



# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

---

Dr.Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**20 NİSAN 2017**  
**GİRNE**

# Sunum Planı

- Gebelikte fizyolojik ve metabolik değişikliklerin amacı
- Glukoz metabolizmasında plasentanın görevi
- Gebelikte lipid ve protein metabolizması
- Gebelikte glukoz metabolizması ve insülin direncinde plasental hormonların ve inflamatuvar sitokinlerin etkileri
- Gebede hipo ve hiperglisemiye yatkınlığı nedenleri

# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

- Gebelikte pek çok fizyolojik ve metabolik değişiklik meydana gelir
- Bu değişiklikler konsepsiyonu takiben başlar ve doğuma kadar devam eder
- Doğumdan sonra hemen tamamen normale döner
- Değişikliklerin amacı adaptasyon sağlayarak anne ve fetüsün gebelik boyunca ihtiyaçlarını karşılamaktır

# Sağlıklı gebelikte plasentanın glukoz metabolizmasındaki görevleri

- Annenin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkileyen plasental hormonları salgılamak
- Fetüse glukoz, yağ ve proteinlerin geçişini kontrol etmek
  - Plasenta glukoz, aminoasit ve ketonların geçişine izin verirken büyük lipid partiküllerine geçirgen değildir



# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

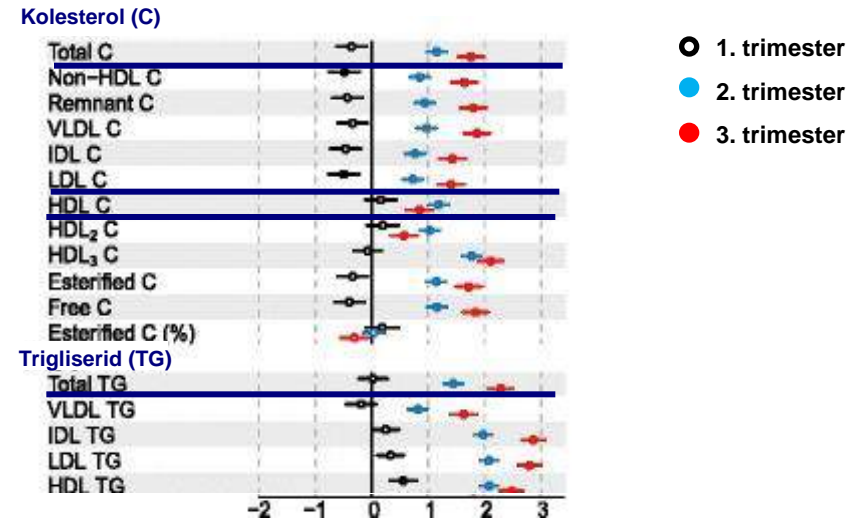
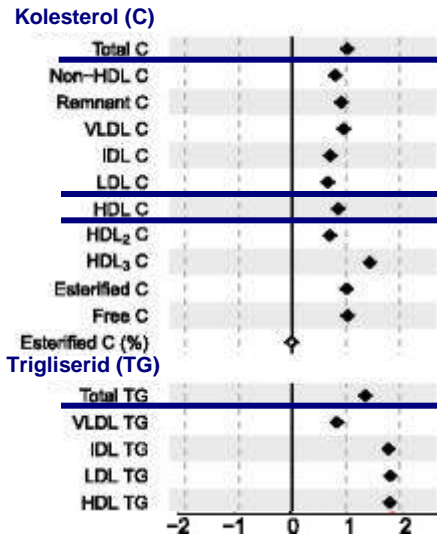
- Gebelikte, annenin fizyolojisi öncelikle plasental hormonlardan etkilenir
- Bu hormonlar glukoz, lipid ve protein metabolizmasını etkiler ve **fetüsün besin ve enerji ihtiyacını karşılar**

# Sağlıklı gebelikte lipid metabolizması

- Gebeliğin 3. trimesterinden itibaren trigliserid düzeyleri 2 kat, total ve LDL kolesterol düzeyleri % 30-50 artar
- Trigliserid artışı ↑ hepatik lipaz ve ↓ lipoprotein lipaz aktivitesi ile ilişkilidir
- HDL kolesterol düzeyleri başlangıçta artarken, 3. trimesterde azalır

# Gebeliğin metabolik profili: Lipid değişimleri

- Finlandiya, toplum bazlı 3 kohort çalışmasının (1997 kuzey Finlandiya doğum kontrol çalışması, 2001 Cardiovascular Risks in young Finns, FINRISK 1997) verilerinin değerlendirildiği kesitsel çalışma
- 24-49 yaş arası 4260 kadın, 322 gebe



Gebe olan (n:322), olmayan (n:3938)  
●  $p < 0.0008$ , ●  $p \geq 0.0008$

1. trimester(n:48), 2. trimester(n:116), 3. trimester(n:67)

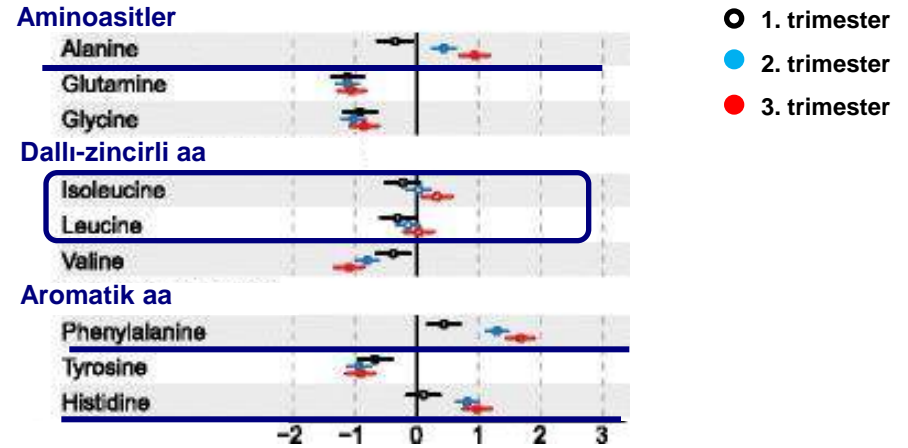
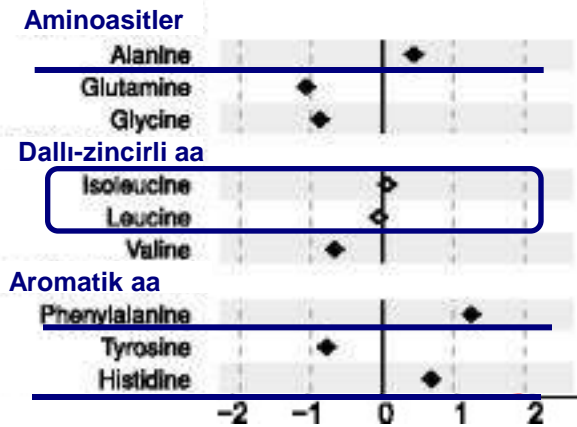
# Sağlıklı gebelikte protein metabolizması

- Büyüyen fetüs, plasenta ve annedeki değişimler (uterusta büyüme, kan komponentlerinin hacminde artış) ihtiyacı arttırır
- Gebelik boyunca farklı aminoasitler hem plasental olarak fetüse geçer hem de fetüs tarafından sentezlenir
- Gebelikte protein alımını artırmak önemlidir
- Günlük alım 60 gram olmalıdır



# Gebeliğin metabolik profili: Aminoasit değişimleri

- Finlandiya, toplum bazlı 3 kohort çalışmasının verilerinin değerlendirildiği kesitsel çalışma, 24-49 yaş arası 4260 kadın, 322 gebe



Gebe olan (n:322), olmayan (n:3938)  
●  $p < 0.0008$ , ○  $p \geq 0.0008$

1. trimester(n:48), 2. trimester(n:116), 3. trimester(n:67)

# Sağlıklı gebelikte insülin direnci

## ■ Glukoz metabolizmasını etkileyen başlıca hormonlar

- Human koryonik somatomammotropin (hCS ya da hPL)
- Plasental growth hormon
- Progesteron
- Östrojen
- Kortikotropin salgılatıcı hormon (ACTH ve kortizol)

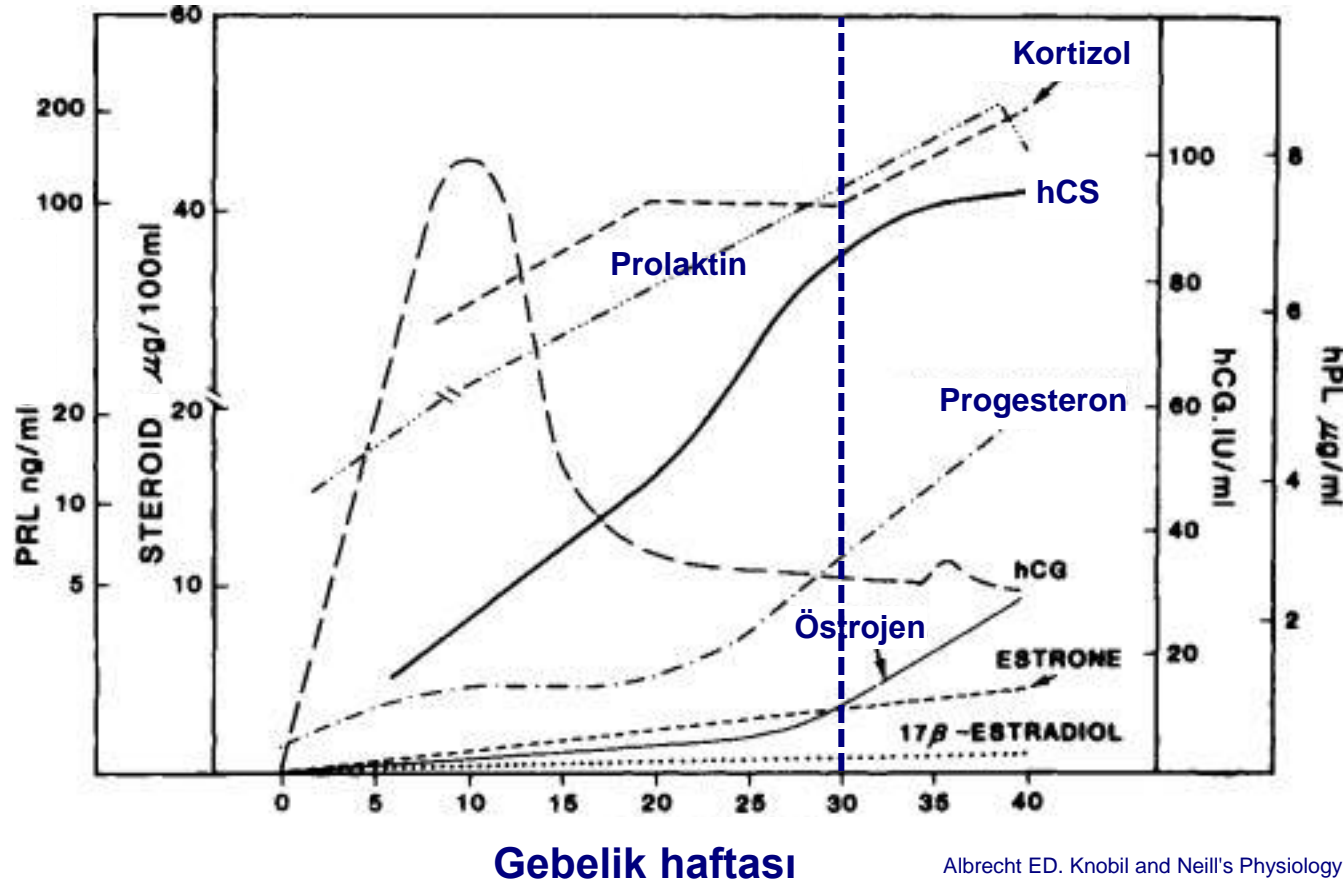
- 
- Prolaktin
  - Kortizol

# Sağlıklı gebelikte insülin direnci

- Plasentadan salgılanan diğer büyüme faktörleri
  - İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
  - Plasental büyüme faktörü (PGF)
  - Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
  - Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
  - Epidermal büyüme faktörü (EGF)
  - Platelet derive büyüme faktörü (PDGF)

# Sağlıklı gebelikte insülin direnci

- Glukoz metabolizmasını etkileyen başlıca hormonlar



# Gebelikte hormonal değişikliklerin glukoz ve insülin metabolizması üzerine etkileri

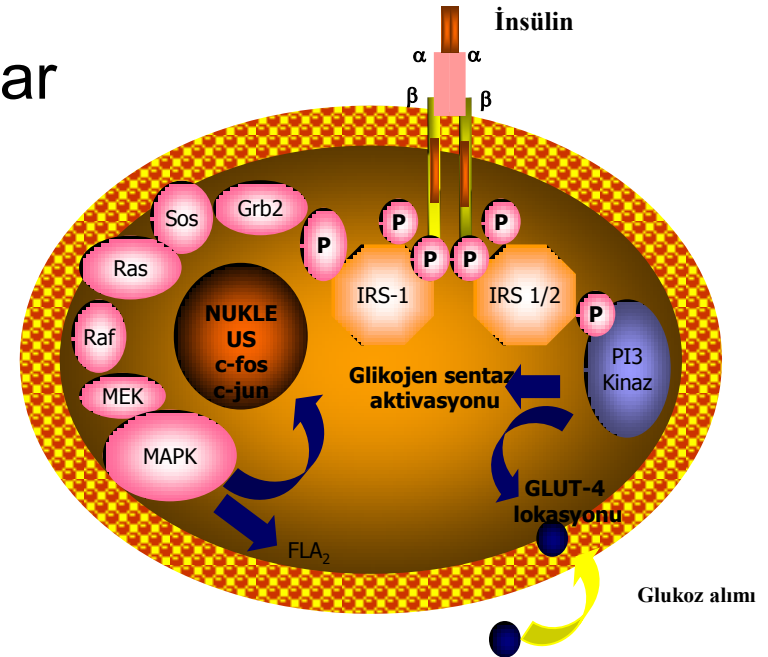
Human koryonik somatomammotropin	İnsülin duyarlılığı ↓ İnsülin salgısı ↑ İnsülin sentezi ↑ Glukoz oksidasyonu ↑ Beta hücre sayı ve kitlesi ↑
Progesteron	Glukoz transportu ↓ İnsülin bağlanması ↓
Östrojen	İnsülin konsantrasyonu ↑ İnsülin bağlanması ↑
Kortizol	İnsülin direnci ↑ İnsülin reseptör fosforilasyonu ↓ IRS-1 ↓

# Sağlıklı gebelikte insülin direnci

- hCS gebeliğin 30. haftasında pik düzeye ulaşarak maternal insülin direncinde önemli rol oynar.
- Prolaktin ve hCS beta hücre hiperplazisine neden olur.  
Artan insülin direncini karşılayacak insülin salgısı sağlanmaya çalışılır.

# Sağlıklı gebelikte insülin direnci

- Gebelikte postreseptör insülin direnci geliştiği düşünülmektedir
- İnsülin duyarlı dokularda glukoz transportunda rol oynayan reseptörlerdeki **postreseptör değişiklikler** insülin duyarlılığının bozulmasına yol açar
  - Tirozin fosforilasyonu ↓
  - IRS-1 ekspresyonu ↓
- GLUT-4 düzeylerinde azalma gösterilmiştir



# Sağlıklı gebelikte beta hücre hiperplazisi ile ilişkili olası mekanizmalar

- Laktojenik hormonlar prolaktin reseptörleri aracılığı ile seratonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağına etki eder. Seratonin beta hücre kütleinin adaptif artışına yol açar
- Menin geni prolaktin aracılığı ile baskılanır, bu durum beta hücre proliferasyonuna yol açar
- Prolaktinin beta hücre ekspansiyonunu sağlaması için beta hücre transkripsiyon faktörü olan Fox M1'e ihtiyaç vardır

Kim H, Nat Med. 2010;16(7):804

Karnik SK, Science. 2007;318(5851):806

Zhang H, Diabetes. 2010;59(1):143



# Sağlıklı gebelikte insülin

**hCS  
Prolaktin**

Pankreatik beta hücrelerin hiperplazisi

İnsülin sekresyonunda artış

İnsülin duyarlılığında artış

**2. ve 3.  
trimester**

İlerleyici insülin direnci

**İnflamatuvar  
sitokinler  
TNF- $\alpha$**

**Lipoliz ve ketoza eğilim**



# Sağlıklı gebelikte inflamatuvar sitokinler

- Gebelikte fetüsün devamlılığının sağlanması için inflamatuvar sitokinler tekrar programlanır.
- Plasental **TNF- $\alpha$**  yağ kütlesinden bağımsız olarak insülin direncinin en önemli belirleyicisidir.
- Plasental **leptin** yağ metabolizmasında önemli rol oynar. Leptinin anorektik etkisine hipotalamik düzeyde rezistans gelişir. İnsülin direncinin modülasyonunda etkisi olduğu düşünülse de mekanizması net değildir.

# Sağlıklı gebelikte inflamatuvar sitokinler

- Adiponektin maternal ve fetal yağ dokusunda üretilir
- Maternal adiponektin düzeyleri gebelik boyunca azalır
- 3. trimesterde gebelik öncesi düzeylerin altına iner
- Bu değişiklik fetal büyümeyi uyarırken insülin direncinin artışında rol oynar.

## Sağlıklı gebelikte insülin direnci ile ilişkili faktörler

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp çalışması, 15 gebe, gebelik öncesi, erken gebelik (12-14 hafta) ve geç gebelik (34-36 hafta) dönemlerinde değerlendirilmiş

	Zayıf NGT	Obez NGT
Yaş (yıl)	33 ± 2	30 ± 1
Parite	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.2
Kilo (kg)	53.5 ± 1.4	76.8 ± 7.4*
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	19.8 ± 1.0	27.3 ± 2.4*
Vücut yağ yüzdesi(%)	25.0 ± 1.6	36.6 ± 3.2*

\* Zayıf normal glukoz toleransı (NGT) grubu ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.02$ .

## Sağlıklı gebelikte insülin direnci ile ilişkili faktörler

	Pregravid	Erken gebelik (12-14 hf)	Geç gebelik (34-36 hf)
hCG (IU/ml)	NA	42.4 ± 4.6	19.4 ± 4.0*
HPL (µg/ml)	NA	0.9 ± 0.1	7.8 ± 0.5*
Progesteron (ng/ml)	2.3 ± 0.9	31.5 ± 2.1†	137.5 ± 14.2*†
Estradiol (pg/ml)	132.6 ± 26.7	1814.5 ± 189.3†	11598.2 ± 863.5*†
Prolaktin (ng/ml)	10.6 ± 1.1	28.8 ± 1.8†	151.2 ± 8.8*†

† Pregravid ile karşılaştırıldığında, p < 0.01

\* Erken gebelik ile karşılaştırıldığında, p < 0.01.

## Sağlıklı gebelikte insülin direnci ile ilişkili faktörler

	Pregravid	Erken gebelik (12-14 hf)	Geç gebelik (34-36 hf)
Kortizol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )			
Zayıf NGT	$13.8 \pm 1.4$	$17.3 \pm 1.9$	$32.3 \pm 2.2^*$
Obez NGT	$8.7 \pm 1.2$	$15.5 \pm 2.2^*$	$30.0 \pm 3.9^*$
TNF- $\alpha$ (pg/ml)			
Zayıf NGT	$1.58 \pm 0.32$	$1.28 \pm 0.11$	$2.13 \pm 0.11^*$
Obez NGT	$2.05 \pm 0.66$	$1.70 \pm 0.65$	$2.80 \pm 0.72$
Leptin (ng/ml)			
Zayıf NGT	$7.9 \pm 1.4$	$8.9 \pm 0.8$	$11.6 \pm 1.6$
Obez NGT	$23.1 \pm 9.4$	$39.2 \pm 13.5$	$36.4 \pm 12.0$

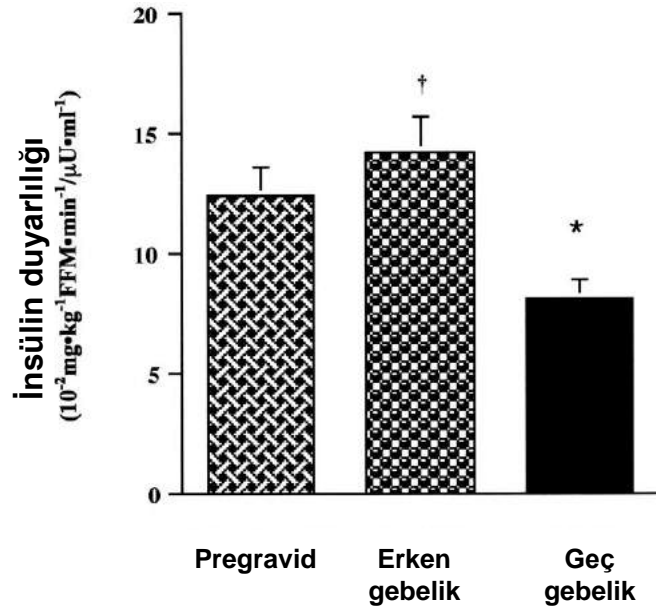
\* Pregravid ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.01$

# Sağlıklı gebelikte insülin direnci ile ilişkili faktörler

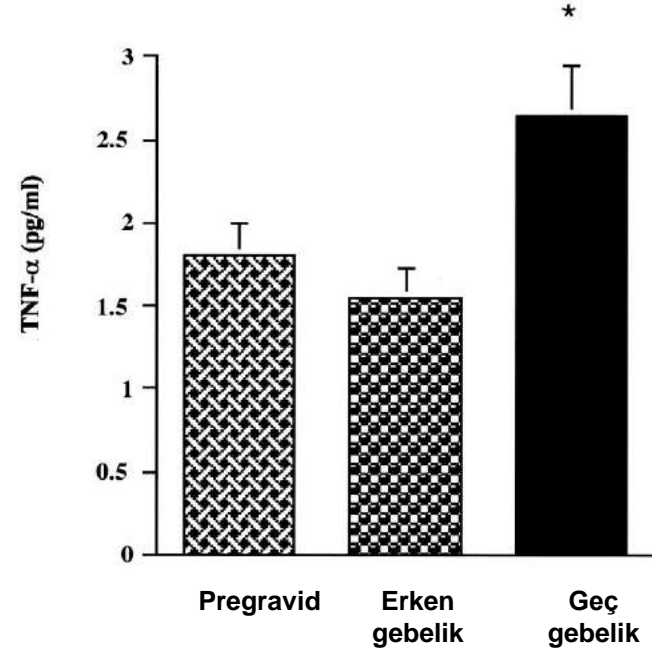
	Pregravid	Erken gebelik (12-14 hf)	Geç gebelik (34-36 hf)
$IS_{KLEMP}$ ( $10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ FFM} \cdot \text{min}^{-1}/\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ )			
Zayıf NGT	$14.3 \pm 1.3$	$17.4 \pm 1.2$	$9.9 \pm 0.5^*$
Obez NGT	$14.2 \pm 1.9$	$15.4 \pm 3.1$	$9.5 \pm 1.5^*$
Açlık glukoz (mg/dl)			
Zayıf NGT	$90.4 \pm 2.0$	$83.6 \pm 1.2^*$	$81.0 \pm 0.9^*$
Obez NGT	$93.2 \pm 1.7$	$86.8 \pm 1.8$	$81.0 \pm 1.9^*$
Açlık insülin ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )			
Zayıf NGT	$8.2 \pm 0.9$	$6.1 \pm 0.6$	$10.7 \pm 0.9^*$
Obez NGT	$9.0 \pm 1.6$	$9.2 \pm 3.0$	$11.9 \pm 2.7^*$

\* Pregravid ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.001$

## Sağlıklı gebelikte insülin direnci ile ilişkili faktörler: TNF- $\alpha$



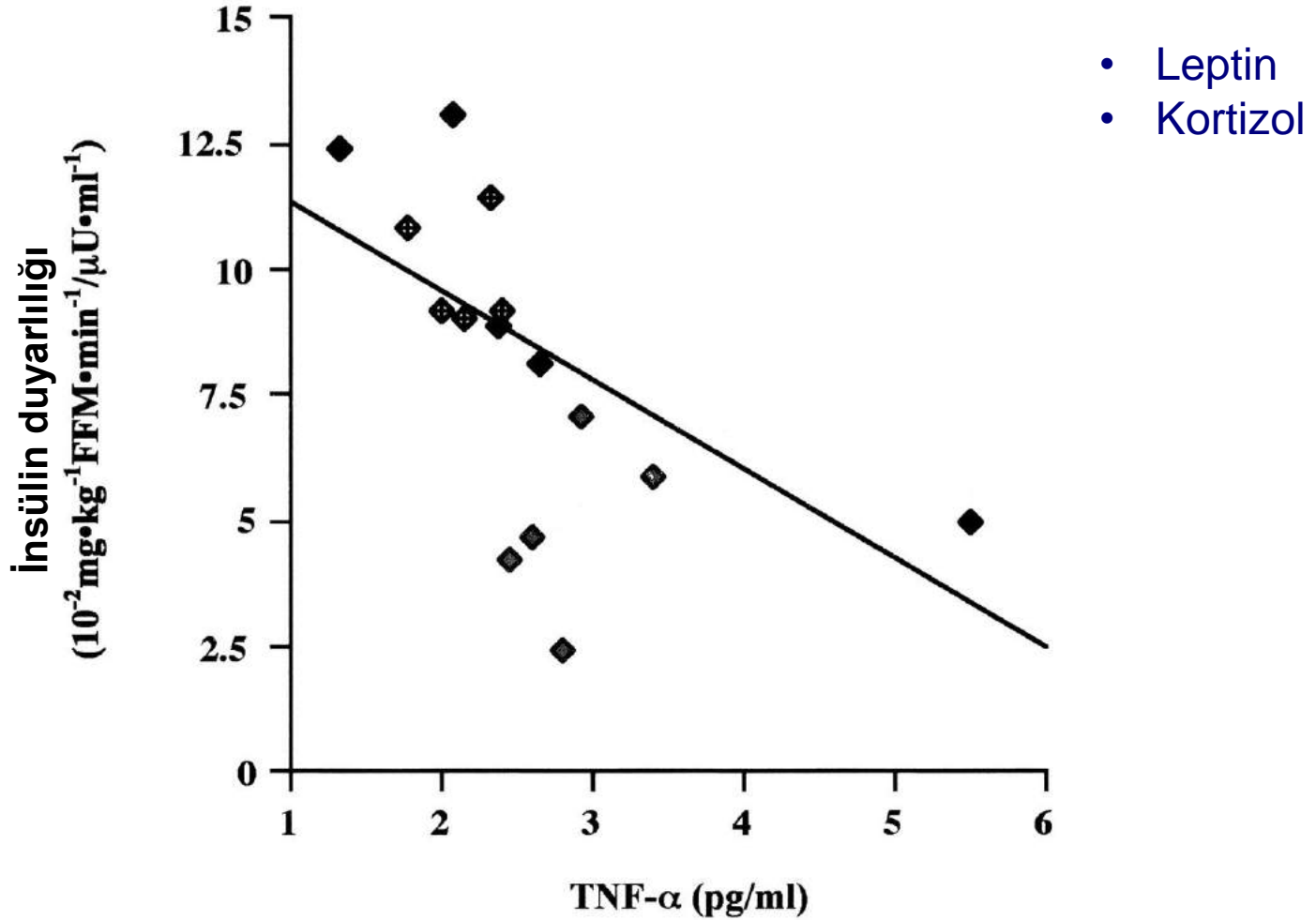
\*Pregravid ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.02$   
†Pregravid ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.0001$



\*Pregravid ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.004$



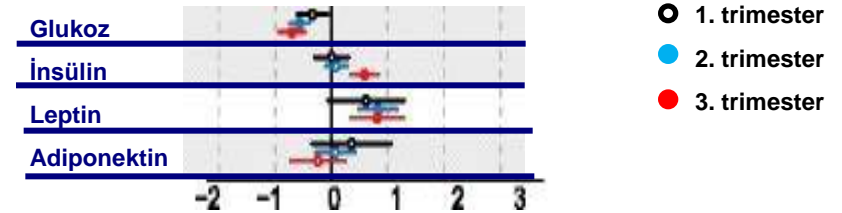
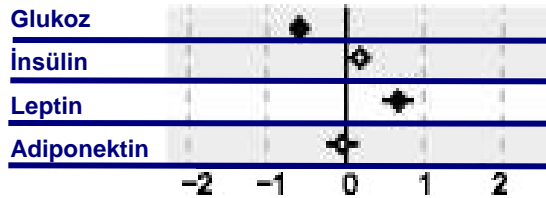
## Sağlıklı gebelikte insülin direnci ile ilişkili faktörler: TNF- $\alpha$



( $r = -0.58$ ,  $p < 0.02$ )

# Gebeliğin metabolik profili: Glisemik parametrelerin ve inflamatuvar belirteçlerin değişimleri

- Finlandiya, toplum bazlı 3 kohort çalışmasının verilerinin değerlendirildiği kesitsel çalışma, 24-49 yaş arası 4260 kadın, 322 gebe



Gebe olan (n:322), olmayan (n:3938)  
●  $p < 0.0008$ , ○  $p \geq 0.0008$

1. trimester(n:48), 2. trimester(n:116), 3. trimester(n:67)

# Sağlıklı gebelikte insülinin önemi

## ■ İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri

- Enerji metabolizması
- Hücre proliferasyonu
- Doku gelişimi
- Doku farklılaşması

için gereklidir

# Sağlıklı gebelikte insülin

- İnsülin duyarlılığı gebelik boyunca azalır. 34-36. gebelik haftalarında gebelik öncesi durumun % 50-60'ı kadardır.
- İnsülin düzeyleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksektir
- Açlık insülin düzeyi %30 daha yüksektir
- Açlık glukoz konsantrasyonları % 10-20 daha düşüktür

# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

- Gebede hem hipoglisemiye, hem hiperglisemiye yatkınlık artmıştır
- Hipoglisemiye yatkınlık
  - Doku glikojen depolarının artması
  - Periferik glukoz kullanımının artması
  - Karaciğerde glukoz yapımının azalması
  - Glukozun fetüs tarafından kullanılması
- Hiperglisemiye yatkınlık
  - İnsülin direncinin artmasıyla öğünlerden sonra glukoz artışı

# Sağlıklı gebelikte insülin

Pankreatik beta hücrelerin hiperplazisi



İnsülin sekresyonunda artış



İnsülin duyarlılığında artış



İlerleyici insülin direnci



Hipoglisemiye  
eğilim



**Lipoliz ve ketoza eğilim**

# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

## ■ Artan lipoliz ve ketoza eğilim

- Annede enerji için tercihen yağların kullanımına
- Mevcut glukoz ve özellikle alanin olmak üzere aminoasitlerin fetüsün kullanımı için saklanması
- Protein katabolizmasını minimize etmeye

katkı sağlar

# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

- Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları, büyüyen fetusa glukoz ve amino asit sağlarken, gebeye yakıt kaynağı olarak serbest yağ asitlerini, ketonları ve gliserolü yönlendirir.



# Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması

- Gebedeki fizyolojik insülin direnci altta yatan çeşitli genetik ve çevresel faktörler nedeniyle aşılımazsa **gestasyonel diyabet** ortaya çıkabilir
- Bu oran tüm gebelerin % 3-7'sidir

# Sonuç olarak

- Gebelik periferik metabolik etkilere direnç görülen hiperinsülinemik bir durumdur
- İnsülin ve ilişkili büyüme faktörleri enerji metabolizması, hücre proliferasyonu, doku gelişimi ve farklılaşması için gereklidir
- Gebelikte görülen metabolik değişiklikler anne ve fetüsün gebelik boyunca ihtiyaçlarını karşılamaya yöneliktir



**Teşekkür Ederim**