

Emrah TÜMER<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Diyabet hastalığı yaklaşık iki bin yıldır bilinen ve hiperglisemi ile karakterize bir sağlık sorunudur. İlk kez 1935 yılında tip I ve tip II olmak üzere iki farklı diyabet hastalığı tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>. Tip I diyabet  $\beta$  hücrelerinin harabiyeti ile seyreden otoimmün bir hastalık olarak tanımlanırken, tip II diyabet ise hareketsiz yaşam tarzı, obezite, yaşlanma ve stres gibi çevresel faktörlerin kalıtımla etkileşimi sonucunda ortaya çıkan bir hastalık tablosudur<sup>(2)</sup>.

Diyabet dünya genelinde yaklaşık olarak 400 milyon insanı etkileyen bir metabolik hastalıktır. Uluslararası diyabet federasyonunun verilerine göre 2019 yılında ülkemiz %11,1 prevalans ile Avrupa ülkeleri arasında en yüksek orana sahip bulunmaktadır<sup>(3)</sup>. Federasyonun 2045 yılı için yaptığı projeksiyona göre yaklaşık 10 milyon diyabet hastası ile tüm dünyada en çok diyabet hastasına sahip 10. ülke konumuna geçeceği tahmin edilmektedir. Tip II diyabet hastalığının bu artışı yalnızca ülkemizi değil tüm dünyayı tehdit etmektedir.

Beslenme gibi çevresel faktörler diyabetin ortaya çıkmasında çok önemli rol oynamaktadır. Aşırı kilo, azalmış fiziksel aktivite ve yaşlanma tip II diyabet gelişimine zemin hazırlarken, bu risk faktörlerine sahip insanlarda her zaman diyabet görülmebilmektedir. Tip I diyabetin aksine tip II diyabette çevresel faktörler genetik arka planla etkileşim içerisindedir. Yapılan genom çapındaki ilişkilendirme analizlerinde bazı bireyler arasındaki diyabet görülme ihtimalini belirleyen genetik farklılıklar ortaya çıkarılmıştır<sup>(4)</sup>.

Tip II diyabetin salgın derecesindeki bu artışı yalnızca genetik faktörler ile açıklamak mümkün değildir, çevresel faktörlerinden bunda rolü olduğu düşünülmektedir<sup>(5)</sup>. Çünkü, bu büyüklükteki bir popülasyonun genetiğinin bu kadar kısa bir sürede değişime uğramış olması mümkün gözükmemektedir. Yapılan detaylı

<sup>1</sup> MD PhD, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.B.D., emrah.tumer@ksbu.edu.tr

sayısını azalttığı ve hiperglisemi ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir <sup>(54)</sup>. miR-375 dolaylı olarak insülin sinyal yolağının anahtar proteini, protein kinaz-1 (PDK1) üzerinden etki göstererek de insülin salınımı düzenlemektedir <sup>(55)</sup>. Bu çalışmalar göstermiştir ki miRNAlar pankreasın hücrelerinin farklılaşmasında özellikle  $\beta$  hücrelerinin gelişiminde önemli bir role sahiptirler. Bu özellikleri pankreas sipe-sifik miRNA ları diyabet hastalığının patogenezinde insülin salınımı üzerinden etki göstermeleri açısından önemli bir noktaya koymaktadır.

## SONUÇ

Epigenetik modifikasyonlar normal ve sağlıklı gelişimi etkileyen önemli gen kontrol basamaklarıdır. Modern tıp bu çevresel faktörlerin fenotip üzerindeki etkileri henüz anlamaya başlamaktadır. Anlaşılmaya çalışılan bu etkilerin en önemli sonuçlarından birisi de diyabettir. Günümüzde diyabetin global bir epidemik hastalık haline gelmesinin en büyük sebeplerinden biri de yukarıda tartışılan çevresel faktörlerin epigenetik aracılığıyla etkileridir. Bu nedenle de yeni çalışmalar yaşam stilini oluşturan elementlerin, diyabetin patofizyolojisi üzerine etkilerini ortaya çıkarmak için yoğunlaşmaktadır.

Epigenetik ve epigenetiğin diyabet başta olmak üzere diğer hastalıklarla olan bağlantılarını inceleyen çalışmalar görece olarak yenidir ve üzerinde daha fazla odaklanılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kazmi, N.H.S., et al., *Correlation between glycosylated haemoglobin levels and random blood glucose*. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 2013. 25(1-2): p. 86-88.
2. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 2014. 37(Supplement 1): p. S81-S90.
3. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. Diabetes research and clinical practice, 2019. 157: p. 107843.
4. O'Rahilly, S., I. Barroso, and N.J. Wareham, *Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning?* Science, 2005. 307(5708): p. 370-373.
5. Wu, Y., et al., *Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention*. International journal of medical sciences, 2014. 11(11): p. 1185.
6. Estampador, A.C. and P.W. Franks, *Precision medicine in obesity and type 2 diabetes: the relevance of early-life exposures*. Clinical chemistry, 2018. 64(1): p. 130-141.
7. Ling, C. and T. Rönn, *Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes*. Cell metabolism, 2019.
8. Loh, M., et al., *Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights*. Molecular Metabolism, 2019. 27: p. S33-S41.
9. Cheng, Z., L. Zheng, and F.A. Almeida, *Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond*. The Journal of nutritional biochemistry, 2018. 54: p. 1-10.

10. Waddington, C.H., *Canalization of development and the inheritance of acquired characters*. Nature, 1942. **150**(3811): p. 563-565.
11. Bird, A., *The essentials of DNA methylation*. Cell, 1992. **70**(1): p. 5-8.
12. Brusch, H., *Histones and other nuclear proteins*. 2012: Elsevier.
13. Iwasaki, W., et al., *Contribution of histone N-terminal tails to the structure and stability of nucleosomes*. FEBS open bio, 2013. **3**(1): p. 363-369.
14. Hassig, C.A. and S.L. Schreiber, *Nuclear histone acetylases and deacetylases and transcriptional regulation: HATs off to HDACs*. Current opinion in chemical biology, 1997. **1**(3): p. 300-308.
15. Bartel, D.P., *MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function*. cell, 2004. **116**(2): p. 281-297.
16. Piletič, K. and T. Kunej, *MicroRNA epigenetic signatures in human disease*. Archives of toxicology, 2016. **90**(10): p. 2405-2419.
17. Ling, C. and L. Groop, *Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes*. Diabetes, 2009. **58**(12): p. 2718-2725.
18. Quilichini, E. and C. Haumaitre, *Implication of epigenetics in pancreas development and disease*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **29**(6): p. 883-898.
19. Ritov, V.B., et al., *Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes*. Diabetes, 2005. **54**(1): p. 8-14.
20. Bua, E., et al., *Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers*. The American Journal of Human Genetics, 2006. **79**(3): p. 469-480.
21. Ling, C., et al., *Genetic and epigenetic factors are associated with expression of respiratory chain component NDUF6 in human skeletal muscle*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(11): p. 3427-3435.
22. Einstein, F., et al., *Cytosine methylation dysregulation in neonates following intrauterine growth restriction*. PloS one, 2010. **5**(1).
23. Whincup, P.H., et al., *Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review*. Jama, 2008. **300**(24): p. 2886-2897.
24. Roseboom, T.J., et al., *Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview*. Twin Research and Human Genetics, 2001. **4**(5): p. 293-298.
25. Roseboom, T.J., et al., *Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine*. The American journal of clinical nutrition, 2000. **72**(5): p. 1101-1106.
26. Stein, A.D., et al., *Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine*. European journal of epidemiology, 2006. **21**(10): p. 759-765.
27. Roseboom, T.J., et al., *Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45*. Heart, 2000. **84**(6): p. 595-598.
28. Hales, C.N. and D.J. Barker, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia, 1992. **35**(7): p. 595-601.
29. Hales, C.N. and D.J. Barker, *The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes*. British medical bulletin, 2001. **60**(1): p. 5-20.
30. Thorn, S.R., et al. *The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2011. © Thieme Medical Publishers.
31. Stöger, R., *The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes?* Bioessays, 2008. **30**(2): p. 156-166.
32. Eriksson, J.G., et al., *Childhood growth and hypertension in later life*. Hypertension, 2007. **49**(6): p. 1415-1421.

33. Stanner, S.A., et al., *Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study.* *Bmj*, 1997. **315**(7119): p. 1342-1348.
34. Chakrabarti, S.K., J.C. James, and R.G. Mirmira, *Quantitative assessment of gene targeting in vitro and in vivo by the pancreatic transcription factor, Pdx1 importance of chromatin structure in directing promoter binding.* *Journal of Biological Chemistry*, 2002. **277**(15): p. 13286-13293.
35. Park, J.H., et al., *Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1.* *The Journal of clinical investigation*, 2008. **118**(6): p. 2316-2324.
36. Ahlgren, U., et al.,  *$\beta$ -Cell-specific inactivation of the mouse *Ipf1/Pdx1* gene results in loss of the  $\beta$ -cell phenotype and maturity onset diabetes.* *Genes & development*, 1998. **12**(12): p. 1763-1768.
37. Dabelea, D., et al., *Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships.* *Diabetes*, 2000. **49**(12): p. 2208-2211.
38. Kelstrup, L., et al., *Gene expression and DNA methylation of PPARGC1A in muscle and adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy.* *Diabetes*, 2016. **65**(10): p. 2900-2910.
39. Chen, L., T. Zhang, and B.G. Nyomba, *Insulin resistance of gluconeogenic pathways in neonatal rats after prenatal ethanol exposure.* *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2004. **286**(3): p. R554-R559.
40. Vaiserman, A., *Early-life exposure to substance abuse and risk of type 2 diabetes in adulthood.* *Current diabetes reports*, 2015. **15**(8): p. 48.
41. Yao, X.-H., L. Chen, and B.G. Nyomba, *Adult rats prenatally exposed to ethanol have increased gluconeogenesis and impaired insulin response of hepatic gluconeogenic genes.* *Journal of Applied Physiology*, 2006. **100**(2): p. 642-648.
42. Santos, J.M., S. Tewari, and S.A. Benite-Ribeiro, *The effect of exercise on epigenetic modifications of PGC1: The impact on type 2 diabetes.* *Medical hypotheses*, 2014. **82**(6): p. 748-753.
43. Ling, C., et al., *Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion.* *Diabetologia*, 2008. **51**(4): p. 615-622.
44. Somm, E., et al., *Prenatal nicotine exposure alters early pancreatic islet and adipose tissue development with consequences on the control of body weight and glucose metabolism later in life.* *Endocrinology*, 2008. **149**(12): p. 6289-6299.
45. Liu, L., et al., *Prenatal nicotine exposure induced a hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in intrauterine growth retardation offspring rats.* *Toxicology letters*, 2012. **214**(3): p. 307-313.
46. Li, D., J. Ferber, and R. Odouli, *Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring: a prospective cohort study.* *International Journal of Obesity*, 2015. **39**(4): p. 658-664.
47. Pei, L.-g., et al., *Prenatal caffeine exposure induced high susceptibility to metabolic syndrome in adult female offspring rats and its underlying mechanisms.* *Reproductive Toxicology*, 2017. **71**: p. 150-158.
48. Krishnan, A.V., et al., *Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving.* *Endocrinology*, 1993. **132**(6): p. 2279-2286.
49. Stel, J. and J. Legler, *The role of epigenetics in the latent effects of early life exposure to obesogenic endocrine disrupting chemicals.* *Endocrinology*, 2015. **156**(10): p. 3466-3472.
50. Susiarjo, M., et al., *Bisphenol a exposure disrupts genomic imprinting in the mouse.* *PLoS genetics*, 2013. **9**(4).
51. Lin, Y., et al., *Developmental exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat.* *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2011. **301**(3): p. E527-E538.

52. Raychaudhuri, N., et al., *Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(20): p. 13611-13626.
53. Dumortier, O. and E. Van Obberghen, *MicroRNAs in pancreas development*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2012. **14**: p. 22-28.
54. Poy, M.N., et al., *miR-375 maintains normal pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell mass*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(14): p. 5813-5818.
55. El Ouaamari, A., et al., *miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic  $\beta$ -cells*. Diabetes, 2008. **57**(10): p. 2708-2717.