve düşük doğum riski ile ilişkili gösterilmiştir (22, 37, 75, 100). Obez annelerin yavrularında programlanmanın uzun dönemli etkilerine bakıldığında ise PPAR gen ekspresyonlarında değişiklikler gözlenmiştir (85). Kemirgenlerde maternal obezite ise yavrularda; hiperleptinemi, insülin direnci, yetişkinlikte artmış vücut ağırlığı (22, 85), diyet-indüklü obeziteye artan duyarlılık (22), lipojenik genlerin ekspresyonunda artış, yağ deposunda artış ve

iskelet kasında bozukluklar (insülin direnci gelişimine ortam hazırlanmıştır) (22, 37) ile sonuçlanmıştır. Maternal diyet-indüklü obezitede plasentada yağ asidi transport proteinin ekspresyonundaki artış ile fetüste trigliserit seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (37). Maternal obezite veya yüksek enerji alımı bu etkilere gestasyondan önce veya gestasyon sırasında gerçekleştiğinde de göstermektedir (85) ve sonuçların programlamadan bağımsız etkiler gösterdiği düşünülmektedir (37). Bütün bu sonuçlar maternal obezitenin yetişkinlikle kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını da desteklemektedir (22, 37, 75).

## 2.7. Obezite ve Gelişimsel Programlama

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğurganlık yaşında olan kadınlarda obezite büyüyen bir problemdir (22). Bununla beraber çocukluk çağı obezite prevalansı da gittikçe artmaktadır (38). Güncel araştırmalara göre de yetişkinlikte gözlenen obezite ve benzeri durumlar yaşamın çok erken dönemlerinde programlanıyor olabilir (101, 102).

Maternal obezite ve maternal fazla veya yetersiz besin alımının fetüs için risk oluşturduğu bilinmektedir (38, 75-77, 86) ancak fetüste obezitenin programlanmasından sorumlu mekanizmalar henüz net değildir. En çok üzerinde durulan mekanizmalar ise; leptin üretimi ve regülasyonunda bozukluk ile iştah kontrolü ve enerji dengesinden sorumlu genlerin bozulmuş hipotalmik regülasyonudur (38, 85). Burada dikkat çekici sonuçlar hiperfaji ve bozulmuş enerji alımdır (22, 85). Epigenetik değişiklikler (DNA metilasyonu) de enerji homeostazının bozulmasında dolayısıyla obezitenin programlanmasında rol alabilir (22, 101).

Maternal obezite yavrularda neonatal dönemde leptin dalgalanmasında uzun süreli bozukluğa yol açabilmektedir (85). Buna ek olarak maternal diyetle indüklenen obezite yavrularda leptin direnci ve bozulmuş hipotalmik fonksiyonlar aracılığıyla besin alımının merkezi regülasyonlarını etkileyebilmektedir (85). Gestasyonel yaşı büyük olan çocuklarda kordon kanı leptin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur ve adipozite ile insülinin bu durumun oluşmasında ayrı katkıları olduğu düşünülmektedir (38). Fetüse enjekte edilen leptin doğumdan önce, lipid deposu, leptin üretimi kapasitesi ve adipoz dokunun potansiyel termojenik fonksiyonlarında değişiklik ile

sonuçlanmıştır (38). Leptine ne kadar maruziyetin programlamaya sebep olduğu ise net değildir (38).

Leptin aracılığıyla rapor edilen iştah disregülasyonu söz konusu olduğunda hipotalamusta enerji dengesinden sorumlu nöropeptidlere dikkat çekilmektedir. Fetüsün beyinde üretilen iştah regülatör nöropeptidlerinin ekspresyonu maternal beslenme ile bozulabilmektedir (38). Maternal yetersiz beslenme ise fetüste NPY mRNA ekspresyonunda artış ile sonuçlanmıştır (38). Yavrularda iştahı stimüle eden NPY ve iştahı baskılayan POMC nöronlarında programlanma gözlenmiştir (85). Genel olarak hem maternal yetersiz beslenme hem de fazla beslenme yetişkinlikte adipozite ve kan dolaşımı leptin seviyelerinde artışa yol açabilmektedir (38). Dolayısıyla her iki durum da adipoz dokunun merkezi ve periferal iştah ve besin alımı kontrol döngüsünde bozukluk yaratabilmektedir (38).

Hipotalmik döngünün programlanmasında insülin de sorumlu tutulmaktadır (22). Maternal hipoinsülinemik hiperglisemi neonatal ARC'ye salınan oreksijenik nöronların anoreksijenik nöronlara oranını arttırmaktadır (22). Bu değişiklikler neonatal dönemde yüksek kan glukoz, insülin ve leptin seviyeleri ile yetişkinlikte leptin direnci, hiperfaji ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (22). Leptin neonatal dönemde ARC'den nöritlerin (sinir hücrelerinin oluşturduğu akson benzeri sitoplazmik uzantı) büyümesine öncü etmektedir ancak bozulmuş neonatal leptin sinyalizasyonu ARC-uzantılı hipotalmik tasarımların oluşumunu bozmaktadır (22).

Son zamanlarda ghrelinin de obezitenin erken dönemde programlanmasında görev aldığı düşünülmektedir (22). Neonatal ghrelin ARC nöron sayısını ve oreksijenik/anoreksijenik gen ekspresyonu oranını arttırmaktadır (22). Kronik postnatal ghrelin, yetişkinlikte metabolik disfonksiyon ve bozulmuş leptin duyarlılığı ile ilişkili olacak şekilde ARC tasarımlarının oluşumunu bozmaktadır (22). Deney hayvanlarında neonatal fazla beslenme, annelerin bir seferde doğurduğu yavru sayısını azaltarak bir yavrunun ulaşacağı anne sütü miktarını arttırmaktadır (22). Bu da yavrularda hiperfaji ve obezite gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu; midedeki ghrelin mRNA'nın upregülasyon kaybına ve ghrelin-indüklü gen ekspresyonunda bozulmaya (ventromedial hipotalamusa ghrelin transportuna bozukluğa bağlı olarak) bağlı olarak azalmış neonatal serum ghrelin ile ilişkili bulunmuştur (22). Neonatal dönemde merkezi ghrelin fonksiyonunda bozukluk, ARC'nin yetişkinlikte obezite, hiperglisemi

ve bozulmuş insülin duyarlılığına yatkınlığı arttıracak şekilde tasarlanmasına yol açmaktadır (22).

Gelişimsel programlama ile obezitenin programlanabileceği bilinmektedir (101, 102). Buna ek olarak diğer birçok kronik hastalığın programlanmasına rağmen (75) non alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD) programlanması dikkat çekmektedir. NAFLD kronik karaciğer hastalıklarının en yaygınıdır ve ilerlemesi halinde steatozdan fibrosise (NASH) ve bazı vakalarda siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilmektedir (103-107). Obezite NAFLD için önemli bir risk faktörüdür (103). NAFLD hastalarının çoğu fazla kilolu veya obezdir (103). Genel olarak NAFLD fazla kilolu olanlarda 2 kat daha yaygın iken, obezlerde 4 kat daha yaygındır (103). Obezite derecesi yüksek olan bireylerin çoğunda karaciğer yağlanması ve 1/3'ünden fazlasında da NASH vardır (103). Son yıllarda daha tehlikeli olarak kabul edilen visseral yağlanma NAFLD ile ilişkili bulunmuştur (103). Bunun mekanizmalarından birinin de visseral yağdan karaciğere yağ asitlerinin fazla geçişi olduğu düşünülmektedir. Pozitif yönde enerji dengesi, obezite gelişimi, insülin direnci gelişimi ayrı ayrı ve bir bütün olarak değerlendirildiğinde artan visseral yağlanmada ektopik bölgelerden biri de karaciğerdir (103). Bu dengenin ilerlemesi halinde karaciğerde NAFLD ve metabolik bozukluklar kendini göstermektedir (103). Maternal beslenme ile fetüste oluşabilecek lipit metabolizmasında bozukluk ile NAFLD'nin gelişebileceği düşünülmektedir (108). Maternal yüksek yağlı diyet ve batı tipi diyet, maternal obezite, insülin direnci (gestasyonel diyabet), hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperlipidemi gibi faktörlerle plasental lipit, glukoz, sitokin transportu, reaktif oksijen türleri ve sitokinlerin artması fetüsün metabolizmasını da etkileyeceği düşünülmektedir (108). Dolayısıyla obezitenin programlanması mekanizmaları düşünüldüğünde, diyet-indüklü obeziteye yatkın olan bir fenotipin programlanması ve devam eden obezojenik koşullar sadece obezite oluşumunu değil, devamında gelebilecek başka kronik hastalıklar için de risk oluşturmaktadır.

## **2.8. Diyetle Alınan İlave Şeker ve Obezitenin Gelişimsel Programlaması**

### **2.8.1. İlave Şeker Türleri ve Tüketimleri**

Diyetle alınan fruktozun dissakkarit kaynağı olan sükroz şeker pancarı veya kamışından elde edilen doğal bir dissakkarittir (109, 110). Kimyasal yapısında bir

glukoz ile bir fruktoz molekülü  $\alpha$ 1-4 glikozit bağıyla bağlıdır (109, 110). Glukoz, fruktoz oranı 1:1'dir (109, 110). Bir monosakkarit olan fruktoz glukoz kadar besinlerde yaygın değildir (109, 110). Fruktoz doğal olarak meyvelerde ve balda bulunan bir heksozdur (110-112). Batı diyetinin temel fruktoz kaynağı ilave şeker (sükroz, YFMŞ) içeren besinlerdir (unlu mamuller, şekerler, içecekler, sükroz ve YFMŞ içeren içecekler) (111).

Fruktozun meyvemsi bir tadı vardır ve sükrozdan daha tatlıdır. Sükrozun tatlılık derecesi %100 kabul edilirken fruktozunki %130-180 aralığındadır (111). Hem sükroz hem de fruktoz besin endüstrisinde tatlılık, yapı ve lezzet sağladığı için sıkça kullanılmaktadır. Aynı zamanda görüntüye, muhafaza edilmeye ve enerjiye de katkıda bulunurlar (111). Son 30 yılda mısır nişastasının işlenmesiyle üretilen YFMŞ ilave şeker olarak besin endüstrisinde sıkça kullanılmaya başlanmıştır (109). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun, raf ömrünü uzatabilme ve pasta ile ekmek yapımında uzun süre dayanıklılık ve nemlilik sağlaması gibi organoleptik özellikleri, ucuz olması ile birlikte tüketiminin hızla artmasını ve sükrozun yerini almasını sağlamıştır (109, 110).

Günlük diyetin yapay bir fruktoz kaynağı olan YFMŞ mısır nişastasının  $\alpha$ -amilaz ve glukoamilaz kullanılarak glukoz hidrolizi ile elde edilir (109, 111, 113). Bu aşamayı glukoz izomeraz ile müdahale izler ve glukoz ile fruktozun karışımı oluşturulur (111, 114). Bu süreç %42 fruktoz, %50 glukoz ve %8 diğer şekerleri içeren YFMŞ-42'yi oluşturur (111, 114). Damıtma yöntemi ile daha konsantre ve %90 fruktoz içeren YFMŞ-90 elde edilebilir (111, 114). En çok kullanılan ticari formu elde etmek için; YFMŞ-42 ve YFMŞ-90 karıştırılarak, %55 fruktoz, %41 glukoz ve %4 diğer şekerleri içeren YFMŞ-55 elde edilir. İçecekler başta olmak üzere en çok tercih edilen ise YFMŞ-55'dir (111, 114).

Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA) verilerine göre 1970'de şeker tüketimi kişi başı yaklaşık 90 g/gün'dür ve YFMŞ tüketimi yaklaşık sıfırdır (110). Sükroz tüketiminin neredeyse %50 düşüş gösterdiği 1970-1985 yılları arasında bu düşüş YFMŞ tüketiminde ciddi ve hızlı bir artış ile beraber gözlenmiştir (110). 2007 yılları verilerine göre ilave şekerlerin %45'ini sükroz, %41'ini YFMŞ, %14'ünü ise glukoz şurubu, saf glukoz ve bal oluşturmaktadır (110). Yine bu yıllarda kişi başı ilave şeker alımı %15 artış göstermiştir ve 37 g'dir (110). Fruktozun en büyük kaynağı alkolsüz şekerli içeceklerdir ve Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışmasına

(NHANES III) göre 1977-1990 yılları arasında günlük fruktoz tüketimi %46 artmıştır (110). Bu artış günlük enerji alımını %24 arttırmaktadır (110). 2015 yılında Amerika'da kişi başı YMFŞ tüketimi 118 kkal/gün'dür (115). Türkiye'de YFMŞ tüketimine ilişkin veriler bulunmamaktadır (112). Dünya genelinde veriler az olmakla beraber kişi başı şeker tüketimi dünya genelinde son 20 yılda %16 (1986: 56 g/gün, 2007: 65 g/gün) artmıştır (110). Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi artmış olsa da dünya genelinde sükroz tüketimi YFMŞ'den 9 kat yüksek olarak saptanmıştır (116). Şeker tüketimi özellikle de serbest fruktozun günlük diyetle artışı çalışmaları fruktoz metabolizmasına yönlendirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü yaşam boyunca ilave şeker tüketimini azaltmayı önermektedir (117). Yetişkinlerin ve çocukların ilave şeker alımının günlük diyet enerjisinin %10'undan az olması gerektiğini söylemektedir (117). Hatta günlük enerjinin %5'inden daha az bir oranda ilave şeker kısıtlamasından da bahsetmektedir (117). İlave şeker alımının birçok metabolik bozukluğa yol açtığı düşünüldüğünde birçok çalışmada bu metabolik etkilerin ne olduğu, bireyler arasında fark gösterip göstermediği, farklı şeker türlerini içeren diyetlerin enerji dengesindeki bozukluğa eşit derecede etki gösterip göstermediği henüz kesinlik kazanmamıştır (30).

### **2.8.2. Vücutta Fruktoz ve Glukozun Metabolizması**

Günlük diyetle artan fruktoz tüketimi fruktoz metabolizmasının araştırılmasına yol açmıştır. Fruktoz ile glukoz vücutta farklı metabolik yollardan geçmektedir ve bu farklılıklar metabolik etkilerini değiştirmektedir (111, 112). Fruktoz ve glukoz basit monosakkarit formunda veya dissakkarit formunda sükroz olarak diyetle alınır (111). Sükroz; intestinal mukozanın fırçamsı kenarlarında sükraz enzimi ile fruktoz ve glukozla parçalanır. Sükrozun hidrolizi sonucunda fruktoz glukozla eşit miktarda açığa çıkmaktadır (111, 112).

Glukoz sodyum bağımlı transport (GLUT-1) ile enterositlere geçerken fruktoz enterositlere GLUT-5 transport proteini aracılığıyla jejunumdan geçer (109, 111, 114). Fruktoz enterositlerden portal dolaşıma ise GLUT-2 transport proteini ile geçer (109, 111, 114). GLUT-5'in ekspresyonu fruktozdan zengin diyetten sonra artış göstermektedir (111) ancak yüksek fruktoz tüketimi intestinal fruktoz emilim kapasitesini aşarak diyareye sebep olabilir (109, 111). İnsanlara verilen 50 gram

fruktoz dozunun yarısının malabsorpsiyona uğradığı gözlemlenmiştir ancak fruktoz glukozla beraber tüketildiğinde fruktozun intestinal emilim kapasitesi artmaktadır (111). Orta seviyede fruktoz tüketimi sonunda kan dolaşımındaki fruktoz çok azdır (111). Fruktoz alımı çok az da olsa gerçekleşen diğer dokular böbrekler, iskelet kası ve adipoz dokudur. Bu dokularda GLUT-5 ekspresyonu oldukça azdır (111). Diyetle alınan fruktozun metabolize olduğu temel organ karaciğerdir (111, 112).

Karaciğerde fruktoz glikojen ya da trigliserit oluşumuna katılır (111, 112). Portal venle karaciğere gelen fruktoz sırasıyla bir sürü basamak izler. Önce ATP gerektiren ve fruktokinaz ile katalizlenen fruktoz, fruktoz-1-fosfat'a dönüşür. Fruktoz-1-fosfat da hepatik aldolaz ile dihidroksi aseton fosfat (DHAP) ve gliseraldehite dönüşür. Dihidroksi aseton fosfat (DHAP) hem glukoneogenez hem de glikolitik yolların ortak metabolitidir. Gliseraldehit, triokinaz ile gliseraldehit-3-fosfat'a dönüşür (111, 112). Gliseraldehit-3-fosfat ise fruktozun glikoliz için substratıdır. Dihidroksi aseton fosfat (DHAP)'tan oluşan gliserol-3-fosfat ise glikojen oluşumu, glukoz ve yağ asidi sentezi için öncü bileşiktir (111). Tokluk durumunda fruktoz glikolize girmez ve glikojen veya trigliseritlere dönüştürülür (111, 112). Yani glikojen depolarının dolu olduğu durumda metabolize olan fruktoz de novo trigliserit yolağına girmektedir (118).

Fruktoz ile glukoz metabolizması trioz fosfatlı metabolitlerde kesişse de önceki basamakların farklılığı önemlidir (111). Fruktozun metabolize olma hızı fruktokinaz aracılığıyla glukozdan 10 kat yüksektir (51). Bunun nedeni ise fruktozun glikolizdeki "fosfofruktokinaz" primer hız kısıtlayıcı basamağını atlamasıdır (109, 111-114, 119). Glukoz metabolizmasında glikolizle oluşan ATP ve sitrat bu enzim üzerinde inhibitör etki göstermektedir ve bu enzimin inhibisyonu glikoliz hızını ve hepatik glukoz alımını azaltır (109, 111).

Fruktoz glukozla karşılaştırıldığında hepatik hücrelerde yeni yağ asidi sentezini indüklemektedir (111). Fazla miktarda sindirilen fruktoz karaciğerde hız kısıtlayıcı basamağına girmeyerek sürekli metabolize olur (111). Böylece glikolitik yolak doymuş hale gelmektedir (111). Bu koşullar altında oluşan ara metabolitler triaçilgliserol sentezi için substrat oluşturmaktadır (111). Dihidroksi aseton fosfat (DHAP) gliserole dönüştürülürken, Asetil CoA lipojenik yolağına girerek yağ asidi oluşturabilir (111). Yağ asitleri de gliserole esterifiye olarak triaçilgliserollerini

oluşturmaktadır (109, 111, 112). Lipogenezin başlangıç basamağında oluşan malonil CoA, yağ asitlerinin mitokondriye geçişini inhibe etmektedir (111). Böylelikle yeni esterifikasyon indüklenmektedir. Artmış yağ asidi sentezi ve devamında gelen trigliserit sentezi karaciğerde VLDL-C şeklinde triaçilgliserol üretimi ve salınımı ile sonuçlanır (111). Fruktozun lipogenezdeki bu mekanizması obezite gelişimine katkıda bulunabilir (113).

Fruktoz ile glukoz arasında bir diğer farklılık, emilen glukozun çoğu karaciğerin ilk metabolize etme aşamasını atlayarak postprandiyal dönemde serum glukoz ve insülin konsantrasyonlarını arttırırken (109, 111, 112) fruktoz bu basamağı atlayamadığı için insülin sekresyonunu stimüle etmez ve leptin üretimini arttırmaz (109, 111, 112). Bunun yanında pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde GLUT-5 ekspresyonunun çok düşük olması da fruktozun insülin sekresyonunu stimüle etmemesinin diğer nedenidir (120). İnsülin ve leptin besin alımı ve vücut ağırlığı regülasyonunda görev alan anahtar peptidler olduğu için diyetle alınan fruktoz artmış enerji alımı ve vücut ağırlığı artışına yol açabilir (111, 112).

Fruktozu glukozdan ayıran bir diğer yolak da ürik asit üretimidir. Fruktoz hücre içinde çok hızlı metabolize olarak hücre içinde fosfatın bitmesine yol açmaktadır (114, 119). Düşük hücre içi fosfat AMP deaminaz aktivasyonuna yol açar, bu enzim de AMP'yi IMP, inosin ve en son olarak ürik aside dönüştürür (114, 119). Ürik asit hücre içinde artarak hücre dışına çıkar ve kan dolaşımındaki ürik asit miktarı yükselebilir (114, 119). Dolayısıyla fruktoz glukozdan farklı olarak hücre içi fosfat tüketimine, ATP tüketimine ve ürik asit üretimine de yol açabilmektedir (114, 119).

### **2.8.3. Fruktozun Metabolik Etkileri**

Dünya genelinde fruktoz tüketimindeki artış ile obezite ve kronik hastalıkların artışı arasında bir ilişki bulunmuştur (111, 112, 121). Fruktoz metabolik sendrom belirtilerine yol açabilmektedir (119) ve kronik fruktoz tüketimi obezite, dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (109, 112, 114, 121). Özellikle deney hayvanları modellerinde fruktozun ve diğer ilave şekerlerin gözlemlenen negatif metabolik etkilerinden yola çıkılarak aynı etkilerin insanlarda gözlenip gözlenmeyeceği ve hastalıklara yol açma mekanizmaları araştırılmaktadır.



Yüksek fruktoz tüketimi kan trigliserit seviyelerini yükseltmektedir (109, 111-114, 119). Bunun yanında total kolesterol (TC), VLDL-C ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C)'de artışa, HDL-C'de azalma ile dislipidemiye yol açabilmektedir (112). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve hayvan türleri birbirinden farklılık göstermesine rağmen fruktozlu diyet sonrasında gözlemlenen en belirgin metabolik etki ise hiperlipidemidir (121). Hipertrigliserideminin sebebi artan hepatik VLDL-C sekresyonu ve/veya azalan ekstrahepatik VLDL-C klirensi olabilir (121). Artan VLDL-C sekresyonunun sebebi de artan hepatik DNL (73, 121) ve/veya yağ asidi oksidasyonu inhibisyonu olabilir (73). Hem akut hem de kronik fruktozlu beslenme hepatik DNL'yi stimüle etmektedir (121). Buna ek olarak in vitro koşullarda fruktoz, karaciğer hücrelerinde ACC1, hormona duyarlı lipaz ve adipoz trigliserit lipaz ekspresyonunu indüklemiştir (112). Fruktozla karaciğerde gerçekleşebilen trigliserit birikiminin enerji alımından bağımsız olduğu (119) ve lipit metabolizması bozukluklarının da vücut kompozisyonunda değişiklik yapmadan gerçekleşebileceği gösterilmiştir (121).

Fruktoz tüketimi enerji alımındaki artış ve obezite artışından sorumlu tutulmaktadır (121). Obezite gelişimi ve YFMS arasında bir ilişki olduğu da düşünülmektedir (112, 113, 122). Yüksek fruktoz alımı sağlıklı insanlarda ve kemirgenlerde visseral adipoz dokuda artışa sebep olmuştur (51, 114). Fruktoz ile artan postprandiyal hipertrigliseridemi visseral adipoz dokudaki artışın nedeni olabilir (50). Visseral adipoz doku karaciğere artan yağ asidi akışı sayesinde hepatik trigliserit birikimine sebep olmaktadır (50, 51). İnsanlarda yapılan çalışmalarda yüksek fruktozlu hiperkalorik diyet karaciğer ve iskelet kası hücrelerinde ektopik yağ depolanmasına sebep olmuştur (109).

Fruktoz tüketimi birçok dokuda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (51, 114, 121). Yüksek fruktoz tüketimi; artmış vücut ağırlığı ile sonuçlanmaktadır ve bu da yüksek açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR seviyeleri ile korelasyon göstermektedir (109, 112). Fruktozun insanlarda hepatik insülin duyarlılığını azalttığı (109), yüksek fruktozlu diyetin iskelet kasında insülin sinyalizasyonunu bozduğu (121). ve sükroz verilen ratlarda insülin duyarlılığında azalma görüldüğü rapor edilmiştir (121). Hepatik insülin direnci, diyabetik ve insülin direnci gözlenen

hastalarda visseral adipoz dokudan bağımsız olarak karaciğer trigliserit içeriği ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (50).

Artan açlık hepatik glukoz üretimi, azalan plazma insülin ile baskılanan hepatik glukoz üretimi fruktozun hepatik insülin direnci mekanizmaları olabilir (51, 121). İnsülin duyarlılığında bozukluğa sebep olan mekanizmanın fruktoz-indüklü lipit metabolizmasındaki bozuklukla yakın ilişki gösterdiği, oluşan insülin direncinin iskelet kasında VLDL-C'den trigliserit alımını arttırarak trigliserit birikimi ve dolayısıyla lipotoksisite ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (121). Böylelikle uzun dönem fruktoz tüketiminin lipit metabolizmasını bozarak iskelet kasında insülin direncine yol açabileceği söylenebilir (121). Fruktoz insülin aracılı serbest yağ asitlerini alımını da bozarak adipoz doku insülin direncine sebep olabilir (121). Fruktoz-indüklü insülin direncinin başka bir mekanizması da fruktoz tüketimi ile artabilen visseral adipoz doku olabilir (50, 51). Fruktoz merkezi sinir sistemi regülasyonunu bozarak ya da hücrel stres aracılığıyla da insülin direnci gelişimine yol açıyor olabilir (121). Fruktoz metabolizması karaciğerde gerçekleştiği için karaciğere fazla fruktoz akışı, karaciğerde trigliserit birikimine yol açarak proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artış ile sonuçlanabilmektedir (111, 112).

Fruktozun lezzetinin obezite artışına etkisi olduğu ve fruktoz tüketiminin glukozdan farklı olarak iştah mekanizmalarını değiştirebileceği düşünülmektedir (121). Fruktoz ile artış göstermeyen insülin sekresyonu besin alımının baskılanmasını bozabilmektedir (121). Bunun yanında yüksek fruktozlu diyetler ağırlık kazanımı ve obeziteyi azalmış leptin üretimi ve/veya azalmış postprandiyal ghrelin baskılanması ile indükleyebilir (120). Fruktoz diyetinden 24 saat sonra leptin konsantrasyonlarında %35'lik bir düşüş görülürken (120) fruktoz içeren içeceklerin öğün sonrası ghrelin baskılanmasını bozduğu gösterilmiştir (111). İnsanlara fruktozlu öğün verildikten sonra düşük seviyelerde leptin ve insülin sekresyonu ve postprandiyal ghrelin baskılanmasının daha az olduğu gözlenmiştir (120, 121). Erkeklere verilen fruktoz sonrasında vücut ağırlığının değişmediği ancak bazal leptin konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenirken adipoz dokunun fruktozlu beslenmeye yanıt verdiği düşünülebilir (121). Fruktozun glukozu göre kan dolaşımında GLP-1 seviyelerindeki artışı azalttığı ghrelin seviyelerini azaltmadığı (123) ve glukozu göre PYY ve GLP-1 seviyelerini daha az stimüle ettiği gösterilmiştir (124).

Fruktozun negatif metabolik etkilerinin sağlıklı, obez ve/veya diyabetik bireylerde artış gösterip göstermediği bilinmeyen konulardan biridir (114). Sükrozun negatif metabolik etkilerinin sorumlusunun içeriğindeki fruktoz olduğu düşünülmektedir (109, 121). Fruktozun negatif metabolik etkilerinin yüksek enerji alımından ve vücut kompozisyonundan bağımsız gerçekleştiği düşünülse de obezitenin ve visseral adipoz dokunun metabolik bozukluklara katkısı göz ardı edilmemelidir. Bu durumda ilave şekerlerin metabolik etkilerinin mekanizmalarının netlik kazanabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **2.8.4. Diyetle Alınan Bazı İlave Şekerlerin (Glukoz, Fruktoz ve Sükroz) Metabolik Açıdan Karşılaştırılması**

Şekerli içeceklerin tüketiminin artması büyüekte olan obezite epidemisinden sorumlu tutulan faktörlerden biridir (34). Şekerli içecek tüketimi ile artan enerji alımı ve artan vücut ağırlığı ilişkili bulunmuştur (34, 125). Artan şekerli içecek tüketimi, obezite (116, 126, 127), metabolik sendrom (116), diyabet (116, 126), gut (116, 126), yağlı karaciğer (116) ve kardiyovasküler hastalıklarının (126) artışı ile ilişkili bulunmuştur. Şekerli içeceklerden gelen enerjilerin katı besinlerden gelenlere göre daha az tokluk sağladığı düşünülmektedir (116).

İlave şeker alımının birçok metabolik bozukluğa yol açtığı düşünüldüğünde çalışmalar bu metabolik etkilerin ne olduğu, bireyler arasında fark gösterip göstermediği ve şeker türleri arasında fark olup olmadığını araştırmıştır (128). Diyetle şeker alımının vücut ağırlığı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada diyetle şeker alımındaki artış, vücut ağırlığındaki artış ile ilişkili bulunmuştur (128). Diyetle alınan şekerlerin diğer karbonhidratlarla izokalorik yer değişiminin vücut ağırlığında değişiklik göstermediği ve vücut yağ miktarının enerji değişikliği ile değiştiği savunulmaktadır (128). Bazı görüşlere göre yüksek şeker tüketimi karaciğerde etanole benzer şekilde metabolize olmaktadır ve bu yüzden toksik sayılabilmektedir hatta şeker tüketiminin bağımlılık yapabileceğidir (116). Burada özellikle fruktozun karaciğerde trigliserit oluşturmak üzere metabolize olacağı savunulmaktadır (116). Fazla glukoz ve fruktoz tüketimi iskelet kası, adipoz doku ve karaciğerde metabolik komplikasyonlara yol açarak negatif klinik sonuçlar doğurabilmektedir (129). Serbest fruktozun sükroz şeklinde tüketilmesinden daha tehlikeli olduğu da düşünülmektedir

(112). Sükrozla YFMSŞ arasında metabolik olarak değişiklik gözlemlenmeyen (112, 116) ve gözlenen çalışmalar mevcuttur (116). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun fruktoza göre sükrozla metabolizma ve iştah yanıtları açısından daha fazla benzerlik gösterdiği bulunmuştur ancak YFMSŞ'nin diğer ilave şekerlere göre kısa dönemde enerji dengesi sinyallerini bozduğuna, iştah ve enerji alımını arttırdığında dair bilimsel veriler yetersizdir (130).

İlave şekerlerden fruktozla glukoz ilk ve en çok karşılaştırılan şekerlerdir (50). Glukoz veya fruktoz verilen bireyler incelendiğinde fruktoz alan grupta daha fazla visseral adipoz doku (10 hafta) (51), daha düşük plazma glukoz, insülin ve leptin (24 saat sonunda) (50), yüksek postprandiyal triaçilgliserol (50), yüksek apolipoprotein B konsantrasyonları (50), daha yüksek diyet-indüklü termogenez (109), DNL'de benzer artış (4 gün sonunda) (109) gözlenmiştir. Glukoz ve fruktoz ile SREBP-1c'nin stimüle edilmesiyle DNL'nin arttığı düşünölmektedir ancak fruktozun glukozla göre SREBP-1c ve DNL'ye etkisinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir (121).

Çalışmalar fruktoz içeren ilave şekerler olan sükroz ve YFMSŞ'yi de kendi aralarında veya glukoz ile karşılaştırmıştır. Fruktozla indöklenen postprandiyal triaçilgliserol, sükroz ve YFMSŞ'de de karşılaştırılacak ölçüde yüksek değerler göstermiştir (50). Obez hiperinsülinemik kadınlarda eşit miktarda verilen sükroz, fruktoz ve YFMSŞ plazma trigliseritte benzer artışlar göstermiştir (109). İzokalorik sükroz veya YFMSŞ (%30 enerji) açlık plazma glukoz, insülin, leptin ve ghrelinde farklılık göstermemiştir, sonraki gün makro besin alımında farklılık gözlenmemesine rağmen YFMSŞ grubunda yemek yeme isteği daha yüksek bulunmuştur (131). Sükroz veya YFMSŞ (10 hafta) karaciğer yağ miktarı ve kas yağ miktarları arasında farklılık ile sonuçlanmamıştır (132) bu durumda sükroz ve YFMSŞ'nin karaciğer sağlığı üzerinde etkilerinin yüksek enerji alımından kaynaklandığı düşünölebilir (133).

Hayvan çalışmalarına bakıldığında ratlarda verilen sükroz veya fruktoz-glukoz karışımı (%60 enerji), metabolik sendroma ve yağlı karaciğere neden olmuş, hepatik trigliserit birikimi ile karaciğerde ürik asit seviyeleri yüksek bulunmuştur (134). Fruktoz yerine izokalorik eşdeğerleri olan mısır nişastası, dekstrinli mısır nişastası veya sükroz; VLDL-C sekresyonu, adipoz doku glukoz alımı, lipoliz ve sitozolik lipaz aktivitelerinde değişiklik göstermemiştir ancak yüksek fruktozlu diyet (%60 fruktoz, 8 hafta) karaciğer steatozunu indöklemiştir ve lipogenezi arttırmıştır (135). Fruktoz ve

sükroz (%45 enerji, 15 hafta) besin alımı, enerji alımı veya vücut ağırlığında değişiklik göstermemiştir ancak her ikisi de hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperleptinemi, yüksek inflamatuvar sitokinler, düşük adiponektin, yüksek TC, trigliserit ve karaciğer enzimleri, artmış lipogenez ve glukoneogenez ile azalmış  $\beta$ -oksidasyon ve bozulmuş antioksidan dengeye yol açmıştır (136). Fruktoz alımı sükroza göre yüksek enerji alımında artış olmadan vücut ağırlığı artışı ve adipoziteye yol açmıştır (121). Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sükroz arasında fark olup olmadığı konusunda çalışmalar yetersizdir (133).

Gelişimsel programlama hipotezini inceleyen çalışmalar maternal ilave şeker alımının fetüste ve yavruda etkilerini incelemiştir. Gestasyon boyunca alınan fruktozun yavrularda bozulmuş leptin sinyalizasyonu (%10 w/v) (137, 138), yüksek plazma leptin, fruktoz ve glukoz seviyeleri (%20 enerji) (139), hipoinsülinemi (%20 enerji) (139), yüksek plazma insülin, bozulmuş insülin sinyalizasyonu (%10 w/v) (138) gibi sonuçlara yol açmıştır. Laktasyon dönemi boyunca anne ratlara fruktoz içeren su (%10w/v) yavrularda yüksek vücut ağırlığı, azalmış leptin duyarlılığı, artmış besin alımı ve anoreksijenik sinyallerin ekspresyonunda azalma, periferik leptin ve insülinde artış ile adiponektinde azalma gözlenmiştir (140). Dolayısıyla bu yavrularda yetişkinlikte obezite gelişme riski yüksektir (140).

Maternal sükroz (%26 enerji, 6 hafta pre-gestasyon) ile beslenme yavrularda hiperfaji, sadece dişi yavrularda ise vücut ağırlığı artışı, yüksek yağ dokusu, yüksek açlık insülin ile sonuçlanmıştır (141). Sükrozla beslenen annelerin (%70 enerji, çiftleşmeden bir hafta önce) yavrularında daha yüksek adipozite, adiponektin konsantrasyonları, karaciğer trigliserit ve lipoprotein fraksiyonları dağılımında farklılıklar gözlenmiştir. İskelet kasının insülin duyarlılığı da yüksek bulunmuştur (142). Gestasyon ve laktasyon dönemi boyunca sükroz (%65 enerji-S) verilen ratların erkek yavruları laktasyon sonunda iki gruba ayrılarak sükroz (%65 enerji) veya standart yem ile beslenmeye devam etmiştir (143). Herhangi bir gestasyon dönemi veya postnatal dönemde sükrozlu diyetle beslenmiş yavrularda gözlenen metabolik bozukluklar: son vücut ağırlığında değişim olmadan adipoz doku ağırlığında artış; VLDL-C sekresyonunda artış ve klirensinde azalış ile ortaya çıkan dislipidemi; karaciğer DNL'de görevli enzimlerin aktivitesinde artış ve mitokondriyel yağ asidi oksidasyon enzim aktivitesinde azalışla ilişkili hepatik steatoz (143).

Gelişimsel programlama hipotezini inceleyen hayvan çalışmaları farklı ilave şekerleri de incelemiştir. Fruktoz glukoza göre (%10 w/v) erkek yavrularda açlık insülin direnci ve duyarlılığı, bozulmuş leptin konsantrasyonları, plazma oksidatif stres gözlenirken dişi yavrularda ise leptinde değişiklik gözlenmemiştir (137, 138). Gebelik öncesi, sırası ve laktasyonda sükroz veya YFMŞ (%10 w/v) verilen ratlarda artmış adipozite ile total plazma kolesterol görülürken doğumdan sonra yavrularda YFMŞ grubunda azalmış karaciğer ağırlıkları ile plazma NEFA gözlenirken her iki ilave şekerin de yavruların uzun dönemde sağlıklarına negatif etkileri olacağı savunulmaktadır (144). Maternal YFMŞ veya sükroz (%10 w/v) alımını karşılaştıran bir çalışmada da laktasyonda verilen ilave şekerlerin yavrularda hepatik yağ miktarını arttırdığını ve bu iki ilave şekerin gebelikten önce veya laktasyonda verilmesinin negatif metabolik etkilerle sonuçlanacağı gösterilmiştir (144).

İlave şekerleri karşılaştıran insan ve hayvan çalışmaları ile maternal ilave şeker alımını inceleyen çalışmalar düşünüldüğünde üzerinde durulması gereken noktalardan biri de fruktozun nadiren tek başına tüketildiğidir (116). Diyetle tüketilen glukoza, tüketilen fruktozu büyük oranda geçmektedir ancak dünya genelinde artan şeker tüketimi sayesinde diyetle alınan sükroz ve YFMŞ'nin dolayısıyla fruktozun sürekli artış gösterdiği unutulmamalıdır (116). Bu durumda şekerlerin metabolik farklılıkları büyük önem taşımaktadır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma bütçesi Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden sağlanan Hızlı Destek Projesi (Proje No: THD-2015-5528) ve Hacettepe Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) yüksek lisans tezi bütçelerinden sağlanmıştır.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 07.05.2014 tarihli toplantısında 2014/25-2 karar numarası ile onaylanan (EK 1) önceden beslenip ötanazi edilmiş ratların -80°C'de saklanmış olan doku, organ ve karkasları üzerinde yapılmıştır.

#### 3.1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Çalışmanın Özeti

Bu çalışmada kullanılan örneklem sayısı güç analizi ile saptanmıştır.  $N = 2(\alpha/2 + z\beta)^2 \times (S/\Delta)^2$  formülü kullanılmıştır ( $\alpha$  = yanılma düzeyi; S = standart sapma;  $\Delta$  = kontrol ve test grubu arasında geçerli ölçülmüş fark;  $\beta$  = anlama kapasitesi). Yanılma düzeyi  $\alpha = 0.05$  ve anlama kapasitesi  $\beta = \% 80$  için değerler formüle konulduğunda her bir grup için  $n = 5$  ve toplam  $n = 25$  (5 rat grubu) anne rat kullanımı hesaplanmıştır ancak araştırmanın ikinci aşamasında muhtemel hayvan kayıpları göz önünde bulundurularak rat sayısı grup başına 7 olacak şekilde veriler toplanmıştır. Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nden temin edilmiş Sprague Dawley cinsi dişi, aynı soydan gelen (inbred), sütten yeni kesilmiş (weaning), dişi, daha önce çiftleşmemiş (virjin) ratlar ve yavruları dahil edilmiştir.

Şekil 3.1.'de görülen ve aşağıda açıklanan aşamalardan sonra, saklanan doku ve organlarda bu tez yürütülmüştür. Sprague Dawley cinsi dişi, 3 haftalık, 29 adet dişi rat ve doğum sonrasında 196 adet yavru rat çalışmaya dahil edilmiştir. Ratların her birinin ayrı kafeslere yerleştirilmesi ile çalışma süresince su ve yem tüketimleri her bir rat için ölçülerek kaydedilmiştir. Ratlar aynı uygun ortam koşullarında ( $24 \pm 2$  °C, 12 saat dönüşümlü aydınlık/karanlık ortam) tutulmuştur ve çalışma boyunca ratların ağırlıkları iki günde bir olmak üzere tartımı sağlanarak kayıt edilmiştir.

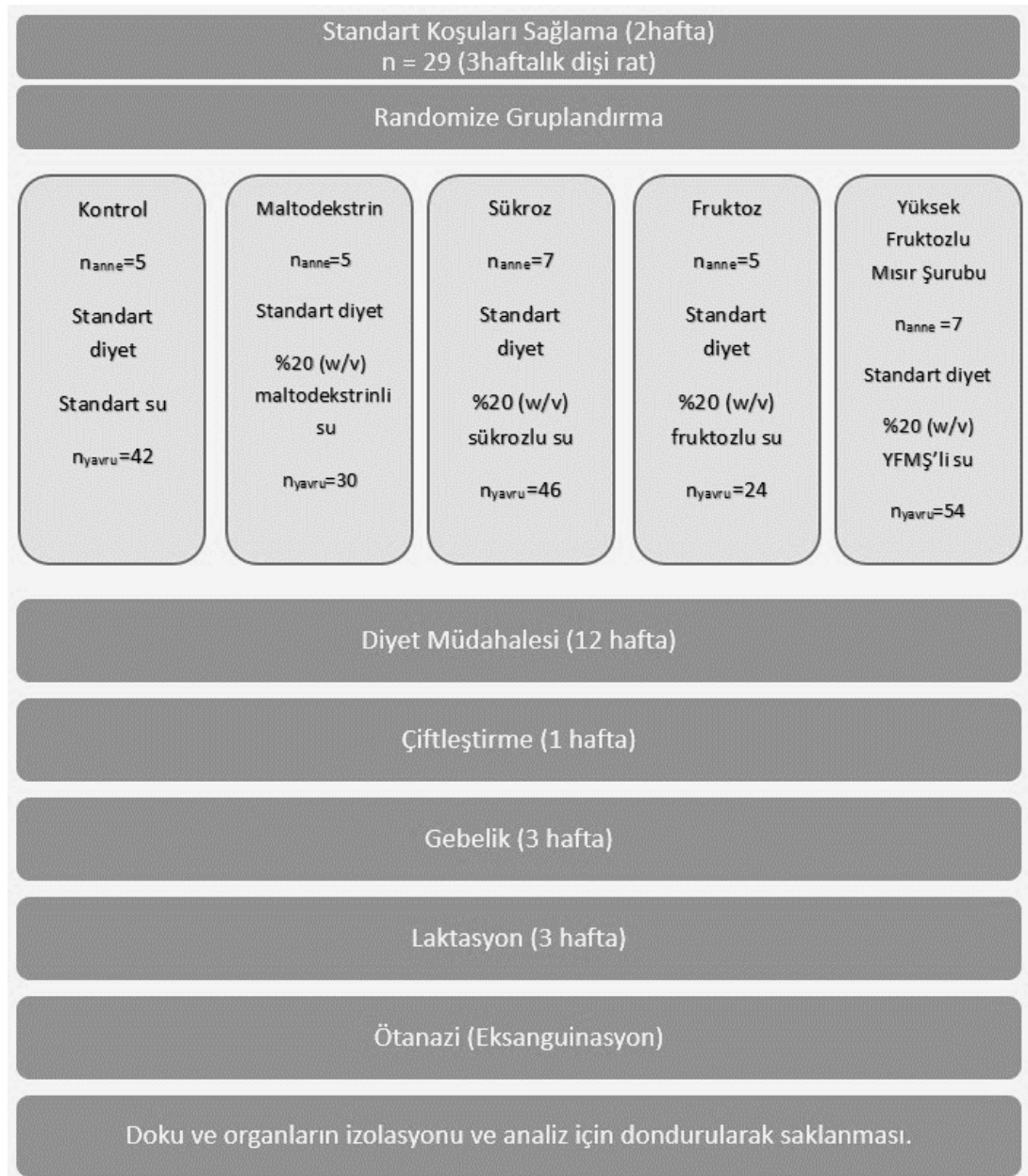
Ratlara ( $n=29$  adet) çalışma süresince kısıtlama olmaksızın (ad libitum) su ve standart laboratuvar yemi (chow) verilmiştir. Ratlar önce aynı standart koşullara getirebilmek için (wash-out) 2 hafta süresince sadece standart su ve laboratuvar yemi

ile beslenmiştir sonra diyet müdahalesi gruplarına ayrılmıştır. Diyet müdahalesi çiftleşme öncesi 12 hafta, gebelik (3 hafta) ve laktasyon (3 hafta) sırasında ise 6 haftadır. Böylelikle toplamda diyet müdahalesi süresi 18 haftadır. Diyet müdahalesi ratların tüketimi düşünülerek toplamda 55,3 kkal/gün enerji (26,5 kkal/gün yemden, 28,8 kkal/gün ilave şeker içeren sudan) alacak şekilde hesaplanmıştır. Buna göre enerjinin %20'si ilave şekerden gelmektedir.

Ratların tamamı aynı standart laboratuvar yemi ile (Nükleon Laboratuvar Sistemleri Ltd. Şti. Ankara) beslenmiştir ve yemin metabolize edilebilir enerjisi 265 kkal/100 g yemdir. Yemin protein içeriği en az 24 g/100 g yem, karbonhidrat ve yağ içeriği sırasıyla en az 60 g/100 g yem ve 13 g/100 g yemdir. Türk Standartları Enstitüsü'nün yürürlükte bulunan Hayvan Yemleri - Laboratuvar Hayvanı Yemleri Standardına (TS 9313) uygun yem kullanılmıştır ve ratların günlük yem tüketimleri tartılarak kaydedilmiştir.

İlk iki haftanın sonunda rastgele olarak 5 gruba ayrılan ratlar içme sularına farklı türde şekerler eklenmesiyle farklı müdahale grupları oluşturulmuştur. Bu beş grup sırasıyla fruktoz, YFMS, sükroz veya maltodekstrinin 0,2 g/mL (%20 w/v) konsantrasyonunda eklendiği içme suyu ile ilave şeker verilmeyen kontrol grubudur. Çalışma süresince ratların günlük ilave şeker içeren veya içermeyen su tüketimleri *ad libitum* olarak verilip ölçülerek günlük kaydedilmiştir.





**Şekil 3.1.** Araştırmanın genel aşamaları ve planı.

Doğum yapan her bir rattan 7-8 adet yavru rastgele olarak seçilerek annelerin yanında aynı kafeste tutularak anne sütü alacak şekilde beslenmeye başlamışlardır. Anne ratlar laktasyon süresince aynı diyetlerine devam ederken yavru ratlar sadece anne sütü ile beslenmiştir.

Laktasyon dönemi (3 hafta) sona erdiğinde, hem anne hem de yavru ratların anestezi altında kan alma, doku/organ izolasyonu ve ötanazi işlemleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Ünitesi'nde en az beş saatlik açlık sonrasında uygulanmıştır. Ratlar enjeksiyon öncesinde tartılıp vücut ağırlığına göre

ketamin (Richter Pharma, Avusturya) ve ksilazin (Alfasan International B.V. Hollanda) hesaplanıp subkutan enjeksiyon ile genel anestezinin etkisi altına alınmıştır. Kan alma işleminden sonra eksanguinasyon yöntemiyle ötanazi gerçekleştirilmiştir.

Alınan sitratlı kandan (12,9 mM, Merck Chemicals, Almanya) elde edilen plazmalar, serum fizyolojik (%0,9 NaCl izotonik SF) ile tamamıyla perfüze edilen organlar ve karkaslar ileri düzey laboratuvar analizleri için -80 °C'de dondurularak saklanmıştır.

### 3.2. Organ ve Dokularda Yapılan Analizler

#### 3.2.1. Toplam Vücut Yağı Miktarı Tayini

Toplam vücut yağ miktarı analizi Soxhlet yöntemiyle Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

Analiz öncesi ağırlıkları tartılıp -80°C'de saklanan karkaslar aynı koşullarda (37°C'de, 1 saat) inkübatörde çözdürülmüştür (Binder GmbH, Almanya). Çözdürüldükten sonra etüvde kurutulmuştur (Gallenkamp, Fiestrem International Limited, UK). Sabit ağırlığa gelen karkaslar homojenize edilmiştir (Waring Commercial Blender, ABD).

Cam balon içine kartuş ile numune konulup, sodyum sitrat (Merck İlaç, Ecza ve Tic. A.Ş. İstanbul) eklenmiştir ve cam pamukla kapatılıp ekstraktöre yerleştirilmiştir. Yeterli miktarda petrol eteri (Merck İlaç, Ecza ve Tic. A.Ş. İstanbul) ilave edilip soxhlet düzeneği (ekstraktör, su banyosu, ısıtıcılı tabla) çalıştırılmıştır (80°C'de, 6-8 saat) (145). Ekstraksiyon sonrası evaporasyon yöntemiyle balonun içerisindeki çözücü damıtılarak geri alınmıştır (Büchi 461 Rotavapor, Switzerland). Cam balon etüve daha sonra da desikatöre alınarak sabit ağırlığa getirilmiş, balonun son ağırlığı kaydedildikten sonra içindeki yağ miktarı % yağ olarak aşağıda gösterilen formüldeki gibi hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Yağ } \left( \frac{\text{g}}{100\text{g}} \right) = \frac{M2-M1}{m} \times 100$$

M1: Sabit tartıma getirilmiş balonun ağırlığı (g)

M2: Balonda son tartımda bulunan toplam yağ miktarı (g)

m: Alınan örneğin ağırlığı (g)

### 3.2.2. Kanda Glukoz Analizi

Glukoz analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle dublike olarak plazmada araştırmacı tarafından yapılmıştır (Cayman Chemical Company, ABD). Kit protokölüne göre glukoz önce  $\delta$ -glukonolaktone okside edilir sonra glukoz oksidazın indirgenmiş okside formuna dönüştürölür. Son olarak katalizör görevi gören horseradish peroksidaz ile pembe renkli son ürün oluşturulur.

Konsantrasyona paralel olarak oluşan renk yoğunlukları, kolorimetrik mikrolaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Faköltesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve glukoz konsantrasyonları bilinen standart solölasyonların absorbands değerleri kullanılarak oluşturulan "glukoz standart eğrisi" yardımıyla her bir örneğin içerdiği glukoz miktarı hesaplanmıştır.

### 3.2.3. Kanda İnsülin Analizi

İnsülin analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle dublike olarak plazmada araştırmacı tarafından yapılmıştır (Bertin Pharma, CNIM Company, Montigny-le- Bretonneux, France). Seçilen kit; işaretlenmemiş rat insülini ve rat insüline bağlı asetilkolinesteraz (AChE) (tracer)'ın spesifik kobay anti-rat insülin antiserum bölgelerine bağlanma yarışına dayalı bir protokolden oluşur. Kompleks kobay antiserum-rat insülini (serbest insülin ya da tracer) plaka kuyularında bulunan keçi anti-kobay antikorlarına bağlanmaktadır. Daha sonra AChE için enzimatik substrat eklenir ve AChE (tracer) sarı renk oluşturur.

Konsantrasyona paralel olarak oluşan renk yoğunlukları, kolorimetrik mikrolaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Faköltesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve insülin konsantrasyonları bilinen standart solölasyonların absorbands değerleri kullanılarak oluşturulan "insülin standart eğrisi" yardımıyla her bir örneğin içerdiği insülin miktarı hesaplanmıştır.

### 3.2.4. İnsülin Direnci İndeksinin (HOMA-IR) Hesaplanması

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985’de tanımlanan HOMA-IR hesaplaması, hem insülin direnci hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen, diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir (146). Bu nedenle ratlarda insülin direncinin varlığı HOMA-IR formülü kullanılarak araştırılmıştır. Bu hesaplamanın yapılabilmesi için açlık plazma glukoz ile açlık plazma insülin değerleri formülde kullanılır (146, 147). İnsülin direncinin varlığı HOMA-IR değerinin erkeklerde 2,00’den kadınlarda ise 2,50’den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (146, 147). Ratlarda validasyonu yapılan HOMA-IR indeksinin (148) kesim noktası bir çalışmada 3,90 olarak kabul edilmiştir (149).

$$\text{HOMA-IR} = [ \text{Açlık İnsülin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık Glukoz (mmol/L)} ] / 22,5$$

### 3.2.5. İnsülin Duyarlılığı İndeksinin (QUICKI) Hesaplanması

Katz ve arkadaşlarının insülin duyarlılığı için geliştirdiği QUICKI hesaplaması ile ratların insülin duyarlılıkları hesaplanmıştır (150). QUICKI klinik araştırmalarda açlık kan örneğinden insülin duyarlılığının hesaplanması için kullanılan bir indekstir. Bu hesaplama için açlık insülin ile açlık glukoz değerlerine ihtiyaç vardır (147). QUICKI indeksi sağlıklı bireyler için 0,45 civarında iken diyabetikler için 0,30 civarındadır (150). Erkeklerde 0,343 kadınlarda ise 0,331 noktalarından düşük değerler insülin direncinin göstergesi olarak kabul edilmiştir (147). Ratlarda validasyonu yapılmıştır (148).

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{Açlık İnsulin } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{Açlık Glukoz (mg/dL)}]$$

### 3.2.6. Kanda Leptin Analizi

Leptin analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle dublike olarak plazmada araştırmacı tarafından yapılmıştır (Bertin Pharma, CNIM Company, Montigny-le- Bretonneux, France). Leptin analizi çift-antikorlu sandviç ELISA tekniğidir. Kitten çıkan mikroplaka kuyularının yüzeyinde fare leptine özel poliklonal antikor bulunmektedir. Bu antikor kuyuya temas eden her fare/rat leptinine bağlanır. Sonrasında biotin-işaretli poliklonal anti-fare leptin antikor eklenir ve bir saat inkübe edilir. Sonra streptavidin-horseradish peroksidaz tracer eklenir ve inkübe edilir.

Böylelikle bu iki antikor leptin molekülünün farklı yerlerinden bağlanarak sandviç görüntüsü oluşturulur. Hidrojen peroksit kullanılarak horseradish peroksidaz (HRP)'ın enzimatik aktivitesinin ölçümüyle leptin konsantrasyonu ölçülür. Sülfürik asit eklenerek reaksiyon durdurulur. Bu reaksiyon sonunda HRP sarı rengi verir.

Konsantrasyona paralel olarak oluşan renk yoğunlukları, kolorimetrik mikropilaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve leptin konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların absorban değerleri kullanılarak oluşturulan "leptin standart eğrisi" yardımıyla her bir örneğin içerdiği leptin miktarı hesaplanmıştır.

### **3.2.7. Kanda Ghrelin Analizi**

Ghrelin analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle dublike olarak plazmada araştırmacı tarafından yapılmıştır (Bertin Pharma, CNIM Company, Montigny-le- Bretonneux, France). Seçilen bu kitle sandviç ELISA tekniği kullanılmıştır. Kitten çıkan mikropilaka kuyularının yüzeylerinde ghrelinin C-terminal ucuna özel monoklonal antikor bulunmaktadı. Standartlarda ve örnekler bulunan ghrelin bu yüzeydeki antikora bağlanır. Kuyulara asillenmiş ghrelinin N-terminal ucuna bağlanan asetilkolinesteraz (AChE) eklenir. Bu iki antikor ghrelin etrafında bir sandviç oluşturur. Asillenmiş ghrelin konsantrasyonunu öğrenmek için AChE'nin enzimatik aktivitesini kullanmak için reaktan eklenir ve AChE bu reaktanla sarı renk oluşturur.

Konsantrasyona paralel olarak oluşan renk yoğunlukları, kolorimetrik mikropilaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve ghrelin konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların absorban değerleri kullanılarak oluşturulan "ghrelin standart eğrisi" yardımıyla her bir örneğin içerdiği ghrelin miktarı hesaplanmıştır.

### 3.2.8. Kanda sCD36 Analizi

sCD36 (glikoprotein 4) analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle dublike olarak plazmada araştırmacı tarafından yapılmıştır (Cusabio Biotech Co. Ltd. ABD). Seçilen bu kitle sandviç ELISA tekniği kullanılmıştır. Kitten çıkan mikrolaka kuyularının yüzeylerinde CD36 için spesifik bir antikor bulunmaktadır. Standartlarda ve örnekler bulunan CD36 bu yüzeydeki antikora bağlanır. Sonra biotin-konjugeli CD36'ya özel antikor kuyulara eklenir. Antikordan sonra avidin-konjugeli HRP kuyulara eklenir. Sonra HRP için substrat eklenerek renk değişimi gözlenir.

Konsantrasyona paralel olarak oluşan renk yoğunlukları, kolorimetrik mikrolaka okuyucu ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve sCD36 konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan "sCD36 standart eğrisi" yardımıyla her bir örneğin içerdiği sCD36 miktarı hesaplanmıştır.

### 3.2.9. Karaciğerde Asetil CoA Karboksilaz 1 (ACC1) ve Fosforile Formlarının Western-Blot Yöntemiyle Analizi

Anne ve yavru ratların karaciğerlerinde yağ asidi sentezinde regülatör enzim olan Asetil CoA Karboksilaz 1 (ACC1) miktarı ve aktif olan fosforile formlarının tayini için Western-Blot analiz yöntemi kullanılmıştır.

Western-Blot analizi, protein içeren örneklerin jel elektroforezi ile ayrıştırıldıktan sonra uygun bir membrana transferi ve görüntülenmesini içeren birbirini izleyen aşamalardan oluşan bir yöntemdir. Bu yöntem ile proteinlerin büyüklüğü, konsantrasyonu ve farklı gruplar arasındaki çeşitli miktarlar karşılaştırılabilmektedir. Test edilen örnekte bulunan ilgili proteinin spesifik antikora bağlanmasıyla oluşan kompleks yapının, eklenen işaretli ikinci antikorla birleşmesi prensibine dayanmaktadır. Karaciğerde ACC1 ve fosfo-ACC (Ser 79) peptidlerine uygun spesifik antikorlar (Cell Signaling Technology, ABD) kullanılarak western-blot yöntemi Beslenme ve Diyetetik Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Analiz aşamaları, örneklerin hazırlanması, örneklerde protein tayini, poliakrilamid jel

elektroforezi, jeldeki proteinlerin membrana transferi, antikorlarla tepkime ile kemilüminesans ve fotoğraf çekimi kısımlarını içermektedir.

Özetle bu çalışmada protein miktar tayini için ilk aşamada anne ve yavru ratların karaciğerlerinin her lobundan eşit miktarda olacak şekilde tartıldı. Tartılan örneğin gramajına göre lizis buffer ve proteaz-fosfataz inhibitörü içeren solüsyon eklenerek homojenize edildi. Homojen hale getirilmiş dokudan santrifüj işlemi sonrasında süpernatant ayrıldı. Protein miktarı tayini için BCA analizi yapılan süpernatantlar eşit protein konsantrasyonu olacak şekilde dilüe edilip, Laemmlı sample buffer eklenip yakıldı. Poliakrilamid jele yüklenen örneklerin içerdiği proteinler molekül büyüklüklerine göre elektroforez aracılığıyla ayrıldı. Jelde bulunan proteinler PVDF membrana transfer cihazı yardımıyla aktarıldı. Transfer işlemi sonrası blocking işlemi (%10 BSA/ içeren TBS-T) yapıldı ve sonra PVDF membran primer antibodylerle muamele edildi. Bu aşamada ACC-1 ve fosfo-ACC1 primer antibody (1:1000) kullanıldı. Devamında sekonder antibody (1:20000) ile muamele edilen membrana kemilüminesans substratı eklenip kemilüminesans görüntüleme cihazında okutuldu.

### 3.3 Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 23.0 istatistik paket programı (IBM Corporation, New York, ABD) kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler ortalama ( $\bar{X}$ )  $\pm$  standart hata ( $S_x$ ) ile ifade edilmiştir. Maternal ve fetal verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis varyans analizi uygulanmış, sonra grupları kontrol ve maltodekstrin (vehicle) ile karşılaştırmak için *post hoc* olarak Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis varyans analizinin p değerleri test istatistik değerleri ( $X^2$  faktörü) ile beraber verilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığı içerisinde istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  değeri ile belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Maternal Bulgular

Bu çalışma sonucunda elde edilen maternal bulgular müdahale öncesi ve müdahale dönemleri göz önünde bulundurularak gösterilmiştir. Çalışma dönemleri sırasıyla; müdahale öncesi dönem (2 hafta), gebelik öncesi dönem (12 hafta), gebelik dönemi (3 hafta), laktasyon dönemi (3 hafta) ve toplam müdahale dönemi (18 hafta)'dir.

#### 4.1.1. Anne Ratların Yem ve Su Tüketimi, Vücut Ağırlığı Artışı ve İştah Durumuna Ait Bulguları

Anne ratların çalışma süresince yem tüketim durumları Tablo 4.1.'de gösterilmektedir. Tüm grupların yem tüketimleri karşılaştırıldığında gebelik öncesi dönemde, laktasyon döneminde ve müdahale dönemi boyunca gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca en yüksek yem tüketimi yüksek fruktozlu mısır şurup alan grupta iken en düşük yem tüketimi kontrol grubunda gözlenmiştir. Tüm müdahale dönemi boyunca yem tüketimi kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek gruplar sükroz ( $p<0,05$ ) ve YFMŞ ( $p<0,05$ ) alan gruptadır. Tüm müdahale dönemi boyunca yem tüketimi maltodekstrin grubundan istatistiksel olarak yüksek gruplar sükroz ( $p<0,05$ ) ve YFMŞ ( $p<0,05$ ) alan gruptur (Bkz. Tablo 4.1.).



**Tablo 4.1.** Anne ratların çalışma süresince yem tüketim durumu.

Çalışma Dönemleri	Yem Tüketimi (g/gün)					$X^2$ faktörü	p
	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ		
<b>Müdahale Öncesi Dönem</b>	13,1±0,4	12,7±0,6	13,3±0,6	12,8±1,2	13,4±1,0	0,8	0,94
<b>Gebelik Müdahale Dönemi</b>	10,2±0,3	11,7±0,9	14,4±0,5 <sup>ab</sup>	10,6±0,9	16,1±1,9 <sup>ab</sup>	14,5	0,01 <sup>*</sup>
<b>Gebelik Dönemi</b>	13,9±1,4	14,8±1,3	19,9±1,0 <sup>ab</sup>	16,9±3,1	17,3±1,1	6,5	0,16 <sup>*</sup>
<b>Laktasyon Dönemi</b>	15,1±1,9	15,2±1,7	23,1±2,9	22,2±1,0 <sup>b</sup>	26,0±1,4 <sup>ab</sup>	12,9	0,01 <sup>*</sup>
<b>Tüm Müdahale Dönemi</b>	11,5±0,5	12,6±0,5	16,6±0,6 <sup>ab</sup>	13,5±1,1	17,7±1,1 <sup>ab</sup>	18,5	0,00 <sup>*</sup>

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Çalışma süresince anne ratların ilave şeker içeren ve içermeyen (kontrol) su tüketim durumları Tablo 4.2.'de gösterilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde, laktasyon döneminde ve müdahale dönemi boyunca gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca en fazla su tüketimi yüksek fruktozlu mısır şurup alan grupta iken en az su tüketimi fruktoz alan gruptadır. Tüm müdahale dönemi boyunca su tüketimleri kontrol grubunda istatistiksel olarak yüksek olan grup YFMŞ alan gruptur ( $p < 0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca su tüketimleri maltodekstrin grubunda istatistiksel olarak yüksek olan grup YFMŞ alan gruptur ( $p < 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** Anne ratların çalışma süresince ilave şeker içeren veya içermeyen (kontrol) su tüketim durumu.

Çalışma Dönemleri	Su Tüketimi (mL/gün)					$X^2$ faktörü	P
	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ		
Müdahale Öncesi Dönem	30,4±0,5	31,1±1,5	30,5±3,2	29,8±0,9	29,2±1,5	1,7	0,79
Gebelik Öncesi Müdahale Dönemi	60,3±2,3	60,0±3,3	65,7±3,2	53,2±2,4	75,5±3,0 <sup>ab</sup>	17,0	0,00*
Gebelik Dönemi	72,9±4,6	66,1±2,8	71,2±3,8	64,3±3,2	85,7±5,1 <sup>b</sup>	14,8	0,01*
Laktasyon Dönemi	74,0±6,2	69,8±3,7	83,6±2,1 <sup>ab</sup>	68,5±1,9	90,4±3,2 <sup>ab</sup>	17,5	0,00*
Tüm Müdahale Dönemi	64,9±3,2	62,8±2,5	69,3±2,6	57,6±2,3	79,7±2,3 <sup>ab</sup>	17,7	0,00*

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Anne rat grupların yem tüketiminden gelen enerji alımları Tablo 4.3.'de gösterilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde, laktasyon döneminde ve müdahale dönemi boyunca grupların yemden gelen enerji alımları arasında fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca yemden gelen enerjinin en yüksek olduğu grup YFMŞ alan grup iken en düşük olduğu grup ise kontrol grubudur. Tüm müdahale dönemi boyunca yemden gelen enerji alımları kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunan gruplar; sükroz ve YFMŞ alan gruptur ( $p < 0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca yemden gelen enerji alımları maltodekstrin grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunan gruplar; sükroz ve YFMŞ alan gruptur ( $p < 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3.** Anne ratların yem tüketiminden gelen günlük enerji alımları.

Çalışma Dönemleri	Enerji Alımı (kkal/gün)					$X^2$ faktörü	P
	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ		
<b>Müdahale Öncesi Dönem</b>	31,0±3,3	27,4±4,8	33,0±3,4	33,8±3,3	32,9±3,1	0,8	0,93
<b>Gebelik Öncesi Müdahale Dönemi</b>	27,2±0,8	31,0±2,3	38,0±1,5 <sup>ab</sup>	27,8±2,4	42,9±5,1 <sup>a</sup>	14,9	0,01*
<b>Gebelik Dönemi</b>	34,8±2,4	35,4±0,7	54,4±2,7 <sup>ab</sup>	44,8±8,3	43,7±3,2	10,0	0,04*
<b>Laktasyon Dönemi</b>	40,0±5,0	40,4±4,5	54,4±7,0	58,6±2,8 <sup>ab</sup>	65,4±4,9 <sup>ab</sup>	11,6	0,02*
<b>Tüm Müdahale Dönemi</b>	30,6±1,3	33,4±1,4	43,4±1,7 <sup>ab</sup>	35,8±3,0	46,7±2,9 <sup>ab</sup>	18,7	0,00*

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Anne ratların ilave şeker içeren su tüketiminden gelen günlük enerji alımları Tablo 4.4'de gösterilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde, laktasyon döneminde ve müdahale dönemi boyunca gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubunun suyu ilave şeker içermediği için su tüketiminden gelen enerji sıfırdır. Kontrol grubu dışarda bırakıldığında tüm müdahale dönemi boyunca su tüketiminden en yüksek enerji alan grup YFMŞ grubu iken en az enerji alan grup fruktoz grubudur. Tüm müdahale dönemi boyunca her diyet müdahalesi grubunun sudan gelen enerji alımları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca sudan gelen enerji alımları maltodekstrin grubundan fazla olan sadece YFMŞ alan gruptur ( $p < 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Anne ratların ilave şeker içeren ve içermeyen (kontrol) su tüketiminden gelen günlük toplam enerji alımları.

Çalışma Dönemleri	Enerji Alımı (kkal/gün)					$X^2$ faktörü	p
	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ		
<b>Müdahale Öncesi Dönem</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Gebelik Öncesi Müdahale Dönemi</b>	-	43,0±3,1 <sup>a</sup>	52,7±2,5 <sup>ab</sup>	42,4±1,9 <sup>a</sup>	59,0±2,5 <sup>ab</sup>	22,5	0,00*
<b>Gebelik Dönemi</b>	-	52,8±2,3 <sup>a</sup>	57,1±3,0 <sup>a</sup>	51,2±2,6 <sup>a</sup>	64,7±4,3 <sup>ab</sup>	19,4	0,00*
<b>Laktasyon Dönemi</b>	-	56,0±2,9 <sup>a</sup>	57,3±4,6 <sup>a</sup>	55,0±1,4 <sup>a</sup>	69,5±5,2 <sup>ab</sup>	17,0	0,00*
<b>Tüm Müdahale Dönemi</b>	-	47,0±2,5 <sup>a</sup>	54,0±1,9 <sup>a</sup>	46,0±1,8 <sup>a</sup>	61,7±1,7 <sup>ab</sup>	23,8	0,00*

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\*p<0,05 (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Toplam müdahale süresince anne rat grupların enerji ve makro besin öğeleri alım miktarları Tablo 4.5’de gösterilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında günlük enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımları farklı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca günlük enerji, karbonhidrat, protein ve yağ tüketimi en yüksek olan grup YFMŞ alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur. Tüm müdahale dönemi boyunca bütün diyet müdahalesi gruplarının enerji alımları kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Maltodekstrin grubundan yüksek enerji alan gruplar ise sükroz ( $p<0,05$ ) ve YFMŞ alan gruplardır ( $p<0,05$ ). Tüm diyet müdahalesi gruplarının karbonhidrat alımı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Karbonhidrat alımı maltodekstrin grubundan anlamlı olarak yüksek olan grup ise YFMŞ alan gruptur ( $p<0,05$ ). Sükroz ve YFMŞ alan grupların protein ve yağ alımları hem kontrol hem de maltodekstrin grubundan anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Anne ratların tüm müdahale süresince ortalama günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları.

<b>Enerji ve Besin Ögeleri</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Maltodekstrin</b>	<b>Sükroz</b>	<b>Fruktoz</b>	<b>YFMŞ</b>	<b><math>X^2</math> faktörü</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Enerji (kkal/gün)</b>	30,6±1,3	80,2±3,4 <sup>a</sup>	97,6±1,7 <sup>ab</sup>	81,9±4,4 <sup>a</sup>	108,3±3,8 <sup>ab</sup>	23,3	0,00*
<b>Karbonhidrat (g/gün)</b>	6,9±0,3	54,4±2,6 <sup>a</sup>	63,9±1,7 <sup>ab</sup>	54,2±2,3 <sup>a</sup>	72,2±2,0 <sup>ab</sup>	18,6	0,00*
<b>Protein (g/gün)</b>	2,8±0,1	3,0±0,1	3,9±0,2 <sup>ab</sup>	3,3±0,3	4,2±0,3 <sup>ab</sup>	19,0	0,00*
<b>Yağ (g/gün)</b>	1,5±0,1	1,6±0,1	2,1±0,1 <sup>ab</sup>	1,8±0,1	2,3±0,1 <sup>ab</sup>	24,4	0,00*

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Anne rat grupların vücut ağırlıkları Tablo 4.6’da gösterilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde ve müdahale dönemi boyunca gruplar arasında vücut ağırlığı farkı anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tüm müdahale dönemi boyunca en yüksek vücut ağırlığına sahip grup YFMŞ alan grup iken en düşük grup kontrol grubudur. Müdahale dönemi boyunca fruktoz, sükroz ve YFMŞ alan gruplar hem kontrol hem de maltodekstrin gruplarından anlamlı olarak yüksek vücut ağırlıklarına sahiptir ( $p < 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Çalışma süresince dönemlere göre maternal vücut ağırlığı.

Çalışma Dönemleri	Vücut Ağırlığı (g)					$X^2$ faktörü	p
	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ		
<b>Müdahale Öncesi Dönem</b>	73,4±1,9	73,5±2,2	79,7±6,8	76,1±8,4	79,3±4,5 <sup>ab</sup>	7,4	0,11
<b>Gebelik Öncesi Müdahale Dönemi</b>	183,1±4,4	189,7±3,2	219,2±11,2 <sup>a</sup>	215,2±3,0 <sup>ab</sup>	224,6±6,4 <sup>ab</sup>	15,9	0,00*
<b>Gebelik</b>	239,7±7,0	243,3±15,9	305,4±15,0 <sup>ab</sup>	288,8±7,2 <sup>ab</sup>	304,3±12,3 <sup>ab</sup>	16,2	0,00*
<b>Laktasyon Dönemi</b>	252,9±11,0	256,3±17,4	282,0±15,0	289,4±6,4 <sup>a</sup>	293,7±10,6 <sup>a</sup>	7,3	0,12
<b>Tüm Müdahale Dönemi</b>	204,5±4,2	209,8±6,9	247,6±11,5 <sup>ab</sup>	239,4±3,5 <sup>ab</sup>	244,4±9,1 <sup>ab</sup>	14,9	0,01*

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\*p<0,05 (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Anne rat gruplarının iştah ve vücut yağı ile ilgili parametreleri Tablo 4.7’de gösterilmektedir. Toplam vücut yağı değerleri ve toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değerleri bütün gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Leptin değeri en yüksek maltodekstrin alan grupta iken en düşük fruktoz alan grupta gözlenmiştir. Ghrelin değeri en yüksek, YFMŞ alan grupta iken en düşük kontrol grubunda gözlenmiştir. Toplam vücut yağı değeri en yüksek olan grup YFMŞ alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur. Toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değeri en yüksek olan grup YFMŞ alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur. Fruktoz alan grubun leptin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p=0,02, Z= -2,4). Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grubun ghrelin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p=0,046, Z=-1,99). Sükroz alan grup ile YFMŞ alan grubun toplam vücut yağı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grubun toplam vücut yağı maltodekstrin grubundan anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Fruktozla beslenen tüm diyet müdahalesi gruplarının toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değerleri kontrol grubundan yüksektir (p<0,05) (Bkz. Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Anne ratların iştah ve vücutta yağı artışı ile ilgili biyokimyasal parametreleri.

Parametre	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ	$X^2$ faktörü	p
<b>Kan Leptin (ng/mL)</b>	4,0±0,7	4,3±0,9	4,1±0,4	2,7±0,1 <sup>a</sup>	3,4±0,3	8,8	0,07
<b>Kan Ghrelin (pg/mL)</b>	265,5±1,9	268,6±0,6	270,9±1,3	270,5±2,2	272,5±2,5 <sup>a</sup>	6,5	0,16
<b>Toplam Vücut Yağı (g)</b>	11,5±0,8	13,4±2,8	20,3±1,8 <sup>a</sup>	25,4±8,1 <sup>a</sup>	34,5±4,6 <sup>ab</sup>	13,4	0,01*
<b>Toplam Vücut Yağı/Vücut Ağırlığı</b>	0,1±0,	0,2±0,1	0,4±0,3 <sup>a</sup>	0,9±0,4 <sup>a</sup>	1,0±0,4 <sup>a</sup>	5,7	0,02*

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

#### 4.1.2. Anne Ratların Lipogeneze Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları

Anne ratların kan glukoz regülasyonu ile yağ asit translokasyonu ve depolamasına ait bulguları Tablo 4.8.'de gösterilmektedir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında insülin parametresi anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Glukoz değerleri en yüksek olan fruktoz alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur. İnsülin değerleri en yüksek olan YFMŞ alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur. İnsülin direnci (HOMA-IR) değeri en yüksek; fruktoz alan grup iken en düşük kontrol grubudur. İnsülin duyarlılığı (QUICKI) değerleri en yüksek fruktoz alan grupta iken en düşük sükroz alan gruptadır (Bkz. Tablo 4.8.).

Glukoz değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunan gruplar fruktoz ( $p = 0,049$ ,  $Z = -1,96$ ), sükroz ( $p = 0,009$ ,  $Z = -2,61$ ) ve YFMŞ ( $p = 0,047$ ,  $Z = -1,99$ ) alan gruplardır. Tüm diyet müdahalesi gruplarının kan insülin değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0,05$ ), ek olarak sükroz grubunun insülin değeri maltodekstrin grubundan yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Fruktoz, sükroz ve YFMŞ alan grupların HOMA-IR değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0,05$ ). Tüm gruplar karşılaştırıldığında kan sCD36 parametresi arasındaki farklar

anlamli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). sCD36 deęerleri en yuĖsek olan grup YFMŞ alan grup iken en dūşuĖ olan grup kontrol grubudur (Bkz. Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** Anne ratların kan glukoz regulasyonu ile yağ asit translokasyonuna ait bulguları.

Parametre	Kontrol	Maltodekstrin	Suğroz	Fruktoz	YFMŞ	$X^2$ faktörü	P
<b>Kan Glukoz (mg/dL)</b>	85,2±7,7	130,4±26,2	158,1±8,9 <sup>a</sup>	397,4±102,3 <sup>a</sup>	316,6±131,8 <sup>a</sup>	8,7	0,07
<b>Kan İnsülin (ng/mL)</b>	0,8±0,1	2,2±0,2 <sup>a</sup>	3,7±0,2 <sup>ab</sup>	2,3±0,3 <sup>a</sup>	3,9±0,7 <sup>a</sup>	13,1	0,01*
<b>İnsülin Direnci (HOMA-IR)</b>	3,9±0,6	19,5±0,6	36,9±3,1 <sup>a</sup>	44,7±17,7 <sup>a</sup>	12,7±3,9 <sup>a</sup>	8,7	0,03
<b>İnsülin Duyarlılığı (QUICKI)</b>	2,7±0,1	2,8±0,1	2,7±0,0	3,1±0,2	2,9±0,2	2,7	0,61
<b>Kan sCD36 (ng/mL)</b>	41,2±2,8	46,9±2,4	44,5±1,9	51,9±1,7 <sup>a</sup>	55,1±1,9 <sup>ab</sup>	18,9	0,00*

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yuğsek fruktozlu mısır şurubu.

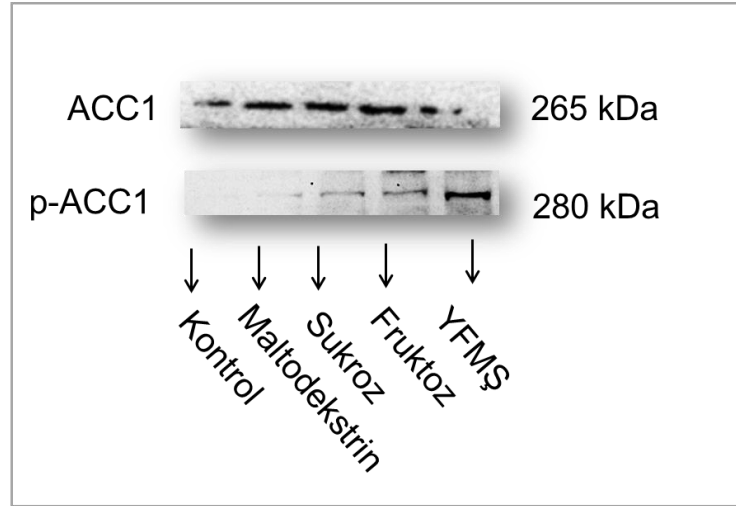
\* $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştir).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştir).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştir).

Lipogenezde özellikle yağ asit biyosentezinde anahtar role sahip olan Asetil CoA Karboksilaz (ACC1) enzimi ve aktif olan fosforile formlarının (p-ACC1) düzeyi anne ve yavru ratların karaciğerlerinde western blot yöntemi ile analiz edilmiş ve bulgular Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Anne ratlarda karaciğerde ACC1 enziminde gruplar arasında bir fark gözlenmezken fosforile formlarının düzeyi gruplar arasında belirgin farklılık göstermektedir. P-ACC1 enzimi düzeyi anne ratlarda YFMŞ alan grupta en yuğsektir ve kontrol grubunda en azdır. (Bkz. Şekil 4.1.).





**Şekil 4.1.** Anne ratların karaciğerlerinde Asetil CoA Karboksilaz enzimi düzeyi. Western Blot yöntemi ile analiz edilmiştir. ACC-1: Asetil CoA Karboksilaz 1, p-ACC1: Fosforile Asetil CoA Karboksilaz 1, YFMS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu.

## 4.2. Fetal Bulgular

### 4.2.1. Yavru Ratların Doğum Ağırlıkları, Laktasyon Sırasındaki Vücut Ağırlığı Değişimleri ve İştah Durumuna Ait Bulguları

Yavru ratların doğumda vücut ağırlıkları ile laktasyon sırasındaki vücut ağırlığı değişimleri Tablo 4.9.'da gösterilmektedir. Doğum ağırlıkları bütün gruplar arasında anlamlılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Doğum ağırlıkları en yüksek olan yavru grubu fruktoz alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur (Bkz. Tablo 4.9.).

Maternal diyetin haftalara göre yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi laktasyon haftalarına göre aynı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.9.). Laktasyon dönemi boyunca ortalama yavru vücut ağırlıkları da gösterilmiştir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında 1.hafta, 3.hafta ve ortalama ağırlık değerlerindeki farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ortalama vücut ağırlıklarına bakıldığında en yüksek olan fruktoz alan grup iken en düşük olan grup kontrol grubudur. Fruktoz ve YFMS alan grupların ortalama vücut ağırlıkları hem kontrol hem de maltodekstrin gruplarından anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** Yavru ratların doğum ağırlıkları ve laktasyon sırasındaki vücut ağırlıkları değişimleri.

Laktasyon Dönemleri	Vücut Ağırlığı (g)					$\chi^2$ faktörü	P
	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMSŞ		
<b>Doğum</b> Ağırlıkları (g)	6,08±0,1	6,3±0,3	6,4±0,5	6,6±0,3	6,3±0,3	1,4	0,83
<b>Laktasyon</b> <b>(Hafta I)</b>	7,4±0,6	5,6±1,1	9,1±1,1	16,2±0,8 <sup>ab</sup>	15,2±1,1 <sup>ab</sup>	19,3	0,00*
<b>Laktasyon</b> <b>(Hafta II)</b>	17,5±1,8	20,9±1,1	20,5±2,4	28,3±2,0 <sup>ab</sup>	24,4±3,1	9,1	0,06
<b>Laktasyon</b> <b>(Hafta III)</b>	25,4±1,8	28,1±1,1	31,6±1,9 <sup>a</sup>	35,7±2,4 <sup>ab</sup>	37,0±1,9 <sup>ab</sup>	14,5	0,01*
<b>Ortalama</b>	14,1±1,0	16,0±0,5	16,9±1,3	21,7±1,2 <sup>ab</sup>	20,7±1,2 <sup>ab</sup>	16,2	0,00*

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMSŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\*p<0,05 (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Yavru ratların iştah ve vücut yağ artışı ile ilgili parametreleri Tablo 4.10.'da gösterilmiştir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında; leptin, toplam vücut yağı ve toplam vücut yağı/vücut ağırlığı parametreleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Leptin değerleri en yüksek maltodekstrin alan grupta iken en düşük fruktoz alan gruptadır. Ghrelin değerleri en yüksek; YFMSŞ alan grupta iken en düşük kontrol grubundadır. Fruktoz alan grubun plazma ghrelin değeri kontrol grubundan yüksektir (p=0,047, Z=-1,99). Toplam vücut yağı değerleri en yüksek; YFMSŞ alan grupta iken en düşük maltodekstrin alan gruptadır. Toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değerleri en yüksek fruktoz alan grupta iken en düşük maltodekstrin alan gruptadır (Bkz. Tablo 4.10.).

Fruktoz ve YFMSŞ alan grupların leptin değerleri maltodekstrin alan gruptan anlamlı olarak düşüktür (p<0,05). Fruktoz alan grubun ghrelin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Fruktoz, sükroz ve YFMSŞ alan grupların toplam vücut yağı ve toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değerleri hem kontrol hem de maltodekstrin gruplarından anlamlı olarak yüksektir (p<0,05) (Bkz. Tablo 4.10.).

**Tablo 4.10.** Yavru ratların iştah ve toplam vücut yağı artışı ile ilgili biyokimyasal parametreleri.

Parametre	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ	$X^2$ faktörü	p
<b>Kan Leptin (ng/mL)</b>	5,5±0,8	5,6±0,9	4,8±0,6	3,3±0,2 <sup>ab</sup>	3,5±0,4 <sup>ab</sup>	12,3	0,02*
<b>Kan Ghrelin (pg/mL)</b>	263,1±3,6	264,9±3,5	269,9±2,6	269,9±0,8 <sup>a</sup>	273,0±3,9	4,0	0,4
<b>Toplam Vücut Yağı (g)</b>	3,5±0,4	3,2±0,7	15,4±1,6 <sup>ab</sup>	24,9±1,2 <sup>ab</sup>	33,1±0,8 <sup>ab</sup>	25,7	0,00*
<b>Toplam Vücut Yağı/Vücut Ağırlığı</b>	0,1±0,0	0,1±0,0	0,5±0,1 <sup>ab</sup>	0,7±0,1 <sup>ab</sup>	0,9±0,1 <sup>ab</sup>	24,3	0,00*

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\*p<0,05 (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

#### 4.2.2. Yavru Ratların Lipogenezde Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları

Yavru ratların kan glukoz regülasyonu ile yağ asit translokasyonu ve depolamasına ait bulgular ile biyokimyasal parametreleri ve vücut yağ miktarları Tablo 4.11’de verilmiştir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında; glukoz, insülin ve insülin direnci (HOMA-IR), parametreleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Glukoz, insülin ve insülin direnci (HOMA-IR) değerleri en yüksek fruktoz alan grupta iken en düşük kontrol grubundadır. İnsülin duyarlılığı (QUICKI) değerleri en yüksek fruktoz alan grupta iken en düşük sükroz alan gruptadır (Bkz. Tablo 4.11.).

Fruktoz, YFMŞ ve maltodekstrin alan grupların kan glukoz değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Fruktoz alan grubun kan glukoz değeri maltodekstrin alan gruptan anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Tüm diyet müdahalesi gruplarının insülin değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Fruktoz ve YFMŞ alan grupların HOMA-IR değerleri kontrol grubundan yüksek

bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Fruktoz alan grubun HOMA-IR değeri maltodekstrin alan gruptan anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,05$ ). sCD36 değerleri en yüksek, YFMŞ alan grup iken en düşük maltodekstrin alan gruptur. sCD36 değerleri YFMŞ alan grupta kontrol grubundan yüksektir ( $p=0,047$ ,  $Z=-1,98$ ) (Bkz. Tablo 4.11.).

**Tablo 4.11.** Yavru ratların kan glukoz regülasyonu ile yağ asit translokasyonuna ait bulguları

Parametre	Kontrol	Maltodekstrin	Sükroz	Fruktoz	YFMŞ	$X^2$ faktörü	$p$
<b>Kan</b>							
<b>Glukoz</b> (mg/dL)	103,6±6,9	149,5±19,8 <sup>a</sup>	153,9±22,4 <sup>a</sup>	532,8±35,9 <sup>ab</sup>	279,4±82,9 <sup>ab</sup>	13,8	0,01*
<b>Kan İnsülin</b> (ng/mL)	0,4±0,1	1,3±0,2 <sup>a</sup>	1,4±0,2 <sup>a</sup>	3,2±0,7 <sup>ab</sup>	1,5±0,2 <sup>a</sup>	13,4	0,01*
<b>İnsülin</b>							
<b>Direnci</b> (HOMA- IR)	2,6±1,0	13,6±4,4	15,9±4,3 <sup>a</sup>	99,9±31,2 <sup>ab</sup>	26,3±10,1 <sup>ab</sup>	12,3	0,02*
<b>İnsülin</b>							
<b>Duyarlılığı</b> (QUICKI)	3,1±0,3	2,9±0,0	2,8±0,1	3,3±0,0	3,1±0,2	4,6	0,33
<b>Kan sCD36</b> (ng/mL)	47,9±1,5	47,2±2,2	48,3±2,4	49,9±2,4	53,2±1,8 <sup>a</sup>	5,3	0,25

Veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak verilmiştir.

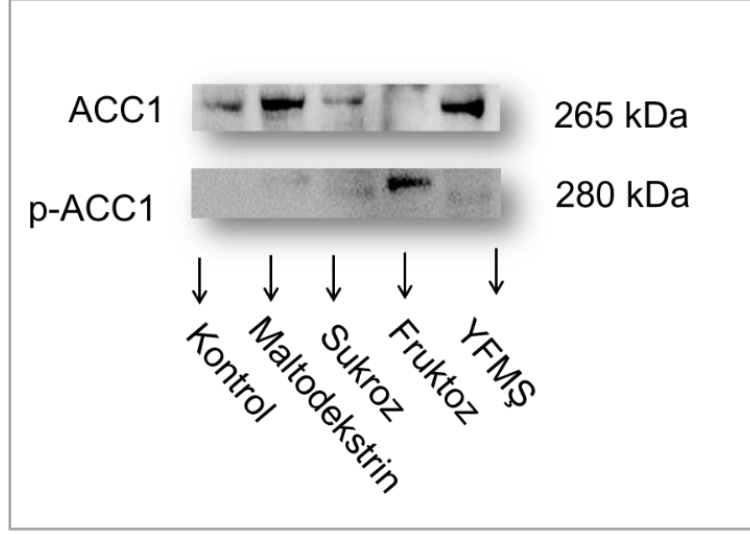
YFMŞ: yüksek fruktozlu mısır şurubu.

\* $p<0,05$  (Kruskal-Wallis Hipotez Testi Uygulanmıştır).

a: kontrol grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

b: maltodekstrin grubu ile farkı anlamlıdır (Mann Whitney U Hipotez Testi Uygulanmıştır).

Yavru ratlarda karaciğerde Asetil CoA Karboksilaz (ACC1) enzimi ve aktif olan p-ACC1 formlarının düzeyleri Şekil 4.2.'da gösterilmiştir. ACC1 enzimi seviyeleri ve özellikle p-ACC1 formlarının seviyeleri gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Yavrularda ACC1 enzimi düzeyi YFMŞ alan grupta diğer müdahale gruplarına göre daha yüksektir. P-ACC1'in en yüksek düzeyi fruktoz alan grupta gösterilmektedir (Bkz. Şekil 4.2.).



**Şekil 4.2.** Yavru ratların karaciğerlerinde Asetil CoA Karboksilaz enzimi düzeyi. Western Blot yöntemi ile analiz edilmiştir. ACC-1: Asetil CoA Karboksilaz 1, p-ACC1: Fosforile Asetil CoA Karboksilaz 1, YFMS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu.

## 5. TARTIŞMA

Metabolik hastalıkların gelişiminde fruktoz tüketiminin de rol aldığı son yılların tartışma konusudur (109). Fruktoz ile ilgili yükselen bu endişenin bir sebebi de hazır besinlerde ilave şeker olarak yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımının artmasıdır (109, 151). Son yıllarda ilave şeker olarak sükrozun yerini yüksek fruktozlu mısır şurubu birçok endüstriyel avantajı sebebiyle almaktadır (152). Sükroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu arasındaki kimyasal yapı farklılıkları düşünüldüğünde, bu farklılıkların vücutta farklı mekanizmalar gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Kronik hastalıkların gelişimindeki nedenlerden birinin de intrauterin dönemde maruz kalınan maternal faktörler olduğu artık kanıtlanmıştır (75, 77, 86, 87, 153). Maternal diyet fetal büyüme ve gelişme için önemlidir aynı zamanda yavrunun fenotipini etkileyerek çocukluk döneminde ve yetişkinlikte obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimini etkileyebilmektedir (21, 22). Maternal ilave şeker tüketiminin yavruda gelişebilecek obezite ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar üzerine etkisini inceleyen çalışmalar yetersiz olduğu için planlanan bu çalışma ile ilgili bulgular aşağıda tartışılmıştır.

### 5.1. Maternal Bulgular

#### 5.1.1. Anne Ratların Yem ve Su Tüketimi, Vücut Ağırlığı Artışı ve İştah Durumuna Ait Bulguları

Çalışmaya dahil edilen anne ratların müdahale dönemi öncesinde yem ve su tüketimleri arasında farklılık saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). Müdahale öncesi dönemde yem tüketimlerinin farklı olmaması, ratların yaş ve besin alımı açısından homojen bir şekilde dağıldığını gösterir. Böylece diyet müdahalesi dönemlerinde gruplar arasındaki farkın, değişen diyet bileşeni yani ilave şeker (%20 enerji) ile ilintili olduğu görülmüştür.

Anne ratların yemleri izokaloriktir ve aynı besin ögesi içeriğine sahiptir. Anne ratların yem tüketimleri, tüm müdahale dönemi boyunca gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.). Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grup en çok yem tüketen grup iken ikinci grup sükroz alan gruptur. Her iki grubun yem tüketimleri hem kontrol hem de maltodekstrin gruplarına göre anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur. Bu konuda yapılan deneysel çalışmalarda günlük alınan enerjinin %20-35'inin fruktoz içeren diyetler, rat ve farelerde 16 hafta sonunda besin alımında ve vücut ağırlığında değişim göstermezken (154); gebe ratlarda fruktozlu su alımı yüksek olmasına rağmen yem tüketimi azalmıştır ancak toplam enerji alımı yine kontrol grubundan yüksektir (139). İçme sularına katılan sükroz, fruktoz veya glukoz (%10-23 w/v) ile ratların yem tüketimleri (2-9 hafta) incelendiğinde, en yüksek yem tüketimi kontrol grubunda gözlenmiştir (155, 156). Bunun aksine ratlarda orta derecede fruktoza maruziyet besin sunulmasından ilk 1 saat içinde yüksek miktarda şekerli besin tüketimi ile sonuçlanmıştır (157). Bu çalışmanın sonuçlarında YFMŞ ve sükroz alan gruplarda gözlenen yüksek yem tüketimi, YFMŞ ve sükroz tüketiminin iştahı arttırarak daha fazla yem tüketimine yol açtığı düşünülebilir. Bu sonuç; fruktoz ve fruktozun iştah regülasyonuna etkisine bağlanabilir (Bkz. Tablo 4.1.).

Fruktoz enerji dengesi sinyalizasyonunu bozup azalmış tokluk duyusuna yol açabilmektedir, böylelikle yem tüketimi artmış olabilir (157, 158). Fruktozun beyinde iştah ve ödül yollarını aktive ederek ve hipotalamik AMPK aktivitesini stimüle ederek besin alımına katkı sağladığı düşünülmektedir (157). Fruktoz ve glukozun beyin ödül merkezine farklı etkisi olabileceği, bunun da bireyde farklı beslenme davranışına yol açabileceği gösterilmiştir (159). Diğer yandan yüksek trigliserit seviyelerinin kan beyin bariyerinin leptin transportu yeteneğini bozabileceği ve bu mekanizmanın obezitede görülen leptin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (160). Fruktoz tüketimi ile kan dolaşımındaki trigliseritlerin arttığı bilinmektedir (109, 111-114, 119) dolayısıyla fruktoz alan gruplarda hipertrigliseridemi varlığında leptin sinyalizasyonunun azalması tokluk duyusuna engel olabilir (160). Fruktozun glukozdan farklı olarak postprandiyal insülini indüklememesi daha az tokluk duyusuna yol açabilir (123, 161). Fruktozun glukozla karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda fruktozun ghrelini etkilemediği gösterilirken (157, 162) kemirgenlerde fruktoz (%10 w/v) tüketimi bozulmuş maternal ve fetal leptin sinyalizasyonuna yol açmıştır (162). Dolayısıyla, yem tüketimindeki farklılığın sebeplerinden birinin fruktozun hipotalamus aracılığıyla iştah regülasyonunu etkileyerek tokluk hissini baskılaması olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular YFMŞ ve sükroz alan grupların yüksek yem tüketimini açıklayabilir fakat fruktoz grubunda yüksek yem tüketimi görülmemesinin sebebi tüketilen ilave şeker türünün tatlılık derecesi olabilir (Bkz. Tablo 4.1.).

Diğer yandan anne ratların ilave şeker içeren ve içermeyen (kontrol) su tüketimleri tüm müdahale dönemlerinde gruplar arasında anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.2.). En yüksek su tüketimi YFMŞ alan gruptadır aynı zamanda kontrol ve maltodekstrin gruplarından yüksektir. En düşük ve hatta kontrol grubundan da düşük su tüketimi fruktoz alan grupta gözlenmiştir. İlave şekerlerin (glukoz, sükroz veya fruktoz) karşılaştırıldığı çalışmalarda içme sularına ilave şeker eklenen (%10-23 w/v) kemirgenlerde glukoz grubunda fruktozdan yüksek su tüketimi (163) ile fruktoz hariç tüm şeker gruplarında kontrolden yüksek su tüketimi gözlenmiştir (155). Tam tersi şekilde fruktoz içeren içme suyuyla (%10 w/v) beslenen dişi ratların (9 hafta) su tüketimi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (156). Müdahale öncesi dönemde ratların birbirine yakın su tüketimleri diyet müdahalesi ile değiştiği için eklenen karbonhidrat türlerinin farklı tatlılık dereceleri farklı şekilde iştah durumunu tetiklemiş olabilir. Fruktoz hem glukoz hem de sükrozdan yüksek tatlılık derecesine sahiptir (152). Dolayısıyla fruktoz grubunda fruktoz tüketimi dehidratasyona yol açarak su tüketimini azaltmış olabilir. Fruktozun glukozdan neredeyse 2 kat yüksek tatlılık derecesi de (152) fruktoz grubunda gözlenen düşük yem tüketimini de açıklayabilir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ise sükrozdan yüksek tatlılık derecesi olmasına rağmen (152) yüksek su ve yem tüketimi göstermiştir. Bir çalışmada ratlar glukoz-fruktoz karışımı yerine YFMŞ (55:45) tüketmeyi tercih etmişlerdir ancak YFMŞ'den de daha fazla tercih edilen ise glukoz polimerleri eklenen YFMŞ (ticari YFMŞ'ye benzer) olmuştur (164). Bu çalışmaya göre ticari olarak kullanılan YFMŞ'nin içeriğindeki glukoz polimerleri, YFMŞ'nin aşırı tüketimine yol açabilmektedir (164). Dolayısıyla YFMŞ grubunda gözlemlenen yüksek su tüketimi YFMŞ'nin tat duyusunda durdurulamayacak bir lezzet algısı oluşturduğunu düşündürmektedir (Bkz. Tablo 4.2.).

Anne ratların yem tüketiminden gelen enerjilerine bakıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.3.). Rat gruplarının yem tüketiminden gelen enerji alımları yem tüketimleri ile paralellik gösterir. Müdahale dönemi boyunca YFMŞ ve sükroz alan gruplar maltodekstrin alan grup ve kontrol grubundan yüksek yem enerjisi almıştır. Fruktoz grubunda gözlenen düşük yem tüketimine paralel olarak yem tüketiminde gelen enerji alımı kontrol ve maltodekstrin gruplarına yakındır. Serbest ve bağlı fruktoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da YFMŞ alan grubun yem tüketimi ve yem tüketiminden gelen enerji



alımları sükröz grubundan yüksektir. Sonuç olarak, yem tüketiminden gelen enerji alımları ile yem tüketimi doğru orantılıdır (Bkz. Tablo 4.3.).

Anne ratların ilave şeker içeren su tüketiminden gelen enerji alımları değerlendirildiğinde tüm dönemlerde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.4.). Kontrol grubundaki su ilave şeker içermediği için su tüketiminden gelen enerji alımı sıfırdır dolayısıyla her grubun su tüketiminden gelen enerji değerleri kontrol grubundan yüksektir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grupta su tüketimi ile paralel olarak su tüketiminden gelen enerji de en yüksektir, aynı zamanda maltodekstrin grubundan anlamlı olarak yüksek olan tek gruptur. Fruktoz grubunun ilave şeker içeren su tüketimi kontrol ve maltodekstrin gruplarına yakın olduğu için su tüketiminden gelen enerji alımları yakın değerler göstermiştir. Sonuç olarak, kontrol grubu hariç tüm rat gruplarında su tüketiminden gelen enerji değerleri su tüketimleriyle orantılıdır (Bkz. Tablo 4.4.).

Anne ratların günlük enerji alımları tüm gruplar arasında anlamlıdır (Bkz. Tablo 4.5.). Kontrol grubunun içme suyu ilave şeker içermediği için diğer grupların toplam günlük enerji alımları kontrol grubundan yüksektir. YFMSŞ ve sükröz alan gruplar maltodekstrin alan gruptan daha yüksek enerji almıştır. İlave şeker (sükröz, fruktoz veya glukoz) içeren içme suları (%10-23 w/v) verilen ratlarda ilave şeker alan grupların toplam enerji alımları kontrolden yüksek bulunmuştur (155, 156). Çalışmalarda, fruktozun yüksek tatlılık derecesi sebebiyle azalabilecek fruktozlu su tüketimi veya yem tüketimi, obezite gelişmesine ortam hazırlayacak pozitif enerji dengesini önleyememiştir (152, 155, 165). Bu çalışmanın sonuçları da bu bulgularla uyumludur. Yani fruktoz alan grupta gözlemlenen düşük yem ve su tüketimi günlük alınan enerjiyi optimal seviyede tutamamıştır. Sonuç olarak; yem ve su tüketiminden gelen enerji yüksek olan gruplarda dolayısıyla toplam enerji tüketimi de yüksek olarak gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.5.).

Anne ratların karbonhidrat alımları gruplar arasında anlamlıdır (Bkz. Tablo 4.5.). Kontrol grubunun içme suyu ilave şeker içermediği için karbonhidrat alımı diğer gruplardan oldukça düşüktür. Yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sükröz alan gruplar maltodekstrin alan gruptan yüksek karbonhidrat almıştır. Bunun sebebi daha yüksek yem ve su tüketimidir. Yem ve su tüketiminden gelen enerji yüksek olan gruplarda toplam karbonhidrat tüketimi de yüksek olacaktır. Diyetin protein ve yağ içeriği yem

tüketiminden geldiği için günlük protein ve yağ alımları yem tüketimleri ile paralellik göstermektedir dolayısıyla YFMŞ ile sükroz alan gruplarda en yüksektir (Bkz. Tablo 4.5.).

Anne ratların dönemlere göre ağırlıkları karşılaştırıldığında gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde ve tüm müdahale dönemi boyunca gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6.). Fruktoz içeren diyet müdahalesi gruplarının vücut ağırlığı kontrol ve maltodekstrin alan gruplardan yüksektir. Maltodekstrin alan grupta yüksek enerji alımı olmasına rağmen vücut ağırlığı kontrol grubuyla benzerdir. Ratlara verilen ilave şekerli içme suları (sükroz, fruktoz veya glukoz - %23 w/v) sonrasında bu gruplarda kontrol grubundan yüksek enerji alımları ve yüksek vücut ağırlığı gözlenmiştir (155). Bir çalışmada fruktozlu su (%10 w/v) ile beslenen ratlarda enerji alımının yüksek olduğu bildirilmiştir ve vücut ağırlığı artışı ile visseral adipozite gözlenmiştir (166). Bu bulguların aksine fruktozlu diyetle beslenen kemirgenlerde (%34-60 enerji) çalışma sonunda (16 hafta-6 ay) vücut ağırlığı kontrol grubunda farklı bulunmamıştır (154, 167). Gebe ratlarda ise fruktoz alımı (%20 enerji veya %10 w/v fruktozlu su) vücut ağırlığında kontrol grubuyla farklılık göstermemiştir (168, 169).

Fruktoz tüketiminin dolaşımdaki trigliseriti arttırdığı bilinmektedir (109, 111-114, 119). Serumda artan trigliserit adipoz doku tarafından alınmaktadır dolayısıyla serumdaki yüksek trigliserit adipoz dokuya fazla trigliserit alımı ve artan lipogeneze yol açabilir (170). Uzun dönemli fruktoz tüketiminin glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonunda azalma ile adipoz dokuda lipolitik aktiviteleri ortaya çıkarmada bozukluk ile sonuçlanabileceği de savunulmaktadır (166). Visseral adipozite artmış şeker tüketimi ile ilişkili bulunmuştur (170). Visseral adipoziteye yol açan sadece şeker mi yoksa fruktoz mu, özellikle de fruktozun kaynağı önem taşıyor mu soruları da akla gelmektedir. Bazı çalışmalar ise bu sonucu fruktoza bağlamıştır (158, 171). Fruktoz ektopik yağlanmayı indükleyerek visseral yağ dokusunu artırabilir ve dolayısıyla vücut ağırlığında artışa sebep olabilir (109). Maltodekstrin alan grupta enerji alımı yüksek olmasına rağmen vücut ağırlığı artışının olmaması lipogenezin sebebini fruktoz olarak gösterebilir. Fruktoz alan grubun yem ve su tüketimi, dolayısıyla enerji alımı YFMŞ ve sükroz alan gruplardan düşük olmasına rağmen vücut ağırlığı benzerdir. Bu durumda özellikle serbest formdaki fruktozun lipogenezi

bağlı formdaki fruktoza göre daha fazla indüklediği düşünülebilir. Sonuç olarak, vücut ağırlığı ile ilgili bulgular obezitede karbonhidratın türünün, verdiği enerjiden daha önemli olabileceğini göstermektedir (Bkz. Tablo 4.6.).

Anne ratların plazma leptin konsantrasyonları tüm gruplar arasında farklılık göstermemiştir (Bkz. Tablo 4.7.). Fruktoz alan grubun plazma leptin konsantrasyonu kontrol grubundan düşüktür, sonra ise YFMŞ alan grup gelmektedir. Yüksek fruktozlu diyetle (%60 w/v) beslenmiş ratlarda (9 hafta) plazma leptin kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (172). Farklı ilave şekerlerin (sükroz, fruktoz veya glukoz - %23 w/v) verildiği bir çalışmada da (2 hafta) en büyük fark sükrozda en az fark fruktozda olmak üzere tüm diyet müdahalesi gruplarında plazma leptin kontrol grubundan yüksektir (155). Bunlara karşın yüksek fruktozlu diyetle (%60 w/v) beslenmiş ratlarda (6 ay) serum leptin farklılık göstermemiştir ancak fruktoz alan grup egzogen leptine yanıt vermemiştir (167). Maternal diyetle (3 hafta) eklenen fruktoz (%10-20 w/v) ise anne ratlarda plazma leptinini değiştirmemiştir (137, 168). Çalışmalarda yüksek seviyelerde fruktoza maruziyet ile leptin duyarlılığında azalma görülmüştür (157, 167). Obez bireylere fruktoz veya glukoz verilen öğünler sonrasında ise fruktoz alan grupta kan dolaşımında daha düşük leptin seviyeleri gözlenmiştir (173).

Artan vücut yağ dokusu ile orantılı olarak leptin sekresyonunun artması beklenmektedir (1, 39). Kan dolaşımındaki leptin konsantrasyonunu yükselten bir başka neden de obezite ilişkili leptin direnci olabilir (1, 39-42, 174). İnsanlarda uzun süreli fruktoz tüketiminin hiperleptinemiye yol açtığı (167), ratlarda ise leptinde artışa yol açarak leptin direnci gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (157, 167). Leptindeki bu artışın obeziteden daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (167). Fruktoz tüketimi ile artan enerji alımı sonrasında vücut ağırlığında değişim olmamasına rağmen adipoz dokudan leptin sekresyonunun arttığı düşünülmektedir (157, 158, 175). İzole edilmiş adipozitlerde yüksek fruktozun leptin sekresyonunu arttırdığı görülmüştür (158, 175). Leptin direnci obezite gelişiminden önce gelebilmektedir ve fruktoz kaynaklı metabolik bozuklukların erken belirtisi olabilmektedir (157). Adipoz doku düşünüldüğünde toplam vücut yağ miktarı yüksek olan grupların (sükroz, fruktoz ve YFMŞ alan grup) plazma leptin konsantrasyonu en yüksek olması beklenmektedir. Sonuç olarak, fruktoz iştah disregülasyonunu obeziteden bağımsız olarak yapıyor olabilir (Bkz. Tablo 4.7.).

Fruktoz ve YFMŞ alan gruplar plazma leptinde kontrol grubundan düşük değer gösterirken sükroz grubunun kontrole yakındır (Bkz. Tablo 4.7.). Fruktozun; enerji dengesi sinyalizasyonunu bozup azalmış tokluk duyusuna yol açtığı ve fruktoz tüketimi ile leptin sekresyonunun azaldığı ancak insanlarda uzun dönemli fruktoz tüketiminin de hiperleptinemiye yol açtığı gösterilmiştir (157). İnsan çalışmalarında fruktoz tüketiminin akut olarak kan dolaşımında düşük insülin ve leptin ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar vardır (157, 158). Buradan yola çıkarak özellikle serbest fruktozun bağlı fruktoza göre akut olarak plazma leptini azaltmada etkili olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar, fruktozun anne ratlarda obeziteden bağımsız olarak iştah disregülasyonuna sebep olduğunu gösterebilir. Daha uzun süreli fruktoz tüketimi de obezite aracılığıyla artan adipozite ile uzun vadede leptin direnci ve hiperleptinemiye yol açabilir (Bkz. Tablo 4.7.).

Anne ratların plazma ghrelin konsantrasyonları tüm gruplar arasında farklılık göstermemiştir (Bkz. Tablo 4.7.). Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grupta plazma ghrelin en yüksektir, diğer gruplar ghrelinde kontrol grubundan yüksek eğilim göstermektedir. Fruktozun iştah kontrolünü serum ghrelin seviyelerini yükselterek etkilediği gösterilmiştir (118). İnsanlarda akut fruktoz alımı glukozla karşılaştırıldığında öğün sonrası ghrelin baskılanmasını başaramamıştır (157, 158, 173). Başka bir çalışmada ise fruktoz ghrelinde değişiklik göstermemiştir (157). Ratlarda ise fruktoz tüketimi ghrelinde artışa yol açmıştır (157). Ratlara sükroz, fruktoz veya glukoz (%23 w/v) ilaveli içme suları verilen bir çalışmada (2 hafta) sadece fruktoz alan grubun plazma ghrelin seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (155). Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkan ghrelin fruktozun tokluk duyusunu baskılamasının mekanizması olabilir. Sadece YFMŞ alan grupta bu anlamlılığın gözlenmesinin sebebi, YFMŞ'nin durdurulamayacak bir lezzet algısı gösterdiğine veya yüksek ilave şeker içeren su tüketimi aracılığıyla bu grubun fazla miktarda fruktoza maruz kalması olabilir. Sonuç olarak, fruktozun postprandiyal ghrelini düşürmede ve tokluk duyusunu baskılamada glukozdan farklı bir mekanizma gösterdiği düşünülmektedir. Bu durumda YFMŞ fruktozla karşılaştırıldığında daha belirgin sonuçlar gösterebilmektedir (Bkz. Tablo 4.7.).

Anne ratların toplam vücut yağı ve toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değerleri gruplar arasında anlamlıdır (Bkz. Tablo 4.7.). Fruktoz, sükroz ve YFMŞ alan grupların toplam vücut yağı kontrol grubundan yüksektir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grubun toplam vücut yağı en yüksektir ve maltodekstrin alan gruptan da yüksektir. Fruktozun obeziteyi özellikle visseral adipoziteyi arttırdığı düşünülmektedir (158, 171). Fruktozlu su (%10 w/v) ile beslenen ratlarda enerji alımı yüksektir, visseral adipozite ve vücut ağırlığı artışı gözlenmiştir (166) buna karşın yine aynı miktarda fruktozla beslenen dişi ratlarda (9 hafta) visseral adipoz dokü miktarı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (166). İlginç bir şekilde yüksek fruktozlu diyetle (%60 enerji) beslenen ratların çalışma sonunda (6 ay) toplam vücut yağı kontrol grubu ile farklılık göstermemiştir (167) benzer miktarda verilen fruktoz (%60 w/v, 9 hafta) ise kemirgenlerde visseral omental adipoz dokünün vücut ağırlığına oranı arttırmıştır (172). Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ise yüksek miktarda fruktoz veya glukoz (150 g/gün) arasında 4 hafta sonunda visseral ve subkutan abdominal yağ miktarı farklı bulunmamıştır (176). Fruktoz alan grupların yüksek vücut yağ değerleri ile maltodekstrin grubunun kontrol grubuna yakın vücut yağ değerleri düşünüldüğünde; yüksek enerji alımı yerine fruktoz tüketiminin yani karbonhidratın türünün obezite artışına daha çok katkıda bulunduğu söylenebilir. Fruktoz grubu maltodekstrin grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük yem ve su tüketimi, benzer enerji alımı ve bunların yanında yüksek vücut yağ değerlerine sahiptir. Bu bulgular fruktozun lipogenezi ve/veya visseral adipoz dokü birikimini indükleyen mekanizması olabileceğini gösterebilir. Özellikle YFMŞ lipogenezi fruktoz ve sükroza göre daha fazla stimüle etmiş olabilir. Sükrozun sükraz enzimi ile monosakkaritlerine ayrılacak olması veya YFMŞ'den daha az fruktoz içermesi de sükroz alan grubun YFMŞ alan gruba göre daha düşük vücut yağını açıklayabilir (Bkz. Tablo 4.7.).

### **5.1.2. Anne Ratların Lipogenezi ve Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları**

Anne ratların plazma glukoz değerleri tüm gruplar arasında farklılık göstermemiştir (Bkz. Tablo 4.8.). Sükroz, fruktoz ve YFMŞ alan grupların ise plazma glukoz değerleri kontrol grubundan yüksektir. Sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada orta seviyede (1,5g/kg) fruktoz tüketimi ile 4 hafta sonunda plazma glukoz

artışı gözlenmiştir (175). Sükroz veya YFMŞ'nin kan glukozu üzerinde akut etkisi gözlenmemiştir (177). Gebelik ve laktasyon süresince fruktozlu diyetle (%50 enerji) beslenmiş farelerde gebelik esnasında plazma glukoz konsantrasyonları ile karaciğer glukoneojenik enzimler yükselmiştir (162). Bunun aksine maternal dönem boyunca içme sularına fruktoz veya glukoz (%10 w/v) verilen ratların gebelik sonunda plazma glukoz değerleri arasında fark bulunmamıştır (137). Karaciğer diyetle alınıp emilen glukoz ve fruktozun temel organdır (178). Hepatik glukoz metabolizmasında glukozu fosforlayan fosfofruktokinaz enzimi hız sınırlayıcı bir basamaktır ve bu basamak fruktoz metabolizmasında yoktur (178). Dolayısıyla fruktozun hızlı bir şekilde metabolize olup enerji substratı ürettiği, aynı zamanda ne kadar fruktoz tüketilirse o kadar enerji substratının kontrolsüz bir şekilde oluşacağı düşünülebilir. Buna ek olarak fruktoz alımı, sitozolik glukokinazın kullanılabilirliğini arttırarak karaciğerin glukoz alımını arttırabilmektedir (178). Bu metabolik yollar fruktoz içeren diyet müdahalesi gruplarının yüksek plazma glukoz değerlerini açıklayabilir. Buna ek olarak, yüksek fruktoz alımının insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar düşünüldüğünde (120, 121, 178) tüketilen fruktoz ile obezite aracılığıyla insülin direnci gelişmiş ise bu durum açlık plazma glukozunun yükselmesinin mekanizması olabilir (Bkz. Tablo 4.8.).

Anne ratların plazma insülin değerleri gruplar arasında anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.8.). Tüm diyet müdahalesi gruplarının plazma insülin değerleri kontrol grubundan yüksektir. Plazma insülin YFMŞ alan grupta en yüksektir. Maternal dönem boyunca içme sularına fruktoz veya glukoz (%10 w/v) verilen anne ratların gebelik sonunda plazma insülin değerleri arasında fark bulunmamıştır (137). Bunun aksine fruktoz (%20 enerji) içeren maternal diyet gebelikte yüksek maternal fruktoz seviyeleri ve maternal hiperinsülinemiye yol açmıştır (162, 168). Ancak tüm diyet müdahalesi gruplarının kontrol grubuna göre insülin değerleri yüksektir dolayısıyla bunun sebebi diyet müdahalesi gruplarının yüksek enerji alımı olabilir (120, 121, 178). Obez bireylere fruktoz veya glukoz içeren öğün verildikten sonra fruktoz alan grupta insülin üretiminde azalma gözlenmiştir ve uzun süreli fruktoz tüketiminin insülin direnci aracılığıyla metabolik bozukluklara sebep olabileceği düşünülmektedir (173). Obez bireylerde hiperinsülinemi gözlenmektedir (170) dolayısıyla bu çalışmada insülin

değerleri, yüksek enerji alımı ve devamında gelen vücut ağırlığı artışıyla artmış olabilir (Bkz. Tablo 4.8.).

Fruktoz insülin sekresyonuna sebep olmamasına rağmen çalışmalarda fruktozla beslenmiş kemirgenlerde görülen hiperinsülineminin sebebinin fruktozun sebep olduğu insülin direnci olduğu savunulmaktadır (179). Bu durumda fruktoz içeren gruplarda gözlenen yüksek insülinin sebebi fruktoz tüketimi ile gelişebilecek insülin direnci olabilir ancak maltodekstrin grubunda da yüksek insülin değerleri gözlenmiştir. Dolayısıyla diyet müdahalesi gruplarında gözlenen yüksek plazma insülin, adipoz doku ve adipokinler aracılığıyla ve/veya fruktoz aracılı karaciğer lipogenezi ve organ disfonksiyonu aracılığıyla olabilir. Fruktozun kan dolaşımındaki insülin düzeylerini azalttığını ve bu etkinin de iştah regülasyonunu değiştirip besin alımını arttıran faktörlerden biri olduğu söylenmektedir (158) ancak bu çalışmada fruktoz içeren diyetlerde insülin değerleri yüksek bulunmuştur. Sükroz ve YFMSŞ alan grupların yüksek plazma insülin değerleri, daha fazla su tüketimleri sayesinde daha fazla fruktoz maruziyeti ile olmuş olabilir. Maltodekstrin alan grubun kontrol grubundan yüksek plazma insülin değerleri obezite aracılığıyla gelişen insülin direncinin sonucu olabilir. Yüksek plazma insülin hücre membranına CD36 proteinin translokasyonunu arttırarak hücre içine serbest yağ asitleri alımını arttırabildiği için aynı zamanda lipogenez için bir risk faktörü olarak sayılabilir (180). Sonuç olarak plazma insülinde gözlenen bu bulgular fruktoz aracılığıyla gelişen insülin direncinin ve/veya yüksek enerji alımı ile ortaya çıkan obezite ilişkili insülin direncinin bir göstergesi olabilir (Bkz. Tablo 4.8.).

Anne ratların insülin direnci (HOMA-IR) değerleri gruplar arasında farklılık göstermiştir (Bkz. Tablo 4.8.). Fruktoz içeren diyet müdahalesi gruplarının insülin direnci değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Fruktoz veya ilave şeker tüketiminin insülin direncine yol açması bu sonuçları açıklayabilir (138, 157, 158). Erkek farelerde fruktozlu diyet (%34 enerji, 16 hafta) HOMA-IR değerlerini yükseltirken (154), ratlarda da yüksek ilave şeker alımı (glukoz, fruktoz ve sükroz) glukoz toleransını, hepatik ve periferik insülin yanıtını bozmuştur (181). Yüksek maternal fruktoz tüketimi (629,5 g/kg) ise ratlarda gebelik ve laktasyonda glukoz intoleransı ile sonuçlanmıştır (182). Bunların aksine maternal dönemde ilave şeker (fruktoz veya glukoz, %10 w/v) alımı anne ratların gebelik sonunda HOMA-IR

değerlerini değiştirmemiştir (137) ve fruktoz diyeti (1.5g/kg, 4 hafta, izokalorik) sağlıklı erkeklerde insülin duyarlılığını değiştirmemiştir (175) (Bkz. Tablo 4.8.).

Yüksek fruktozlu diyet tüm vücutta insülin direncine sebep olabilmektedir ve glukoz değil de fruktoz içeren şekerli içecek tüketiminin artmış visseral adipozite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (171). Kemirgenlerde sükröz tüketimi de uzun vadede insülin direnci (175) ve erken hepatik insülin direncine yol açmıştır (171). Sükröz-indüklü glukoz intoleransı ve insülin direncinin fruktoz aracılığıyla olduğu savunulmaktadır (171, 181). Fruktoz tüketiminin en erken metabolik düzensizliği olan postprandiyal hipertrigliseridemi, visseral adipoz dokuyu arttırabilmektedir (183). Artan visseral adipoz doku karaciğere serbest yağ asitleri geçişini arttırarak hepatik insülin direncine katkı sağlayabilir (183). Fruktoz aynı zamanda hepatik lipogenez için substrat sağlayarak doğrudan olarak lipit birikimine yol açabilir, böylelikle visseral adipoz doku ve serbest yağ asitlerinden bağımsız olarak hepatik insülin direncini başlatabilir (183). Fruktoz ile insülin direnci gözlenmeyen çalışmalarda fruktozun yarattığı yıkıcı etkilere karşı hepatik hücreler, iskelet kası veya adipoz dokuda adaptasyon gelişmiş olabilir ancak uzun süreli tüketim ile risk gruplarındaki tüketimi değerlendirilmelidir (175). Ek olarak hiperinsülinemi CD36 proteininin plazma membranına translokasyonunun arttırarak karaciğerde trigliserit birikimi indükleyip hepatik insülin direncine katkı saylayabilir (180). Sonuç olarak, fruktoz tüketiminin insülin direncine enerji alımından bağımsız olarak yol açabileceği gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.8.).

Anne ratların sCD36 düzeyleri gruplar arasında anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.8.). Fruktoz ve YFMSŞ alan grupların sCD36 değerleri kontrol grubundan yüksektir. Yüksek fruktozlu mısır şurubu alan grubun sCD36 değeri maltodekstrin grubundan da yüksektir. CD36 reseptörünün görevlerinden biri adipozitlere ve hepatositlere uzun zincirli yağ asitlerinin transportudur (58, 184, 185). İnsülin plazma membranına CD36 proteinin translokasyonunu arttırarak hücre içine serbest yağ asitleri alımını arttırmaktadır (180). CD36 eksikliğinde farelerde dolaşımda yüksek VLDL ve NEFA gözlenmiştir ve NEFA'daki bu yüksekliğin sebebinin adipozitler tarafından alınamamış olmasına bağlanmaktadır (185). CD36'nın fazla ekspresyonunun adipogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (185). Plazmada çözünür formda olan CD36 (sCD36) ateroskleroz, insülin direnci ve yağlı karaciğer ile ilişkili



bulunmuştur (186, 187). Plazma CD36 değerleri; açlık plazma glukoz, açlık plazma insülin ve BKİ değerleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (188). Fruktoz içeren içme suyuyla (%10 w/v) beslenen dişi ratların (9 hafta) birçok doku membranında CD36 proteini kontrol grubuna göre artış göstermiştir (156). Diyabetik olan ve olamayan, zayıf ve obez bireyler karşılaştırıldığında sCD36 değerleri diyabeti olan bireylerde yüksek bulunmuştur (188).

Obezitede artmış hepatic CD36 seviyeleri, artmış hepatic trigliserit deposu ve sekresyonu ile korelasyon göstermektedir (189). Non alkolik karaciğer yağlanması olan obez bireylerin hepatositlerinde CD36 ekspresyonu yüksek bulunmuştur (190). İnsanlarda hepatic CD36 ekspresyonu, hepatic yağ miktarı ile korelasyon göstermektedir (191, 192). Hepatositlerde artabilecek CD36 ekspresyonu ile plazmadan hepatositlere geçen uzun zincirli yağ asitleri miktarı artacaktır. Bu da hepatositlerde DNL'yi indükleyebilir. sCD36 karaciğer yağ birikimini gösteren bir parametre olabilir (193, 194) dolayısıyla hepatositlerde artabilecek CD36 ekspresyonu zaman içerisinde plazmada çözünür CD36 konsantrasyonunu artırabilir.

Fruktoz ile sCD36 konsantrasyonlarının artması beklenmektedir (185). Fruktoz ve YFMŞ alan gruplardaki sCD36 değerlerinin sükroz grubundan anlamlı olarak yüksek olması serbest ve bağlı fruktozun farklı hızda metabolize olduğunu ve serbest fruktozun lipogenezi daha çok indüklediğini düşündürebilir. Sükrozun sükraz enzimi ile monosakkaritlerine ayrılacak olması veya YFMŞ'den daha az fruktoz içermesi de bu sonuca sebep olmuş olabilir. Yine sükroz grubunun kontrol ve maltodekstrin gruplarına yakın sCD36 değerleri bağlı fruktozun serbest fruktoz kadar zararlı etkisi olmayabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlara göre, YFMŞ'nin lipogenezi daha fazla indüklediği söylenebilir. Dolayısıyla fruktoz tüketimi özellikle de serbest fruktoz tüketimi ile artabilecek olan plazma trigliserit ve NEFA konsantrasyonları; yüksek plazma insülin ve/veya insülin direnci varlığında CD36'nın da artmasıyla dokulara daha yüksek miktarda serbest yağ asidi alınmasını indükleyip visseral adipozite, obezite ve hepatic trigliserit artışına katkıda bulunabilir. Buna ek olarak, güncel çalışmalar CD36 reseptörünün diyetdeki besin alımı ve tercihini etkileyerek iştah kontrolü üzerinde etkisi olabileceğini de göstermektedir (195, 196) (Bkz. Tablo 4.8.).

Anne ratlarda karaciğerde ACC1 enziminde gruplar arasında bir fark gözlenmezken fosforile formlarının düzeyi gruplar arasında belirgin farklılık

göstermektedir (Bkz. Şekil 4.1.). P-ACC1 enzimi düzeyi anne ratlarda YFMŞ alan grupta en yüksektir ve kontrol grubunda en azdır. Yüksek miktarda fruktoz veya glukoz (150 g/gün) verilen sağlıklı bireylerde 4 hafta sonunda karaciğer yağı farklı bulunmazken (176) fruktoz veya kompleks karbonhidrat (%25 enerji) verilen bireylerde çalışma sonunda (9 gün) fruktoz alan grupta DNL ve karaciğer yağı yüksek bulunmuştur (197). Fruktoz tüketimi artmış DNL, yüksek lipit seviyeleri, yüksek trigliserit, yüksek hepatik trigliserit, yağlı karaciğer, hepatik steatoz ile ilişkili bulunmuştur (157, 158, 179). Non alkolik karaciğer yağlanması tanısı alan yetişkinlerde de fruktoz tüketimi normal bireylerden 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur ve fruktoz kısıtlaması NAFLD'de iyileşme ile sonuçlanmıştır (171). Dolayısıyla NAFLD'nin şeker içeriği yüksek diyetle gelişebileceği özellikle de glukoz yerine fruktoz içeren şekerli içecek tüketiminin artmış hepatik DNL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (171).

Fruktozla glukozun beraber tüketilmesinin DNL aracılığıyla serbest yağ asidi üretimini daha çok arttırdığı düşünülmektedir (116). Glukokinaz enziminin glukozu yüksek affinitesi fruktozun fruktoz-6-fosfata dönüşmesini inhibe ederek fruktozu fruktokinaz ve devamında gelen metabolik yolağa sokmaktadır (118). Fruktokinaz fruktozu çok hızlı fosforile etmektedir böylelikle hücre içi fosfat daha çok kullanılır ve hücre içi ATP azalır (178). Fruktokinazın çok fazla stimüle edilmesiyle fruktoz-üklü lipogenez hepatositlerde görülebilmektedir (178). Aynı zamanda glukozun glukojenolik yolda temel molekül olması fruktozu serbest yağ asidi üretimine sürüklüyor olabilir (116). Bu mekanizmalar fruktozun glukozla beraber tüketilmesinin karaciğerde lipogenezini daha fazla indükleyebileceğini düşündürmektedir. Düşünülmesi gereken başka bir nokta da VLDL üretiminin çok az bir kısmının DNL aracılığıyla olduğudur (116). Dolayısıyla obezite ve insülin direnci varlığında da hepatik lipogenez, VLDL üretimi, VLDL trigliserit içeriği artabilir (55). Obez bireylerde hiperinsülinemi varlığında fruktoz tüketimi ile hepatositlerde DNL stimüle edilmiştir. Bu da hem steatoz hem de hipertrigliseridemiye katkı sağlamıştır (170). Dolayısıyla karaciğer dokusunda artmış CD36 ekspresyonu artan VLDL sekresyonu için bir gösterge olabilir (Bkz. Şekil 4.1.).

Kemirgenlerde ise fruktozlu (%20-34 enerji) diyet (14-16 hafta) NAFLD'ye (198, 199), SREBP-1c ve PPAR- $\gamma$  aracılı lipogenez (154), PPAR- $\alpha$  aracılı

oksidasyonda azalmaya (154) ve ACC1 seviyeleri ile DNL'de artışa yol açmıştır (158). Kemirgenlerde maternal diyete eklenen fruktoz veya glukoz (%10 w/v) gebelik sonunda karaciğer trigliserit içeriğini fruktoz grubunda yükseltmiştir (137). Obezite söz konusu olmadığında bile fruktoz tüketiminin; dislipidemi, insülin direnci ve NAFLD eşliğinde karaciğerde ciddi ve yıkıcı hasarlara yol açtığı savunulabilir. Yağ asidi sentez enzimlerinin artmış gen ekspresyonu karaciğerde fazla trigliserit üretiminden sorumludur (179) dolayısıyla YFMŞ alan grupta hepatik DNL'nin indüklendiği söylenebilir. Sonuç olarak annelerde YFMŞ alımı yağ asidi biyosentezini arttırmaktadır (154) (Bkz. Şekil 4.1.).

## 5.2. Fetal Bulgular

### 5.2.1. Yavru Ratların Doğum Ağırlıkları, Laktasyon Sırasındaki Vücut Ağırlığı Değişimleri ve İştah Durumuna Ait Bulguları

Yavru ratların gruplar arasında doğum ağırlıkları farkları anlamlı değildir (Bkz. Tablo 4.9.). Gebelik öncesi annenin zayıf olması düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunurken, gebelik öncesi hafif kilolu/obez olma durumu ise yüksek doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (200). Yüksek doğum ağırlığı ise adolesanlıkta ve/veya yetişkinlikle obezite (200-203) ve diğer metabolik hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır (78, 202). Doğum ağırlığının yetişkin dönem BKİ ile pozitif korelasyon gösterebileceği (203) ve sağlığın uzun dönem göstergelerinden biri olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (202). Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre maternal yetersiz veya aşırı beslenme plasental kan akışını bozarak fetal büyümede yetersizliğe sebep olabilmektedir (204). Kemirgenler üzerinden yapılan çalışmalara bakıldığında maternal fruktozun (%10 w/v) düşük doğum ağırlığına yol açtığı (162), veya (maternal fruktoz: %10 w/v, %63 enerji veya %20 enerji) yavrunun doğum ağırlığını etkilemediği görülmüştür (137, 162, 168). Maternal sükroz ile YFMŞ'nin (%10 w/v) karşılaştırıldığı bir çalışmada da yavrularda doğum ağırlıkları farklı bulunmamıştır (144). Sonuç olarak, maternal farklı tür ilave şeker alımları yavruların doğum ağırlıklarını etkilememektedir ancak farklı bulunmayan doğum ağırlıkları grupların metabolik hastalıklara yatkınlıklarının göstergesi olmayabilir (Bkz. Tablo 4.9.).

Yavru ratların laktasyon dönemi ortalama ağırlıkları gruplar arasında farklıdır (Bkz. Tablo 4.9.). Maternal fruktoz ve YFMSŞ'ye maruz kalan grupların ağırlıkları kontrol ve maltodekstrin gruplarından yüksektir. Bir çalışmada yüksek maternal fruktoz tüketimi (%63 enerji) yavruların laktasyon ağırlıklarını azaltırken (162) başka bir çalışmada maternal fruktoza (%10 w/v) maruz kalan yavrular 1 yaşına kadar standart yem verilerek izlendiğinde dişi yavrularda yüksek vücut ağırlığı saptanmıştır (205). Annelerde oluşan fruktoz kaynaklı metabolik bozukluklar, yavrunun fenotipi üzerinde etki göstererek yavruların doğumdan sonra karşılaştığı negatif çevreye karşı hassasiyetlerini arttırmış olabilir. Bu çalışmada yavruların anne sütü alımını standardize edebilmek için her bir anneden eşit sayıda yavrunun beslenmesi sağlanmıştır. Dolayısıyla maternal fruktoz ve YFMSŞ'ye maruz kalan ratların yavrularında gözlenen yüksek vücut ağırlığı daha fazla anne sütü aldıklarını gösterebilir. Daha fazla anne sütü alımının sebebi iştah ve enerji regülasyonunda bozukluk olabilir. Bu, maternal fruktoz ve YFMSŞ gruplarında laktasyon ile oluşan vücut ağırlığındaki artışı açıklayabilir. Sükroz alan grubun vücut ağırlığı değeri kontrol grubuna yakın olduğu için fruktozun serbest formunun maternal diyetle alınması iştahı, vücut ağırlığı artışını ve obeziteyi yavrularda daha fazla indüklediği düşünülebilir (Bkz. Tablo 4.9.).

Plazma leptin değerleri yavru rat grupları karşılaştırıldığında farklı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.10.). Maternal fruktoz ve YFMSŞ'ye maruz kalan grupların plazma leptin değerleri kontrol ve maltodekstrin gruplarından düşüktür. Maternal fruktoz alımı (%10 w/v) glukoz alımı ile karşılaştırıldığında yavrularda gebelik sonunda plazma leptin değerlerini değiştirmemiştir (137). Bunun aksine maternal fruktoz maruziyeti (%10 w/v veya %20 enerji) ile yavrularda plazma leptinde artış gösteren çalışmalar da vardır (139, 205). Fruktozun karaciğer dışında merkezi sinir sistemini, adipoz doku ve gastrointestinal sistemdeki biyolojik yolları da etkilediği, özellikle de beyinde iştah, ödül yollarını aktive ederek ve gastrointestinal iştah regülasyonunu değiştirerek besin alımına katkı sağladığı düşünülmektedir (157, 158, 175). Fruktoz aracılığıyla yüksek plazma leptin ile sonuçlanan çalışmalar adipogenez artışıyla gelen obezitede gözlenen leptin direnci göstergesi olabilir.

Bu çalışmada maternal fruktoza maruz kalan yavru gruplarında toplam vücut yağı yüksek olmasına rağmen plazma leptin fruktoz ve YFMSŞ gruplarında düşüktür.

Artan vücut yağ dokusuna rağmen plazma leptindeki düşüş, fruktozun özellikle de serbest formunun iştahı obeziteden bağımsız olarak etkilediğini gösterebilir. Fruktoz ve YFMŞ gruplarında düşük leptin seviyeleri iştahı arttırarak daha fazla anne sütü alımına sebep olmuş olabilir. Bu grupların yüksek laktasyon ağırlıkları bu bulgularla paraleldir. Burada yola çıkılarak serbest formdaki fruktoza özellikle de maternal diyet aracılığıyla maruz kalındığında; iştah regülasyonunun leptin üzerinden bozulabileceği söylenebilir. Dolayısıyla yavrularda gözlenen düşük plazma leptin seviyeleri fruktozun akut etkisi olabilir. Yavrular laktasyondan sonra izlendiğinde gelişebilecek obezite ile kan dolaşımında leptin artışı ve leptin direnci gelişimi gözlenebilir. Sonuç olarak, obezite aracılığıyla gözlenebilecek yüksek leptin seviyeleri iştah durumunun tek indikatörü olarak kabul edilemez ve besin öğelerinin iştah üzerinde akut ve postprandiyal etkileri incelenmelidir (Bkz. Tablo 4.10.).

Plazma ghrelin değerleri tüm gruplar karşılaştırıldığında farklı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.10.). Maternal sükröz, fruktoz ve YFMŞ'ye maruz kalan grupların ghrelin düzeyleri yükselme eğilimi göstermektedir, aralarında en yüksek olan da YFMŞ grubudur. Fruktoz (%10 w/v) aracılığıyla indüklenen metabolik sendromlu ratlarda kontrol grubuna göre epitelyum hücrelerinin ghrelin konsantrasyonları düşük bulunmuştur (206). Farelerde fruktoz sükrözla (%25 w/v) karşılaştırıldığında ise plazma ghrelin farklı bulunmamıştır (207). Obez erkeklere verilen fruktoz veya glukozlu içecekler (50 g ilave şeker) sonrasında (4 saat) postprandiyal ghrelin benzer değerler gösterirken (208) bir gün boyunca fruktoz (%30 enerji) içeren 3 öğün verilen bireylerde glukoz verilen bireylere göre postprandiyal ghrelin baskılaması daha az gözlenmiştir (209, 210). İnsanlarda ise sükröz veya YFMŞ karşılaştırıldığında ise postprandiyal ghrelin konsantrasyonları hem sağlıklı kadınlarda (211) hem de obez kadınlarda (212) farklı bulunmamıştır. Fruktoz gastrointestinal iştah hormonu olan ghrelinin baskılanmasında etki gösteremeyerek besin alımına katkı sağlayabilir (157, 158, 175). Bu bulgular göz önüne alındığında maternal YFMŞ'ye maruz kalan yavrularda öğün sonrası ghrelin baskılanması diğer gruplardan daha az olabilir. Dolayısıyla bu grupta besin alımı baskılanması daha az gerçekleşiyor olabilir. Bu durum yavruların daha fazla anne sütü almalarına sebep olabilir. Laktasyon sonu yüksek vücut ağırlıkları da bu bulgularla paraleldir. Grupların ghrelin değerleri arasındaki fark azdır bu nedenle yavrular daha uzun süre incelenebilir veya maternal

fruktozun postprandiyal ghrelin üzerinde akut etkisi incelenebilir. Sonuç olarak, maternal fruktoz alımı yavrularda iştah disregülasyonunun programlanmasına ghrelin aracılığıyla yol açıyor olabilir (Bkz. Tablo 4.10.).

Yavru ratların toplam vücut yağı değerleri ve toplam vücut yağı/vücut ağırlığı değerleri tüm gruplar karşılaştırıldığında farklı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.10.). Fruktoz içeren tüm diyet müdahalesi gruplarında toplam vücut yağı ve toplam vücut yağı/vücut ağırlığı maltodekstrin ve kontrol gruplarından yüksektir. En yüksek olan grup ise YFMŞ'ye maruz kalan gruptur. Maternal fazla beslenmenin yavruda yağ hücresi hipertrofisi ile adipozite artışına (213), maternal obezitenin yavruda adipoziteye yol açtığı (214) ve yavrularda obezitenin programlanmasının altında adipogenez ve lipogenezin olabileceği gösterilmiştir (215, 216). Fruktozun obeziteyi özellikle visseral adipoziteyi arttırdığı düşünülmektedir (158, 171). Kemirgenlere farklı miktarlarda (%10 w/v, %60 w/v, %60 enerji) ve farklı sürelerde (9 hafta, 6 ay) verilen fruktozun visseral adipoz dokuda artışa yol açtığını gösteren çalışmalar (172, 205) ile kontrol grubuyla farklılık göstermeyen çalışmalar vardır (156, 167). Maltodekstrine maruz kalan grup hariç tüm fruktoz içeren diyet müdahalesi gruplarının kontrol grubundan anlamlı olan yüksek vücut yağı değerleri, obezite, adipozite, visseral adipoz dokusu artışı gibi metabolik bozuklukların yüksek enerji alımından ziyade fruktoz tüketimi ile indüklendiğini düşündürmektedir. Aynı şekilde yavrularda obeziteyi indükleyen durumun sadece maternal obezite olmadığı söylenebilir. Bu durumda yavrularda obeziteyi indükleyen maternal ilave şeker tüketimi veya fruktoz tüketimi olabilir. En yüksek toplam vücut yağı değeri ise YFMŞ'ye maruz kalan grupta gözlenmiştir, sonrasında fruktoza maruz kalan grup gelmektedir. Dolayısıyla maternal serbest fruktozun yavrularda obeziteyi ve adipoz doku artışını daha fazla indüklediği düşünülebilir. Bunun sebebi sükrözün içindeki fruktozun oranının YFMŞ'den az olması veya sindirim aşamalarında sükröz enzimine ihtiyaç duyması olabilir. Genel olarak maternal ilave şeker maruziyeti özellikle de YFMŞ'ye maruziyet ile yavruda obezite vücut yağı artışı aracılığıyla programlanabilir (Bkz. Tablo 4.10.).

### **5.2.2. Yavru Ratların Lipogenezde Kan Glukoz Regülasyonu ile Yağ Asit Translokasyonu ve Depolamasına Ait Bulguları**

Yavru ratlarda gruplar karşılaştırıldığında plazma glukoz değerleri farklı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.11.). Tüm diyet müdahalesi gruplarının plazma glukoz değerleri kontrol grubundan yüksektir. Fruktoz ve YFMŞ'ye maruz kalan grupların plazma glukoz değerleri maltodekstrin grubundan yüksektir. En yüksek plazma glukoz ise maternal fruktoza maruz kalan yavrulardadır. Maternal diyetle fruktoza (%10 w/v) maruz kalan yavrularda gebelik sonu plazma glukoz değerleri değişmemiştir (137). Başka çalışmalarda ise maternal fruktoz (%50 enerji) yavrularda hem kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (217) hem de sü kroza maruz kalan grupla karşılaştırıldığında (162) hiperglisemiye yol açmıştır. Tüm diyet müdahalesi gruplarında yüksek açlık glukoz değerleri obezite aracılı insülin direncinin göstergesi olarak kabul edilebilir ancak fruktoz ve YFMŞ'ye maruz kalan yavrularda glukoz değerleri maltodekstrine maruz kalan gruptan yüksektir. Buradan yola çıkılarak maternal fruktoza maruz kalan yavruların plazma glukoz değerlerinin obeziteden bağımsız olarak değişebileceği söylenebilir. Sü kroza maruz kalan grubun maltodekstrine maruz kalan grup ile benzer değerleri serbest fruktozun glukoz disregülasyonunu bağı fruktoza göre daha hızlı değiştirdiğini gösterebilir (Bkz. Tablo 4.11.).

Yavru ratlarda gruplar karşılaştırıldığında plazma insülin değerleri farklı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.11.). Tüm diyet müdahalesi gruplarının plazma insülin değerleri kontrol grubundan yüksektir. Yüksek plazma insülin değerleri insülin direncinin bir göstergesi olabilir (64) ve fruktoz tüketimi birçok çalışmada insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (114, 138, 218). Maternal fruktozlu diyetle (%10 w/v) maruz kalan rat yavrularında gebelik sonunda plazma insülin değerleri glukoz ve kontrol gruplarıyla fark göstermemiştir (137). Bunun aksine maternal fruktoz tüketiminin (%20 enerji) yavrularda insülin düzeylerini düşürdüğünü (139) ve yükselttiğini (%10-60 enerji) gösteren çalışmalar da vardır (162, 169). Tüm diyet müdahalesi gruplarının kontrolden anlamlı ve yüksek insülin değerleri maternal obezitenin ve/veya maternal fazla beslenmenin sonucu olabilir. Bunun yanında maternal vücut yağı maltodekstrin annelerinde kontrol grubuyla benzer gözlenmiştir aynı zamanda maltodekstrine maruz kalan yavrularda da vücut yağı kontrol grubuyla benzerdir dolayısıyla plazma insülindeki yükselişin sebebi maternal fruktoz olabilir.

En yüksek plazma insülinin fruktoza maruz kalan yavrularda gözlenmesi serbest formdaki fruktozun programlamayı daha fazla indüklediğini gösterebilir (Bkz. Tablo 4.11.).

Yavru rat grupları karşılaştırıldığında insülin direnci (HOMA-IR) değerleri farklı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.11.). Maternal fruktoz içeren diyet müdahalesi gruplarının HOMA-IR indeksleri kontrol grubundan yüksektir. Maternal fruktoz ve YFMSŞ'ye maruz kalan grupların HOMA-IR değerleri maltodekstrin grubundan da yüksektir. Fruktoz tüketimi birçok çalışmada insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (114, 169, 218). Farelerde maternal fruktoza (%10 enerji) maruziyet ise yavrularda insülin sinyal yollarında bozukluklar göstermiştir (169). Yine maternal fruktoza (%10 w/v) maruz kalan dişi rat yavruları 1 yaşına kadar izlendiğinde HOMA-IR değerleri yükselmiştir (205). Kemirgenlerde maternal fruktoz tüketimi ile yavrularda gelişen metabolik bozuklukların kaynağının sadece fruktoz aracılığıyla değil annenin makro besin öğeleri alımının dengesizliği sebebiyle de olabildiği düşünülmektedir (162). Ancak fruktoz içeren diyet müdahalesi gruplarının insülin direnci değerleri çok daha yüksektir ve maternal fruktoz ve YFMSŞ alan grupların HOMA-IR değeri maltodekstrin grubundan anlamlı olarak yüksektir dolayısıyla serbest formdaki fruktozun hızla metabolize olup insülin direnci gelişimini indüklediği düşünülebilir. Bu sonuçlara göre insülin direnci ve duyarlılığı ise maternal fruktoz ile programlanabilmektedir (Bkz. Tablo 4.11.).

Yavru ratların sCD36 değerleri tüm gruplar arasında anlamlı değildir (Bkz. Tablo 4.11.). En yüksek sCD36 değeri gösteren grup maternal YFMSŞ'ye maruz kalan gruptur ve bu değer kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Maternal fruktoza maruz kalan diyet müdahalesi gruplarında sCD36 değerleri yükselme eğilimi göstermiştir. CD36 reseptörünün görevlerinden biri adipozitlere ve hepatositlere uzun zincirli yağ asitlerinin transportudur (58, 184, 185). Plazmada yüksek sCD36, karaciğere lipogenez için fazla substrat alımının göstergesi olabilir (186, 187, 219). Fruktozun plazma trigliserit ve VLDL'de artışa sebep olduğu bilinmektedir (138, 157, 158), bunun yanında da CD36 reseptörü ekspresyonunu artırarak hepatik lipogenezi arttırabileceği düşünülebilir. Sadece enerjiden yüksek diyet değil daha çok fruktozlu ilave şeker içeren diyetler hepatik CD36 ekspresyonunda artışa sebep olmuş olabilir. Anne ratlarda anlamlı farklılık gösteren sCD36 değerleri yavru ratlarda sadece



YFMŞ'ye maruz kalan grupta anlamlıdır. Yavrularda sCD36 değerlerinin yüksek olması yavruların karaciğer yağlanması, obezite, adipozite, ve visseral adipoziteye daha duyarlı olduğunu düşündürülebilir. Yavruların sCD36 değerleri fruktozlu maternal diyet aracılığıyla programlanabilecek lipogenezi yansıtmakta yetersiz kalmış olabilir. Daha uzun süre beslenmeyle ve/veya yavruların erişkin dönemde incelenmesiyle sCD36 gelişebilecek metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilebilir (Bkz. Tablo 4.11.).

Yavrularda ACC1 enzimi düzeyi YFMŞ'ye maruz kalan grupta diğer müdahale gruplarına göre daha yüksektir (Bkz. Şekil 4.2.). P-ACC1'in en yüksek düzeyi fruktoza maruz kalan grupta gösterilmektedir. Yağ asidi sentez enzimlerinin artmış gen ekspresyonu karaciğerde fazla trigliserit üretiminden sorumludur (179). Diyetle fruktoz tüketiminin açlık trigliserit değerlerini (138, 157, 158) ve DNL'yi arttırdığı (158) bunun yanında NAFLD'ye yol açabileceği bilinmektedir (157, 158, 175). Fruktozlu diyetle beslenen farelerde (%30 w/v) fruktozun ACC1 seviyelerini ve DNL'yi güçlü bir şekilde yükselttiği görülmüştür (158). Kemirgenlerde maternal fruktozlu diyete (%10-30 enerji veya %10 w/v) maruziyet ile yavrularda plazma trigliserit (169) ve hepatik trigliserit düzeyleri yükselmiştir (137, 162, 169, 205). Yine fruktoz içeren maternal diyet (%30 enerji) yavrularda yükselmiş ACC2 enziminin ekspresyonuna sebep olmuştur (162). Yavrularda en yüksek p-ACC1 enzimi fruktoza maruz kalan grupta gözlemlendiğine göre, bu grupta yağ asidi biyosentezinin en yüksek olduğu söylenebilir. Dolayısıyla maternal fruktoza maruziyetin programlamada diğer ilave şekerlerden daha etkili olduğu düşünülebilir ve fruktozun serbest formunun yavruda lipogenezi daha fazla indüklediği savunulabilir (Bkz. Şekil 4.2.).

## 6. SONUÇLAR

Farklı türlerde ilave şekere (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu) maruz kalmış Sprague Dawley cinsi anne ve yavru ratlarda obezite ile ilişkili yağ asit translokasyonu ve depolaması, iştah ile ilintili peptidler ve insülin direnci üzerine etkilerini inceleyen bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

1. Anne ratların gebelik öncesi müdahale döneminde yem tüketimleri YFMŞ (16,1±1,9 g/gün) ve sükroz (14,4±0,5 g/gün) gruplarında kontrol (10,2±0,3 g/gün) ve maltodekstrin (11,7±0,9 g/gün) gruplarından yüksektir (p<0,05).
2. Anne ratların gebelik döneminde yem tüketimleri sükroz (19,9±1,0 g/gün) grubunda kontrol (13,9±1,4 g/gün) ve maltodekstrin (14,8±1,3 g/gün) gruplarından yüksektir (p<0,05).
3. Anne ratların laktasyon döneminde yem tüketimleri YFMŞ (26,3±1,4 g/gün) grubunda kontrol (15,1±1,9 g/gün) ve maltodekstrin (15,2±1,7 g/gün) gruplarından yüksektir (p<0,05).
4. Anne ratların tüm müdahale dönemi boyunca yem tüketimleri YFMŞ (17,7±1,1 g/gün) ve sükroz (16,6±0,6 g/gün) gruplarında kontrol (11,5±0,5 g/gün) ve maltodekstrin (12,6±0,5 g/gün) gruplarından yüksektir (p<0,05).
5. Anne ratların gebelik öncesi müdahale döneminde şeker içeren veya içermeyen su tüketimleri YFMŞ (75,50±3,0 g/gün) ve grubunda kontrol (60,3±2,3 g/gün) ve maltodekstrin (60,0±3,3 g/gün) gruplarından yüksektir (p<0,05).
6. Anne ratların gebelik döneminde şeker içeren veya içermeyen su tüketimleri YFMŞ (85,7±5,1 g/gün) grubunda maltodekstrin (66,1±2,8 g/gün) grubundan yüksektir (p<0,05).
7. Anne ratların laktasyon döneminde şeker içeren veya içermeyen su tüketimleri YFMŞ (90,4±3,2 g/gün) ve sükroz (83,6±2,1 g/gün) gruplarında kontrol (74,0±6,2 g/gün) ve maltodekstrin (69,8±3,7 g/gün) gruplarından yüksektir (p<0,05).

8. Anne ratların tüm müdahale dönemi boyunca şeker içeren veya içermeyen su tüketimleri YFMŞ ( $79,7 \pm 2,3$  g/gün) grubunda kontrol ( $64,9 \pm 3,2$  g/gün) ve maltodekstrin ( $62,8 \pm 2,5$  g/gün) gruplarından yüksektir ( $p < 0,05$ ).
9. Anne ratların yem tüketimlerinden gelen enerji alımları kontrol, maltodekstrin, sükroz, fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu gruplarında sırasıyla gebelik öncesi müdahale döneminde  $27,2 \pm 0,8$  kkal/gün,  $31,0 \pm 2,3$  kkal/gün,  $38,0 \pm 1,5$  kkal/gün,  $27,8 \pm 2,4$  kkal/gün,  $45,7 \pm 4,6$  kkal/gün ( $p = 0,009$ ), gebelik döneminde  $34,8 \pm 2,4$  kkal/gün,  $35,4 \pm 0,7$  kkal/gün,  $54,4 \pm 2,7$  kkal/gün,  $44,8 \pm 8,3$  kkal/gün,  $42,0 \pm 3,7$  kkal/gün ( $p = 0,022$ ), laktasyon döneminde  $40,0 \pm 5,0$  kkal/gün,  $40,4 \pm 4,5$  kkal/gün,  $54,4 \pm 7,0$  kkal/gün,  $58,6 \pm 2,8$  kkal/gün,  $66,3 \pm 5,1$  kkal/gün'dür ( $p = 0,02$ ).
10. Anne ratların ilave şeker içeren su tüketimlerinden gelen enerji alımları maltodekstrin, sükroz, fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu gruplarında sırasıyla gebelik öncesi müdahale dönemi döneminde  $43,0 \pm 3,1$  kkal/gün,  $52,7 \pm 2,5$  kkal/gün,  $42,4 \pm 1,9$  kkal/gün,  $61,0 \pm 2,4$  kkal/gün ( $p = 0,00$ ), gebelik döneminde  $52,8 \pm 2,3$  kkal/gün,  $57,1 \pm 3,0$  kkal/gün,  $51,2 \pm 2,6$  kkal/gün,  $69,3 \pm 4,5$  kkal/gün ( $p = 0,002$ ), laktasyon döneminde  $56,0 \pm 2,9$  kkal/gün,  $57,3 \pm 4,6$  kkal/gün,  $55,0 \pm 1,4$  kkal/gün,  $69,1 \pm 5,1$  kkal/gün'dür ( $p = 0,002$ ).
11. Anne ratların günlük enerji alımları YFMŞ ( $112,1 \pm 3,4$  kkal/gün), sükroz ( $97,6 \pm 1,7$  kkal/gün), fruktoz ( $81,9 \pm 4,4$  kkal/gün) ve maltodekstrin ( $80,2 \pm 3,4$  kkal/gün) gruplarında kontrol ( $30,6 \pm 1,3$  kkal/gün) grubundan yüksektir ( $p < 0,05$ ).
12. Anne ratların günlük karbonhidrat alımları YFMŞ ( $11,0 \pm 0,6$  g/gün'dür), sükroz ( $9,9 \pm 0,4$  g/gün), fruktoz ( $8,1 \pm 0,7$  g/gün) ve maltodekstrin ( $7,6 \pm 0,3$  g/gün) gruplarında kontrol ( $6,9 \pm 0,3$  g/gün) grubundan yüksektir ( $p < 0,05$ ).
13. Anne ratların günlük protein alımları YFMŞ ( $4,4 \pm 0,2$  g/gün) ve sükroz ( $3,9 \pm 0,2$  g/gün) gruplarında kontrol ( $2,8 \pm 0,1$  g/gün) ve maltodekstrin ( $3,0 \pm 0,1$  g/gün) gruplarından yüksektir ( $p < 0,05$ ).

14. Anne ratların günlük yağ alımları YFMŞ ( $2,4\pm 0,1$  g/gün) ve sükroz ( $2,1\pm 0,1$  g/gün) gruplarında kontrol ( $1,5\pm 0,1$  g/gün) ve maltodekstrin ( $1,6\pm 0,1$  g/gün) gruplarından yüksektir ( $p<0,05$ ).
15. Anne ratların vücut ağırlığı kontrol, maltodekstrin, sükroz, fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu gruplarında sırasıyla gebelik öncesi müdahale dönemi dönemde  $183,1\pm 4,4$  g,  $189,7\pm 3,2$  g,  $219,2\pm 11,2$  g,  $215,2\pm 3,0$  g,  $224,9\pm 5,4$  g'dır ( $p=0,004$ ). Gebelik döneminde  $239,7\pm 7,0$  g,  $243,3\pm 15,9$  g,  $305,4\pm 15,0$  g,  $288,8\pm 7,2$  g,  $310,3\pm 10,6$  g'dır ( $p=0,004$ ). Laktasyon döneminde  $252,9\pm 11,0$  g,  $256,3\pm 17,4$  g,  $282,0\pm 15,0$  g,  $289,4\pm 6,4$  g,  $295,1\pm 9,1$  g'dır ( $p=0,142$ ).
16. Anne ratların plazma leptin düzeyleri fruktoz ( $2,7\pm 0,1$  ng/mL) grubunda kontrol ( $4,0\pm 0,7$  ng/mL) grubundan düşüktür ( $p<0,05$ ).
17. Anne ratların plazma ghrelin düzeyleri YFMŞ ( $272,5\pm 2,5$  pg/mL) grubunda kontrol ( $265,5\pm 1,9$  pg/mL) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
18. Anne ratların toplam vücut yağı miktarları YFMŞ ( $34,5\pm 4,6$  g), fruktoz ( $25,4\pm 8,1$  g) ve sükroz ( $20,3\pm 1,8$  g) gruplarında kontrol ( $11,5\pm 0,8$  g) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
19. Anne ratların toplam vücut yağı/vücut ağırlığı oranları YFMŞ ( $1,8\pm 0,4$ ), fruktoz ( $0,9\pm 0,4$ ) ve sükroz ( $0,4\pm 0,3$ ) gruplarında kontrol ( $0,1\pm 0,0$ ) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
20. Anne ratların plazma glukoz düzeyleri YFMŞ ( $316,6\pm 131,8$  mg/dL), fruktoz ( $397,4\pm 102,3$  mg/dL) ve sükroz ( $158,1\pm 8,9$  mg/dL) gruplarında kontrol ( $85,2\pm 7,7$  mg/dL) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
21. Anne ratların plazma insülin düzeyleri YFMŞ ( $3,9\pm 0,7$  ng/mL), fruktoz ( $2,3\pm 0,3$  ng/mL) ve sükroz ( $3,7\pm 0,2$  ng/mL) gruplarında kontrol ( $0,8\pm 0,1$  ng/mL) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
22. Anne ratların plazma insülin direnci (HOMA-IR) YFMŞ ( $12,7\pm 3,9$ ), fruktoz ( $44,7\pm 17,7$ ) ve sükroz ( $36,9\pm 3,1$ ) gruplarında kontrol ( $3,9\pm 0,6$ ) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
23. Anne ratların plazma sCD36 düzeyleri YFMŞ ( $55,1\pm 1,9$  ng/mL) ve fruktoz ( $51,9\pm 1,7$  ng/mL) gruplarında kontrol ( $41,2\pm 2,8$  ng/mL) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).

24. Anne ratların karaciğer dokularında ACC1 enzimi ekspresyonu tüm gruplarda gözlenirken p-ACC1 enzimi ekspresyonu en çok YFMŞ grubunda gözlenmiştir, kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir.
25. Laktasyonun birinci haftasında yavruların vücut ağırlıkları YFMŞ (15,2±1,1 g) ve fruktoz (16,2±0,8 g) gruplarında kontrol (7,4±0,6 g) ve maltodekstrin (5,6±1,1 g) gruplarından yüksektir (p<0,05).
26. Laktasyonun ikinci haftasında yavruların vücut ağırlıkları fruktoz (28,3±2,0 g) grubunda kontrol (17,5±1,8 g) ve maltodekstrin (20,9±1,1 g) gruplarından yüksektir (p<0,05).
27. Laktasyonun birinci haftasında yavruların vücut ağırlıkları YFMŞ (37,0±1,9 g), fruktoz (35,7±2,4 g) ve sükroz (31,6±1,9 g) gruplarında kontrol (25,4±1,8 g) grubundan yüksektir (p<0,05).
28. Yavru ratların plazma leptin düzeyleri fruktoz (3,3±0,2 ng/mL) ve YFMŞ (3,5±0,4 ng/mL) gruplarında kontrol (5,5±0,8 ng/mL) ve maltodekstrin (5,6±0,9 ng/mL) gruplarından düşüktür (p<0,05).
29. Yavru ratların plazma ghrelin düzeyleri fruktoz (269,9±0,8 pg/mL) grubunda kontrol (263,1±3,6 pg/mL) grubundan yüksektir (p<0,05).
30. Yavru ratların toplam vücut yağı miktarları YFMŞ (33,1±0,8 g), fruktoz (24,9±1,2 g) ve sükroz (15,4±1,6 g) gruplarında kontrol (3,5±0,4 g) ve maltodekstrin (3,2±0,7 g) gruplarından yüksektir (p<0,05).
31. Yavru ratların toplam vücut yağı/vücut ağırlığı oranları YFMŞ (0,9±0,1), fruktoz (0,7±0,1) ve sükroz (0,5±0,1) gruplarında kontrol (0,1±0,0) ve maltodekstrin (0,1±0,0) gruplarından yüksektir (p<0,05).
32. Yavru ratların plazma glukoz düzeyleri fruktoz (532,8±35,9 mg/dL), YFMŞ (279,4±82,9 mg/dL), sükroz (153,9±22,4 mg/dL) ve maltodekstrin (149,5±19,8 mg/dL) gruplarında kontrol (103,6±6,9 mg/dL) grubundan yüksektir (p<0,05).
33. Yavru ratların plazma insülin düzeyleri fruktoz (3,2±0,7 ng/mL), YFMŞ (1,5±0,2 ng/mL), sükroz (1,4±0,2 ng/mL) ve maltodekstrin (1,3±0,2 ng/mL) gruplarında kontrol (0,4±0,1 ng/mL) grubundan yüksektir (p<0,05).

34. Yavru ratların insulin direnci (HOMA-IR) indeksleri fruktoz ( $99,9\pm 31,2$ ), YFMŞ ( $26,3\pm 10,1$ ), sükroz ( $15,9\pm 4,3$ ) ve maltodekstrin ( $13,6\pm 4,4$ ) gruplarında kontrol ( $2,6\pm 1,0$ ) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
35. Yavru ratların sCD36 düzeyleri YFMŞ ( $53,2\pm 1,8$  ng/mL) grubunda kontrol ( $47,9\pm 1,5$  ng/mL) grubundan yüksektir ( $p<0,05$ ).
36. Yavru ratların karaciğer dokularında ACC1 enzimi ekspresyonu tüm gruplarda görülürken p-ACC1 ise en çok maternal fruktoza maruz kalan grupta gözlenmiştir, kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir.

## 7. ÖNERİLER

Dünya genelinde obezite prevalansının artmasıyla çalışmalar obezitenin önlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmalar obezite ve diğer kronik hastalıkların oluşmasında en büyük etkenlerden birinin intrauterin çevre olduğunu göstermiştir. Gelişimsel programlama hipotezine göre anneye ait maternal faktörler yavruda değişiklikler yaratarak ilerleyen dönemde gelişebilecek kronik hastalıklara zemin oluşturabilmektedir. Uluslararası ve ulusal çalışmalara bakıldığında ilave şeker tüketiminin hızla arttığı görülmektedir. Besin endüstrisinde ise ilave şeker türleri çeşitlilik göstererek zamanla değişmektedir. Besinlerle alınan ilave şeker türleri maternal diyetin bir parçası olduğunda yavruda negatif metabolik etkilere yol açabilir ve yavrunun yetişkinlikte ve/veya adolesanlıkta kronik hastalık gelişme riskini arttırabilir.

Bu çalışma; bireye ait beslenme programının ve genel toplum beslenmesi önerilerinin geliştirilmesine öncülük edebilecek, besin öğelerinin vücuttaki olası etkilerini ve mekanizmalarını inceleyen temel bir çalışmadır. Böylece ilave şeker türlerinin (sükroz, fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu) maternal diyet ile tüketildiğinde hem annede hem de yavruda, yüksek enerji alımından bağımsız olarak kan dolaşımında iştah peptidlerini, bu peptidler aracılığıyla besin alımı ve enerji harcaması homeostazını, karaciğere yağ asidi alımı ve devamında gelişebilecek trigliserit birikimini, insülin direncini etkileyebileceği ve tüm bunların varlığında obezite gelişimini arttırabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla, gebelik öncesi, sırası ve laktasyon dönemlerinde maternal diyetle ilave şeker tüketimi hem annede hem de yavruda obezite ve obezite ile ilişkili diğer hastalıkların gelişimine zemin oluşturabileceği için halk sağlığı açısından diyetle sınırlandırılmalıdır.

Bu bulguların desteklenmesi için mekanizmaların daha net ortaya konulabileceği, transkripsiyon faktörlerini, adipoz doku ile ilişkili diğer parametreleri, iştah kontrolünde rol alan hipotalmik peptidleri, beyinde ödül mekanizmalarını ve doz ayarlamasını inceleyen hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Gelişimsel programlama hipotezini inceleyen ve yavruların daha uzun süre takip edildiği çalışmaların yapılması da önemlidir. Hayvanlar üzerinden yapılan çalışmaların insanlara uyarlanmasındaki kısıtlamalar düşünüldüğünde çeşitli ilave şeker türlerinin insanlarda akut ve kronik

olarak nasıl etkilere yol açacağını ve şekerler arasında fark olup olmadığını gösterebilecek klinik çalışmaların da yapılması önerilebilir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Current obesity reports*. 2015;4(3):363-70.
2. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *European journal of nutrition*. 2015;54(5):679-89.
3. Organization WH., Obesity and overweight Fact Sheet [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2017]. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Fact Sheet 2016 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>].
4. Organization WH., Nutrition, Physical Activity and Obesity Turkey: World Health Organization (TR); 2013.
5. Besler HT, Rakıcıoğlu N, Ayaz A, Demirel ZB, Özel HG, Samur GE. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2014. Yayın No : SB-SAG-2014/0
6. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013, Türkiye Cumhuriyeti Kalkınma Bakanlığı ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; 2014. Yayın No: NEE-HÜ.14.01
7. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Experimental diabetes research*. 2012;2012.
8. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocrine reviews*. 2006;27(7):750-61.
9. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-32.
10. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001;104(4):531-43.
11. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*. 2005;307(5717):1909-14.
12. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell*. 2007;129(2):251-62.
13. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2015;2015:12.
14. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2008;24(2):204-9.
15. Felice JJ, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(2):296-305.
16. Welsh JA, Sharma AJ, Grellinger L, Vos MB. Consumption of added sugars is decreasing in the United States. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(3):726-34.
17. Colley DL, Castonguay TW. Effects of sugar solutions on hypothalamic appetite regulation. *Physiology & Behavior*. 2015;139:202-9.

18. Ochoa M, Malbert C-H, Lallès J-P, Bobillier E, Val-Laillet D. Effects of chronic intake of starch-, glucose- and fructose-containing diets on eating behaviour in adult minipigs. *Applied Animal Behaviour Science*. 2014;157:61-71.
19. Glendinning JI, Gillman J, Zamer H, Margolskee RF, Sclafani A. The role of T1r3 and Trpm5 in carbohydrate-induced obesity in mice. *Physiology & Behavior*. 2012;107(1):50-8.
20. Glendinning JI, Breinager L, Kyrillou E, Lacuna K, Rocha R, Sclafani A. Differential effects of sucrose and fructose on dietary obesity in four mouse strains. *Physiology & Behavior*. 2010;101(3):331-43.
21. Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(3):289-99.
22. Penfold NC, Ozanne SE. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Hormones and Behavior*. 2015;76:143-52.
23. Dearden L, Ozanne SE. Early life origins of metabolic disease: Developmental programming of hypothalamic pathways controlling energy homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015;39:3-16.
24. Blackmore HL, Ozanne SE. Programming of cardiovascular disease across the life-course. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;83:122-30.
25. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obesity Reviews*. 2008;9(s1):48-52.
26. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(6):928-34.
27. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *International journal of obesity*. 2004;28:S2-S9.
28. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obesity research*. 2005;13(11):1849-63.
29. Organization WH., Global Health Observatory (GHO) data Overweight and Obesity [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2017]. Erişim adresi: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/).
30. Zhao C, Castonguay TW. Effects of free access to sugar solutions on the control of energy intake. *Food Reviews International*. 2017;33(2):105-22.
31. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*. 2012;70(1):3-21.
32. Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James W. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public health nutrition*. 2004;7(1A; SPI):123-46.
33. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *The Journal of nutrition*. 2001;131(3):871S-3S.
34. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121(11):1356-64.

35. Berthoud H-R, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:55-92.
36. Zheng H, Lenard N, Shin A, Berthoud H-R. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *International journal of obesity.* 2009;33:S8-S13.
37. Alfaradhi M, Ozanne S. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Frontiers in genetics.* 2011;2:27.
38. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen B. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2004;63(03):405-12.
39. Patterson CM, Bouret SG, Park S, Irani BG, Dunn-Meynell AA, Levin BE. Large litter rearing enhances leptin sensitivity and protects selectively bred diet-induced obese rats from becoming obese. *Endocrinology.* 2010;151(9):4270-9.
40. Amin T, Mercer JG. Hunger and Satiety Mechanisms and Their Potential Exploitation in the Regulation of Food Intake. *Current Obesity Reports.* 2016;5:106-12.
41. Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. *Clinical science (London, England : 1979).* 2016;130(18):1615-28.
42. JÉquier E. Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002;967(1):379-88.
43. Benite-Ribeiro SA, Putt DA, Soares-Filho MC, Santos JM. The link between hypothalamic epigenetic modifications and long-term feeding control. *Appetite.* 2016;107:445-53.
44. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology.* 2001;142(10):4163-9.
45. Sominsky L, Ziko I, Nguyen TX, Andrews ZB, Spencer SJ. Early life disruption to the ghrelin system with over-eating is resolved in adulthood in male rats. *Neuropharmacology.* 2016;113(Pt A):21-30.
46. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO reports.* 2001;2(4):282-6.
47. Gathercole LL, Morgan SA, Tomlinson JW. Chapter One - Hormonal Regulation of Lipogenesis. In: Gerald L, editor. *Vitamins & Hormones.* Volume 91: Academic Press; 2013. p. 1-27.
48. Schutz Y. Dietary fat, lipogenesis and energy balance. *Physiology & Behavior.* 2004;83(4):557-64.
49. Solinas G, Borén J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? *Molecular Metabolism.* 2015;4(5):367-77.
50. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current opinion in lipidology.* 2008;19(1):16.
51. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;57(6):2525-31.
52. Hellerstein M. De novo lipogenesis in humans: metabolic and regulatory aspects. *European journal of clinical nutrition.* 1999;53:S53-S65.

53. Hellerstein MK, Schwarz JM, Neese RA. Regulation of hepatic de novo lipogenesis in humans. *Annual review of nutrition*. 1996;16:523-57.
54. Zhao LF, Iwasaki Y, Wang Z, Nishiyama M, Taguchi T, Tsugita M, et al. Hormonal regulation of acetyl-CoA carboxylase isoenzyme gene transcription. *Endocrine journal*. 2010;57(4):317-24.
55. Ferre P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(s2):83-92.
56. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011;22(2):60-5.
57. Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes & Metabolism*. 2003;29(5):478-85.
58. Nergiz-Unal R, Rademakers T, Cosemans JM, Heemskerk JW. CD36 as a multiple-ligand signaling receptor in atherothrombosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2011;9(1):42-55.
59. Zhou J, Zhai Y, Mu Y, Gong H, Uppal H, Toma D, et al. A novel pregnane X receptor-mediated and sterol regulatory element-binding protein-independent lipogenic pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(21):15013-20.
60. Zhou J, Febbraio M, Wada T, Zhai Y, Kuruba R, He J, et al. Hepatic fatty acid transporter Cd36 is a common target of LXR, PXR, and PPAR $\gamma$  in promoting steatosis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):556-67. e1.
61. Clugston RD, Yuen JJ, Hu Y, Abumrad NA, Berk PD, Goldberg IJ, et al. CD36-deficient mice are resistant to alcohol-and high-carbohydrate-induced hepatic steatosis. *Journal of lipid research*. 2014;55(2):239-46.
62. He J, Lee JH, Febbraio M, Xie W. The emerging roles of fatty acid translocase/CD36 and the aryl hydrocarbon receptor in fatty liver disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(10):1116-21.
63. Nassir F, Adewole OL, Brunt EM, Abumrad NA. CD36 deletion reduces VLDL secretion, modulates liver prostaglandins, and exacerbates hepatic steatosis in ob/ob mice. *Journal of lipid research*. 2013;54(11):2988-97.
64. Chen Z. Adapter proteins regulate insulin resistance and lipid metabolism in obesity. *Science Bulletin*. 2016;61(19):1489-97.
65. Lee B-C, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):446-62.
66. Al Haj Ahmad RM, Al-Domi HA. Complement 3 serum levels as a pro-inflammatory biomarker for insulin resistance in obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
67. Nagai Y, Takatsu K. Chapter 26 - Role of the Immune System in Obesity-Associated Inflammation and Insulin Resistance A2 - Watson, Ronald Ross. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*. San Diego: Academic Press; 2014. p. 281-93.
68. Boden G. Chapter 8 - Insulin Resistance and Inflammation: Links Between Obesity and Cardiovascular Disease A2 - Watson, Ronald Ross. In: Dokken BB, editor. *Glucose*

- Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes. Boston: Academic Press; 2015. p. 95-101.
69. Itariu BK, Stulnig TM. Chapter 13 - Obesity, Insulin Resistance, and Inflammation A2 - Rahman, Irfan. In: Bagchi D, editor. *Inflammation, Advancing Age and Nutrition*. San Diego: Academic Press; 2014. p. 157-64.
  70. Pedersen DJ, Guilherme A, Danai LV, Heyda L, Matevossian A, Cohen J, et al. A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation. *Molecular metabolism*. 2015;4(7):507-18.
  71. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, Kim SP, Van Citters GW, Dea MK, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2005;288(2):E454-E61.
  72. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506.
  73. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;510(7503):84-91.
  74. Samuel VT, Liu Z-X, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(31):32345-53.
  75. Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease – from a small body size at birth to epigenetics. *Annals of Medicine*. 2016;48(6):456-67.
  76. Lopes GAD, Ribeiro VLB, Barbisan LF, Marchesan Rodrigues MA. Fetal developmental programming: insights from human studies and experimental models. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;30(6):722-8.
  77. Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabyatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology*. 2016;157(4):1328-40.
  78. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Jama*. 2008;300(24):2886-97.
  79. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *The Journal of nutrition*. 2001;131(2S-2):581S-9S.
  80. Budge H, Gnanalingham MG, Gardner DS, Mostyn A, Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity. *Birth defects research Part C, Embryo today : reviews*. 2005;75(3):193-9.
  81. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000;49(12):2208-11.
  82. Newnham JP. Discovering the mechanisms of fetal programming. *Clinical Science*. 2002;103(6):641-2.
  83. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis–2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(1):1-11.
  84. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(1):4-14.

85. Li J, Huang J, Li J-S, Chen H, Huang K, Zheng L. Accumulation of endoplasmic reticulum stress and lipogenesis in the liver through generational effects of high fat diets. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):900-7.
86. Reichetzeder C, Dwi Putra SE, Li J, Hocher B. Developmental Origins of Disease - Crisis Precipitates Change. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(3):919-38.
87. Barker DJ, Larsen G, Osmond C, Thornburg KL, Kajantie E, Eriksson JG. The placental origins of sudden cardiac death. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1394-9.
88. Langley-Evans SC, Bellinger L, McMullen S. Animal models of programming: early life influences on appetite and feeding behaviour. *Maternal & child nutrition*. 2005;1(3):142-8.
89. Portha B, Chavey A, Movassat J. Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:105076.
90. Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annual review of physiology*. 2012;74:107-30.
91. Siddiqui N, Hladunewich M. Understanding the link between the placenta and future cardiovascular disease. *Trends in cardiovascular medicine*. 2011;21(7):188-93.
92. Leach L, Taylor A, Sciota F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *Journal of anatomy*. 2009;215(1):69-76.
93. Symonds ME, Pearce S, Bispham J, Gardner DS, Stephenson T. Timing of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(3):397-403.
94. Veiga-Lopez A, Astapova OI, Aizenberg EF, Lee JS, Padmanabhan V. Developmental programming: contribution of prenatal androgen and estrogen to estradiol feedback systems and periovulatory hormonal dynamics in sheep. *Biology of reproduction*. 2009;80(4):718-25.
95. Nathanielsz PW. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *IJAR Journal*. 2006;47(1):73-82.
96. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*. 2012;153(3):1031-8.
97. Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutrition reviews*. 2002;60(10 Pt 2):S20-9; discussion S68-84, 5-7.
98. Wu C, Kang JE, Peng L-J, Li H, Khan SA, Hillard CJ, et al. Enhancing hepatic glycolysis reduces obesity: Differential effects on lipogenesis depend on site of glycolytic modulation. *Cell Metabolism*. 2005;2(2):131-40.
99. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiological reviews*. 2005;85(2):571-633.
100. Zeltser LM. Developmental influences on circuits programming susceptibility to obesity. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015;39:17-27.
101. Navarro E, Funtikova AN, Fíto M, Schröder H. Prenatal nutrition and the risk of adult obesity: Long-term effects of nutrition on epigenetic mechanisms regulating Gene expression. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;39:1-14.
102. Villanueva-Ortega E, Garcés-Hernández MJ, Garibay Nieto GN. Pre- and post-natal nutritional factors in the metabolic regulation of obesity. *Revista Médica del Hospital General de México*.

103. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(12):997-1006.
104. Wang L, Shen L, Ping J, Zhang L, Liu Z, Wu Y, et al. Intrauterine metabolic programming alteration increased susceptibility to non-alcoholic adult fatty liver disease in prenatal caffeine-exposed rat offspring. *Toxicology Letters*. 2014;224(3):311-8.
105. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(8):1109-23.
106. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(8):1017-25.
107. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*. 2016;65(2):425-43.
108. Wesolowski SR, Kasmi KCE, Jonscher KR, Friedman JE. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;advance online publication.
109. Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition*. 2010;26(11–12):1044-9.
110. Tappy L, Lê K-A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*. 2010;90(1):23-46.
111. Keim NL, Havel PJ. Fructose: Absorption and Metabolism A2 - Caballero, Benjamin. *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)*. Waltham: Academic Press; 2013. p. 361-5.
112. Akram M, Hamid A. Mini review on fructose metabolism. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2013;7(2):e89-e94.
113. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans—what isotopic tracer studies tell us. *Nutrition & metabolism*. 2012;9(1):89.
114. Collino M. High dietary fructose intake: sweet or bitter life. *World J Diabetes*. 2011;2(6):77-81.
115. Agriculture USDo, Service ER. Sugar and Sweeteners Yearbook Tables 2017 Consumption of Caloric Sweeteners [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2017]. Erişim adresi: <https://www.ers.usda.gov/data-products/sugar-and-sweeteners-yearbook-tables/sugar-and-sweeteners-yearbook-tables/#U.S>.
116. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sucrose, high-fructose corn syrup, and fructose, their metabolism and potential health effects: what do we really know? *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2013;4(2):236-45.
117. Organization WH., Guideline: Sugars intake for adults and children [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2017]. Erişim adresi: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars\\_intake/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/).
118. Lowette K, Roosen L, Tack J, Vanden Berghe P. Effects of high-fructose diets on central appetite signaling and cognitive function. *Frontiers in nutrition*. 2015;2:5.

119. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS one*. 2012;7(10):e47948.
120. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition reviews*. 2005;63(5):133-57.
121. Lê K-A, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2006;9(4):469-75.
122. White JS. Challenging the fructose hypothesis: new perspectives on fructose consumption and metabolism. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2013;4(2):246-56.
123. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-DeAguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *Jama*. 2013;309(1):63-70.
124. Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *British journal of nutrition*. 2011;105(09):1320-8.
125. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *American journal of public health*. 2007;97(4):667-75.
126. Malik VS, Hu FB. Fructose and cardiometabolic health: what the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(14):1615-24.
127. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):274-88.
128. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *Bmj*. 2013;346:e7492.
129. Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition*. 2017;36(2):355-63.
130. Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(6):1738S-44S.
131. Melanson KJ, Zukley L, Lowndes J, Nguyen V, Angelopoulos TJ, Rippe JM. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition*. 2007;23(2):103-12.
132. Bravo S, Lowndes J, Sinnett S, Yu Z, Rippe J. Consumption of sucrose and high-fructose corn syrup does not increase liver fat or ectopic fat deposition in muscles. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2013;38(6):681-8.
133. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(3):833-49.



134. Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *European journal of nutrition*. 2010;49(1):1-9.
135. Rodrigues AH, Moreira CCL, Mario ÉG, de Souza Cordeiro LM, Avelar GF, Botion LM, et al. Differential modulation of cytosolic lipases activities in liver and adipose tissue by high-carbohydrate diets. *Endocrine*. 2016;53(2):423-32.
136. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food & function*. 2015;6(5):1684-91.
137. Rodríguez L, Panadero MI, Roglans N, Otero P, Álvarez-Millán JJ, Laguna JC, et al. Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24(10):1709-16.
138. Rodríguez L, Panadero MI, Roglans N, Otero P, Rodrigo S, Álvarez-Millán JJ, et al. Fructose only in pregnancy provokes hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia, and impaired insulin signaling in adult male, but not female, progeny. *European journal of nutrition*. 2016;55(2):665-74.
139. Vickers M, Clayton Z, Yap C, Sloboda D. Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology*. 2011;152(4):1378-87.
140. Alzamendi A, Castrogiovanni D, Gaillard RC, Spinedi E, Giovambattista A. Increased male offspring's risk of metabolic-neuroendocrine dysfunction and overweight after fructose-rich diet intake by the lactating mother. *Endocrinology*. 2010;151(9):4214-23.
141. Samuelsson A-M, Matthews PA, Jansen E, Taylor PD, Poston L. Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring. *Frontiers in physiology*. 2013;4:14.
142. Šedová L, Šeda O, Kazdová L, Chylíková B, Hamet P, Tremblay J, et al. Sucrose feeding during pregnancy and lactation elicits distinct metabolic response in offspring of an inbred genetic model of metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(5):E1318-E24.
143. D'Alessandro ME, Oliva ME, Fortino MA, Chicco A. Maternal sucrose-rich diet and fetal programming: changes in hepatic lipogenic and oxidative enzymes and glucose homeostasis in adult offspring. *Food & function*. 2014;5(3):446-53.
144. Toop C, Muhlhausler B, O'Dea K, Gentili S. Consumption of sucrose, but not high fructose corn syrup, leads to increased adiposity and dyslipidaemia in the pregnant and lactating rat. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2015;6(01):38-46.
145. Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(11):1601-10.
146. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
147. Motamed N, Miresmail SJ, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, et al. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(2):269-74.

148. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, Ramos MP. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*. 2008;295(5):E1269-E76.
149. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(2):138-42.
150. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402-10.
151. Alwahsh SM, Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Archives of Toxicology*. 2016:1-19.
152. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):537-43.
153. Langley-Evans S. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2015;28(s1):1-14.
154. Schultz A, Neil D, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(11):21873-86.
155. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regulatory Peptides*. 2008;150(1-3):26-32.
156. Korićanac G, Tepavčević S, Romić S, Živković M, Stojiljković M, Milosavljević T, et al. Estradiol enhances effects of fructose rich diet on cardiac fatty acid transporter CD36 and triglycerides accumulation. *European Journal of Pharmacology*. 2012;694(1-3):127-34.
157. Stoianov AAA, Khosrow. Central and Metabolic Effects of High Fructose Consumption: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2014;1(2):3-9.
158. Simopoulos A. Dietary Omega-3 Fatty Acid Deficiency and High Fructose Intake in the Development of Metabolic Syndrome, Brain Metabolic Abnormalities, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2013;5(8):2901.
159. Luo S, Monterosso JR, Sarpelleh K, Page KA. Differential effects of fructose versus glucose on brain and appetitive responses to food cues and decisions for food rewards. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(20):6509-14.
160. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004;53(5):1253-60.
161. Page KA, Melrose AJ. Brain, hormone and appetite responses to glucose versus fructose. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2016;9:111-7.
162. Sloboda DM, Li M, Patel R, Clayton ZE, Yap C, Vickers MH. Early life exposure to fructose and offspring phenotype: implications for long term metabolic homeostasis. *Journal of obesity*. 2014;2014:203474.
163. Rawana S, Clark K, Zhong S, BÅ'SON A. Low Dose Fructose Ingestion during Gestation and Lactation Affects Carbohydrate Metabolism in Rat Dams and Their Offspring1'2'3. 1993.

164. Ackroff K, Sclafani A. Rats' preferences for high fructose corn syrup vs. sucrose and sugar mixtures. *Physiology & behavior*. 2011;102(5):548-52.
165. Rebollo A, Roglans N, Baena M, Sánchez RM, Merlos M, Alegret M, et al. Liquid fructose downregulates Sirt1 expression and activity and impairs the oxidation of fatty acids in rat and human liver cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014;1841(4):514-24.
166. Kovačević S, Nestorov J, Matic G, Elaković I. Dietary fructose-related adiposity and glucocorticoid receptor function in visceral adipose tissue of female rats. *European Journal of Nutrition*. 2014;53(6):1409-20.
167. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng K-Y, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008;295(5):R1370-R5.
168. Vickers MH, Clayton ZE, Yap C, Sloboda DM. Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology*. 2011;152(4):1378-87.
169. Rodriguez L, Panadero MI, Rodrigo S, Roglans N, Otero P, Alvarez-Millan JJ, et al. Liquid fructose in pregnancy exacerbates fructose-induced dyslipidemia in adult female offspring. *J Nutr Biochem*. 2016;32:115-22.
170. Mollard RC, Sénéchal M, MacIntosh AC, Hay J, Wicklow BA, Wittmeier KD, et al. Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(4):804-12.
171. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(5):1282-93.
172. Bursać BN, Vasiljević AD, Nestorović NM, Veličković NA, Vojnović Milutinović DD, Matic GM, et al. High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats - do glucocorticoids play a role? *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014;25(4):446-55.
173. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, Dunn TN, Grant RW, Adams SH, et al. Endocrine and Metabolic Effects of Consuming Fructose- and Glucose-Sweetened Beverages with Meals in Obese Men and Women: Influence of Insulin Resistance on Plasma Triglyceride Responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1562-9.
174. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life sciences*. 2015;140:57-63.
175. Lê K-A, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(6):1760-5.
176. Silbernagel G, Machann J, Unmuth S, Schick F, Stefan N, Häring HU, et al. Effects of 4-week very-high-fructose/glucose diets on insulin sensitivity, visceral fat and intrahepatic lipids: an exploratory trial. *British Journal of Nutrition*. 2011;106(01):79-86.
177. Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5):1354-63.

178. Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005;54(9):1189-201.
179. Busserolles J, Gueux E, Rock E, Demigne C, Mazur A, Rayssiguier Y. Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *The Journal of nutrition*. 2003;133(6):1903-8.
180. Buqué X, Cano A, Miquilena-Colina ME, García-Monzón C, Ochoa B, Aspichueta P. High insulin levels are required for FAT/CD36 plasma membrane translocation and enhanced fatty acid uptake in obese Zucker rat hepatocytes. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*. 2012;303(4):E504-E14.
181. Thresher JS, Podolin DA, Wei Y, Mazzeo RS, Pagliassotti MJ. Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2000;279(4):R1334-40.
182. Zou M, Arentson EJ, Teegarden D, Koser SL, Onyskow L, Donkin SS. Fructose consumption during pregnancy and lactation induces fatty liver and glucose intolerance in rats. *Nutrition research (New York, NY)*. 2012;32(8):588-98.
183. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(6):1144-54.
184. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 108(6):785-91.
185. Voshol PJ, Rensen PCN, van Dijk KW, Romijn JA, Havekes LM. Effect of plasma triglyceride metabolism on lipid storage in adipose tissue: Studies using genetically engineered mouse models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2009;1791(6):479-85.
186. Handberg A, Højlund K, Gastaldelli A, Flyvbjerg A, Dekker J, Petrie J, et al. Plasma sCD36 is associated with markers of atherosclerosis, insulin resistance and fatty liver in a nondiabetic healthy population. *Journal of internal medicine*. 2012;271(3):294-304.
187. Koonen DP, Jensen MK, Handberg A. Soluble CD36— a marker of the (pathophysiological) role of CD36 in the metabolic syndrome? *Archives of physiology and biochemistry*. 2011;117(2):57-63.
188. Handberg A, Levin K, Højlund K, Beck-Nielsen H. Identification of the Oxidized Low-Density Lipoprotein Scavenger Receptor CD36 in Plasma. A Novel Marker of Insulin Resistance. 2006;114(11):1169-76.
189. Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, Young ME, Soltys C-LM, Ong H, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56(12):2863-71.
190. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
191. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(36):15430-5.
192. Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, et al. Gene expression in human NAFLD. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008;294(5):G1281-G7.

193. García-Monzón C, Lo Iacono O, Crespo J, Romero-Gómez M, García-Samaniego J, Fernández-Bermejo M, et al. Increased soluble CD36 is linked to advanced steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(1):65-73.
194. Heebøll S, Poulsen MK, Ornstrup M, Kjær TN, Pedersen SB, Nielsen S, et al. Circulating sCD36 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease and controls. *International Journal of Obesity*. 2017;41(2):262-7.
195. Niot I, Besnard P. Appetite control by the tongue-gut axis and evaluation of the role of CD36/SR-B2. *Biochimie*. 2017.
196. Sundaresan S, Abumrad NA. Dietary lipids inform the gut and brain about meal arrival via CD36-mediated signal transduction. *The Journal of nutrition*. 2015;145(10):2195-200.
197. Schwarz J-M, Noworolski SM, Wen MJ, Dyachenko A, Prior JL, Weinberg ME, et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2434-42.
198. Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Mizuno G, Murase Y, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life Sciences*. 2016;149:146-52.
199. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(3):203-8.
200. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(4):e61627.
201. Yu Z, Han S, Zhu G, Zhu C, Wang X, Cao X, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2011;12(7):525-42.
202. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 2011:dyq267.
203. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *Bmj*. 2005;331(7522):929.
204. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *The Journal of nutrition*. 2004;134(9):2169-72.
205. Saad AF, Dickerson J, Kechichian TB, Yin H, Gamble P, Salazar A, et al. High-fructose diet in pregnancy leads to fetal programming of hypertension, insulin resistance, and obesity in adult offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(3):378.e1-e6.
206. Catak Z, Aydin S, Sahin İ, Kuloglu T, Aksoy A, Dagli AF. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Neuropeptides*. 2014;48(3):167-77.
207. Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, Schürmann A, Koebnick C, Dombrowski F, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity*. 2005;13(7):1146-56.

208. Bowen J, Noakes M, Clifton P. Appetite hormones and energy intake in obese men after consumption of fructose, glucose and whey protein beverages. *International Journal of Obesity*. 2007;31(11):1696-703.
209. Teff K, Elliot S, Tschoep M, Heiman M, Kieffer T, Townsend R, et al. Consuming High Fructose Meals Reduces 24 Hour Plasma Insulin and Leptin Concentrations, Does Not Suppress Circulating Ghrelin, and Increases Postprandial and Fasting Triglycerides in Women. *Diabetes*. 2002;51:A408.
210. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2963-72.
211. Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. No differences in satiety or energy intake after high-fructose corn syrup, sucrose, or milk preloads. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(6):1586-94.
212. Zukley L, Lowndes J, Nguyen V, Brosnahan J, Summers A, Melanson KJ, et al. Consumption of beverages sweetened with high fructose corn syrup and sucrose produce similar levels of glucose, leptin, insulin and ghrelin in obese females. *The FASEB Journal*. 2007;21(5):A328-A.
213. Taylor P, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Experimental physiology*. 2007;92(2):287-98.
214. Samuelsson A-M, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance. *Hypertension*. 2008;51(2):383-92.
215. Desai M, Ross MG, editors. *Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet*. Seminars in reproductive medicine; 2011: © Thieme Medical Publishers.
216. Fall CH. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Annals of human biology*. 2011;38(4):410-28.
217. Mellor K, Ritchie RH, Meredith G, Woodman OL, Morris MJ, Delbridge LM. High-fructose diet elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy. *Nutrition*. 2010;26(7-8):842-8.
218. Rodriguez L, Otero P, Panadero MI, Rodrigo S, Alvarez-Millan JJ, Bocos C. Maternal fructose intake induces insulin resistance and oxidative stress in male, but not female, offspring. *J Nutr Metab*. 2015;2015:158091.
219. Handberg A, Norberg M, Stenlund H, Hallmans G, Attermann J, Eriksson JW. Soluble CD36 (sCD36) clusters with markers of insulin resistance, and high sCD36 is associated with increased type 2 diabetes risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(4):1939-46.

## 9. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
 Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 - Faks: 0 (312) 310 0580  
 www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index\_hdk.php

Sayı: B.30.2.114.005.06.007  
 Sayı: 52338575 -61

12 Mayıs 2014


**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI**

TOPLANTI TARİHİ	: 07.05.2014 (ÇARŞAMBA)
TOPLANTI SAYISI	: 2014/04
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2014/25
KARAR NUMARASI	: 2014/25-2
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL
HAYVAN DENEYLERİNDEN SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL, Arş.Gör. Yağmur KAYA, Arş.Gör. Armağan Ayтуğ YÜRÜK
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: -
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 10 adet dişi, 2 adet erkek sprague dawley rat

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2014/25 kayıt numaralı "*Maternal Diyetle Alınan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsulin ve Bazı Lipid Parametreleri Açısından Anne ve Yavru Ratlar Üzerine Olası Etkileri*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Ömer GÖRDUYSUS  
 Başkan Yardımcısı





Sayı: B.302/HAC.6.05.06.00/ -87

22 2014

Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Öğretim Üyesi

Sayın Yrd.Doç.Dr. ÜNAL,

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, Kurulumuzun 07.05.2014 tarihli toplantısında onaylanan, 2014/25 dosya kayıt numaralı ve “*Maternal Diyetle Alınan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsulin ve Bazı Lipid Parametreleri Açısından Anne ve Yavru Ratlar Üzerine Olası Etkileri*” başlıklı çalışmaya 3 haftalık 5 adet dişi rattan (Sprague Dawley) oluşan hiçbir diyet manipülasyonu yapılmayan bir kontrol grubunun eklenmesine oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Ömer GÖRDUYSUS  
Başkan Yardımcısı



## 10. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Betül Kişioğlu

Ankara/26.05.1991

T.C. Vatandaşı

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Tel: +90 312 305 1094-195

### II- Eğitimi Bilgileri

2016-2016 Araştırmacı, Maastricht Üniversitesi, Biyokimya Bölümü,  
Kardiyovasküler Araştırmalar Enstitüsü (CARIM), Maastricht/Hollanda

2014-... M.Sc. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve  
Diyetetik ABD., Beslenme Bilimleri Programı, Ankara/Türkiye

2010-2014 B.Sc. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve  
Diyetetik ABD., Ankara/Türkiye

2005-2009 Kocaeli Anadolu Lisesi, Kocaeli/Türkiye

### III- Mesleki Deneyimi

2015-... Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik ABD., Beslenme Bilimleri Programı,  
Ankara/Türkiye

### IV- Bilimsel Faaliyetleri

Betül Kişioğlu, Reyhan Nergiz-Ünal. (2017) Is there a role of free or bound fructose  
on circulating leptin or ghrelin induced appetite regulation in  
developmental programming? (Sözlü Sunum) International  
Conference on Biochemistry and Molecular Biology,  
Münih/Almanya

Betül Kişioğlu, Reyhan Nergiz-Ünal. (2017) Potential effect of sucrose or fructose  
syrup on developmental programming of CD36 mediated fatty acid  
accumulation in the liver. (Poster) International Conference on  
Biochemistry and Molecular Biology, Münih/Almanya

Betül Kişioğlu, Yağmur Kaya, Armağan Aytuğ Yürük, Reyhan Nergiz-Ünal. (2016)  
Gelişimsel Programlamada Diyetle Fazla Miktarda İlave Şeker  
Alımının İnsülin Direnci Üzerine Etkisi, (Poster) YİSAV İlk 1000  
Gün Gebe ve Çocuk Beslenmesi Kongresi, Ankara/Türkiye

Yağmur Kaya, Betül Kişioğlu, Reyhan Nergiz-Ünal. (2016) Fructose versus Sucrose  
Associated With Elevated Plasma Triglyceride and Glucose Levels:  
Preliminary Look to Developmental Programming, (Poster) The 10th  
Congress of The International Society of Nutrigenetics and  
Nutrigenomics, Israel