

Diabetes Mellitus ve Epigenetik Mekanizmalar

Diabetes Mellitus and Epigenetic Mechanisms

Bekir Engin Eser¹, Ümit Can Yazgan², Serdar Abidin Gürses³, Mehmet Aydın²

ÖZET

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin reseptör direnci kaynaklı ve hiperglisemi ile karakterize önemli bir metabolik bozukluktur. Dünya çapında görülme sıklığı giderek artmakta olan DM, sebep olduğu komplikasyonlar ile yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bunun yanında yüksek tedavi maliyetleriyle ülkelere ciddi ekonomik yükler getirmektedir. Epigenetik, geri dönüşümlü çeşitli modifikasyonlar sayesinde DNA dizisi değişmeden gen ifadesinin değişikliğe uğramasını ifade eder. Çevresel faktörlerden kolaylıkla etkilenebilen bu epigenetik modifikasyonlardaki anormal değişimler başta kanser ve nörodejeneratif bozukluklar olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu derlemede, epigenetik modifikasyonların en önemlilerinden olan DNA ve RNA metilasyonunun DM ve komplikasyonları ile ilişkisi özetlenecektir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Epigenetik, DNA metilasyonu

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is an important disease caused by insulin deficiency or insulin receptor resistance and characterized by hyperglycemia. The prevalence rate of DM is increasing rapidly worldwide and its associated complications affect the quality of life of patients adversely. In addition, high medical costs for its treatment bring significant economic load on countries. Epigenetics is the reversible modifications on the genome, which lead to changes in gene expression without any alteration in the DNA sequence. Epigenetic modifications can easily be affected by environmental factors and abnormalities in these modifications have been linked to many diseases including cancer and neurodegenerative disorders. In this review, we will summarize the relationship of DM and its complications with DNA and RNA methylation, which are among the most important modifications.

Key words: Diabetes Mellitus, Epigenetics, DNA methylation

Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyoloji

Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize, insülin salınımı, etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan metabolik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yaptığı çalışmaya göre Dünya geneli diyabetli nüfus sayısı 382 milyon civarında olup 2035 yılı itibarıyla bu sayının 590 milyonu bulması beklenmektedir [1]. Diyabet dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülme sıklığı gittikçe artan bir hastalıktır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I'e (TURDEP-I)

göre 1997-1998 yıllarında 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP -II 'ye göre diyabet sıklığı oranı %90 artarak %13,7'e yükselmiştir [2]. Epidemik bir hastalık olan DM yüksek maliyet içeren tedavisi nedeniyle ülkelerin ekonomisine zarar vermektedir.

Diabetes Mellitus; Tip 1, Tip 2, gestasyonel diyabet ve özel nedenlere bağlı diyabet olmak üzere dört gruba ayrılır. Diyabetli bireylerin çoğunluğunu Tip 1 ve Tip 2 DM olan hastalar oluşturmaktadır [3]. Tip 1 DM'de pankreasta insülin salgılamakla görevli beta hücrelerin otoimmün yıkımlarından

¹ Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Gaziantep, Türkiye

² Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

³ Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Bekir Engin Eser,

Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Gaziantep, Türkiye
Email: bekir.eser@zirve.edu.tr

kaynaklanan tahribat sonucu insülin eksikliği vardır. Tip 2 DM’de insülin seviyesi normaldir ancak reseptör direncinden dolayı kan glukoz seviyelerini normalize edemez. Fiziksel aktivite azlığı ve obezite gibi çevresel etkenler bu tip diyabetin oluşmasında önemli risk faktörleridir (Tablo 1) [4].

Tablo 1. Tip 2 diabetes mellitus risk faktörleri

Fiziksel aktivite azlığı
Aile öyküsü
Yüksek etnik risk
4 kg’ın üzerinde bebek doğurmak
Hiperlipidemi
Hipertansiyon
HbA1c > %5,7
Polikistik over sendromu
Kardiyovasküler hastalık öyküsü

Diabetes Mellitusta eşlik eden hiperglisemi sonucu başta kardiyovasküler problemler olmak üzere retinopati, nefropati ve nöropati gibi sistemleri hedef alan komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır [5]. İlerleyici bir hastalık olan DM sebep olduğu bu komplikasyonlar ile hastalarda yaşam kalitesini önemli oranda bozmakta, görme kaybına, böbrek yetmezliğine, travma dışı amputasyona ve hatta ölümlere neden olmaktadır [6].

Epigenetik Mekanizmalar

Genetik kod olarak da isimlendirilen DNA, canlı sistemlerin gen ifadesi şeklinde ortaya çıkan metabolik özelliklerini taşımakta ve bu özelliklerin kalıtsal olarak yeni nesillere aktarılmasını sağlamaktadır. Canlı vücudunun düzenli olarak çalışması, DNA’nın kararlı bir şekilde muhafaza edilmesine ve gen ifadesinin doğal olmayan yollardan değişikliğe uğramamasına bağlıdır. Bu değişiklikler, kimyasal veya metabolik sebepli mutasyonlar ve modifikasyonlara sebep olarak sitotoksik ve kanserojen etkilere yol açmaktadır [7]. Bunun yanında genetik kod üzerindeki bazı modifikasyonlar doğal metabolik süreçlerin sonucunda meydana gelir ve canlı metabolizmalarının sağlıklı bir şekilde işlemesi için gereklidir. Bu doğal modifikasyonlar ve bunların kontrolü sayesinde hücre cinsi, hücre statüsü ve gelişim safhası gibi etkilere bağlı olarak DNA’nın hangi bölgelerindeki kodun gen ifadesiyle (trans-

kripsiyon ve translasyon) proteinlere dönüştürüleceği belirlenir [7,8].

Genomdaki doğal olan ve olmayan modifikasyonlar yoluyla gen ifadesindeki değişiklikler son yıllarda epigenetik olarak isimlendirilen disiplin altında incelenmektedir [7]. Diğer bir ifadeyle epigenetik, çeşitli faktörlerin etkisiyle farklı genetik varyasyonların oluşmasıdır. Bu “epigenetik modifikasyonlar” aynı zamanda kalıtsal özellik taşımakta ve hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere de aktarılabilir. Bu modifikasyonlar arasında en yaygın olarak bilineni metillenmedir. DNA, RNA ve histon proteinlerine metiltransferaz olarak adlandırılan enzimler tarafından metil grubu (-CH₃) takılmakta ve bu modifikasyon başta gen ifadesinin düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve embriyogenez gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır [8-11].

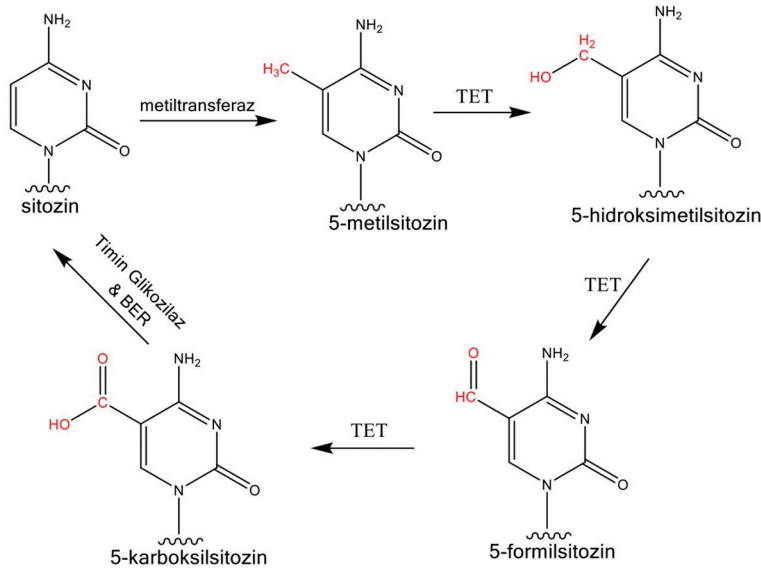
DNA Metilasyonu

Metillenmenin en önemli ve üzerinde en çok çalışılmış türü DNA üzerindeki bazı bölgelerde sitozin bazının metillenerek 5-metilsitozine dönüşümüdür [12]. Beşinci baz olarak da isimlendirilen 5-metilsitozin (5-mC) modifikasyonu genelde CpG adacıkları olarak da isimlendirilen ve 5’-sitozin-fosfat-guanozin-3’ dinükleotidlerinin sıklıkla bulunduğu 500-2000 baz çifti uzunluğundaki DNA bölgelerinde yer alır. Gen promotör bölgelerinin önemli bir kısmı bu CpG adacıklarını içerir. DNA metilasyonu CpG adacıkları haricinde genomun diğer bölgelerinde de bulunabilir. DNA üzerindeki bu bölgelere metil grubu takılması DNA metil transferazlar (DNMT) ismi verilen ve DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b olmak üzere 3 izoformdan oluşan enzimler tarafından gerçekleştirilir. DNMT1 mitotik hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere metilasyon profilini kopyalarken, DNMT3a ve 3b ise de novo metilaz enzimleri olarak işlev görür [12].

Metilasyon sonucu oluşan epigenetik işaretler kalıcı olmayıp geri dönüşümlüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar DNA, RNA ve histon proteinleri üzerinde demetilasyon gerçekleştiren enzimleri ortaya çıkarmıştır [8,13]. DNA metillenmesinin geri dönüşümü yani 5-mC’nin tekrar sitozine geri dönüştürülmesi DNA demetilasyonu olarak ifade edilir. DNA demetilasyonu, pasif ve aktif olmak üzere iki yoldan gerçekleşmektedir [9]. Pasif mekanizma,

DNMT enzimlerinin aktivitesindeki azalma ile birlikte gerçekleşen ardışık DNA replikasyonlarıyla metillenmiş DNA'nın seyrelmesidir. Aktif yol ise enzimler yoluyla direk olarak 5-mC üzerinde gerçekleşen reaksiyonları ve metil grubunun uzaklaştırılmasını içerir. TET ismi verilen ve 3 izoformdan oluşan enzim ailesi (TET 1-3) metillenmiş DNA'yı enzimatik olarak tekrar eski haline çevirmektedir [14,15]. TET enzimleri, metillenmiş DNA'yı sırasıyla 5-hidroksimetilsitozin (5-hmC), 5-formilsitozin ve 5-karboksitsitozin ara ürünlerine oksitler (Şekil 1). Oluşan son oksitlenmiş ürün olan 5-karboksitsitozin ise timidin glikozilaz enzimi ve "base excision repair" (BER) DNA tamir sistemi aracılı-

ğıyla normal sitozine geri çevrilir [13]. Son yapılan çalışmalar bu ara ürünlerin de tek başlarına ayrı birer epigenetik işaret olarak işlev görebileceklerini göstermektedir [13,15]. TET proteinlerinin keşfi sadece DNA metillenmesinin aktif olarak kontrolüne ışık tutmamış, aynı zamanda metillenmiş DNA'ya ek olarak başka epigenetik işaretlerin varlığını da ortaya koymuştur. Bütün hücrelerde bulunmasına rağmen belirli hücreler metilasyon-demetilasyon döngüsünden daha çok etkilenmektedir. Örneğin Purkinje ve embriyonik kök hücrelerde diğer dokulara göre daha yüksek oranda 5-hmC ve 5-formilsitozin tespit edilmiştir [16].



Şekil 1. DNA metilasyonu ve demetilasyonu sırasında oluşan türler ve işlev gören enzimler.

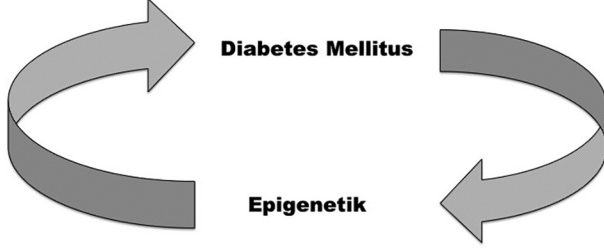
DNMT ve TET enzimleri metillenmiş DNA seviyesinin kontrolünde başrol oyuncularındır. DNA metilasyonu genelde gen susturulmasını sağlayarak belirli proteinlerin ifadesini azaltırken demetilasyon ise tersi etkiye sebep olmakta ve suskun genleri aktifleştirmektedir. Bu şekilde DNA metillenmesi ve dolayısıyla da gen ifadesi vücut tarafından aktif olarak kontrol edilmektedir. Böylelikle statik bir yapıda olan genom, DNA dizisi üzerinde değişiklik olmadan gelecek nesillere aktarılabilen geri dönüşümlü dinamik bir yapı kazanmaktadır.

DNA metilasyon seviyesindeki patolojik değişimler değişik kanser türleri ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir [17-19]. Özellikle tümör basılayıcı genlerde meydana gelen aşırı metillenme

(hipermetilasyon) bu genlerin kodladığı proteinlerin ifadesini normal seviyelerin altına düşürür. Buna karşın proto-onkogen ve onkogenlerde meydana gelen yetersiz metillenme (hipometilasyon) ilgili proteinlerin ifadesini normalin üstüne çıkarır. Bu iki durum da kanser oluşumunu tetiklemektedir. Genel olarak birçok kanserde görülen temel epigenetik değişiklik, global seviyede DNA hipometilasyonu ve gen-spesifik düzeyde ise DNA hipermetilasyondur.

Ayrıca DNA metilasyonunun yeni keşfedilmiş epigenetik işaretleri olan 5-hmC, 5-formilsitozin ve 5-karboksitsitozin türlerinin seviyelerindeki global ve gen spesifik değişimlerin de aynen metilasyon seviyelerinde olduğu gibi hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [20]. Hematolojik malignansi-

ler başta olmak üzere glioma, kolon kanseri, meme kanseri ve melanoma gibi kanser türlerinde 5-hmC seviyelerinde azalmalar tespit edilmiştir. Özellikle myeloid malignansilerde en çok mutasyona uğradığı tespit edilen genlerden birisi TET2 genidir [21].



RNA Metilasyonu

Son yıllarda yapılan çalışmalarda DNA'daki bu işaretlerin yanında özellikle RNA'ların da adenin üzerindeki 6. karbondaki metillenmesinin, gen ifadesi gibi fizyolojik olayları etkileyen önemli bir epigenetik modifikasyon olduğu gösterilmiştir [22]. mRNA ve kodlama yapmayan uzun RNA'lardaki (long non-coding) en sık görülen modifikasyon olan N6-methyl adozin (m6A) modifikasyonu [10], maya ve bitkilerden insanlara kadar birçok ökaryotta ve aynı zamanda bazı virüs RNA'larında da bulunmaktadır [23]. Yapılan çalışmalar m6A modifikasyonunun RNA üzerinde rastgele dağılmış olmayıp özellikle durdurucu (stop) kodonların yakınında ve kodlama yapan sekanslar üzerinde yoğunlaştığını göstermiştir [23]. Bu modifikasyon DNA metilasyonundaki DNMT'lere benzer şekilde belirli proteinler tarafından mRNA üzerine takılmaktadır. Bu modifikasyonlar belirli bir kısım proteinler tarafından algılanarak çeşitli fizyolojik etkilere dönüştürülmektedir [24]. m6A modifikasyonunun mRNA'ları uç birleştirme (splicing), taşınma, kararlılık ve bağışıklık toleransı açısından etkilediği düşünülmektedir [23,25]. Bu sayede mRNA'ların yıkımı, dolayısıyla protein ifadesi düzenlenmektedir [8].

DM ve Epigenetik

Diabetes Mellitus, genetik faktörlerin yanında çevresel etkilerle de ilişkilendirilen bir hastalıktır [26-28]. Yaşam stili, beslenme davranışları gibi çevresel faktörler ile DM oluşumu arasındaki bağlantıyı sağlayan mekanizmanın epigenetik modifikasyonlar üzerinden olduğu gösterilmiştir [29-32]. DM, epigenetik faktörlerin etkilediği bir hastalık olmakla birlikte kendisi de gelecek nesilleri etkileyen önem-

li bir epigenetik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ebeveynleri DM olan yavrularda anne karnında başlayan süreçten itibaren başta DM olmak üzere glukoz tolerans bozukluğu, obezite gibi birçok metabolik bozukluğun görülme riski artmaktadır [30,33-37].

Diabetes Mellitus ile epigenetik, özellikle de DNA metilasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı son yıllarda giderek artmaktadır. DNA metilasyonunda oluşan anormalliklerin zamanla birikerek dışarıdan gelen uyarıcılara (değişen glukoz seviyeleri) karşı gen cevabını azalttığı ve bu yoldan Tip 2 DM oluşumuna katkı yapabileceği öne sürülmüştür [38]. Yapılan bir çalışmada, Tip 1 DM olan monozigot ikiz bireylerin lenfosit hücrelerinde genom çapında DNA metilasyon profili analizi yapılmıştır. Buna göre; Tip 1 DM olan ikiz ile sağlıklı olan kardeşi arasında 88 CpG bölgesinde anlamlı metilasyon değişiklikleri tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin belirgin olarak gözlemlendiği genlerin daha çok bağışıklık cevabı yollarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [39]. Tip 2 DM'nin epigenetik boyutu hakkındaki diğer bir çalışmada ise Tip 2 DM hastalarının pankreatik adacıklarındaki DNA metilasyon profili ayrıntılı olarak çıkarılıp sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda 256 genle ilişkili 276 CpG dinükleotid bölgesinde farklılıklar bulunmuş ve promotör bölgelerinde farklı şekillerde metillenmiş 8 genin DM patofizyolojisi ile ilişkili olduğu teyit edilmiştir [32]. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, pankreas gelişimi ile glukoz-bağımlı insülin gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan "pankreatik ve duodenal homeobox 1" (PDX-1) transkripsiyon faktörünü kodlayan PDX-1 geninin Tip 2 DM olan ve sağlıklı bireylerdeki metilasyon profili ve mRNA düzeyleri incelenmiştir [31]. Bu çalışmada Tip 2 DM olan 9 hasta ile 55 sağlıklı donörün pankreas adacıkları karşılaştırılmıştır. Hastalıklı bireylerin PDX-1 genindeki promotör ve hızlandırıcı bölgelerindeki CpG dinükleotidlerinde sağlıklı bireylere göre DNA metilasyonunda önemli artış gözlenmiştir. Bu artışın PDX-1 mRNA seviyesinin azalması ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, hücre kültürü içerisinde hiperglisemiye maruz bırakılan klonal sıçan beta hücrelerinde PDX-1 promotör bölgesinde DNA metilasyon artışı ve PDX-1 protein ifadesinde azalma gösterilmiştir. Bu durumun Tip 2 DM

hastalarında insülin ifadesi ve salınımında görülen azalmaya katkı yapan önemli faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür [31].

DNA metilasyon kontrolünün yapıldığı en önemli evrelerden biri embriyonun gelişme dönemidir. Bu dönemde gerçekleşen genom çapındaki DNA metilasyon değişiklikleri “epigenetik yeniden programlama” (epigenetic reprogramming) olarak isimlendirilir. Bu programlama anne ve babadan gelen epigenetik profilin tamamen silinerek yeniden modellenmesidir ve hücrelerin farklılaşma ile kendini yenileme özelliklerinde değişikliğe yol açar [40]. Epigenetik programlamanın en hassas ve dış etkilere en açık olduğu dönem germ hücresi gelişiminin ve erken embriyonik gelişmenin olduğu evrelerdir [29]. Bu dönemde maruz kalınan maternal stres, sigara, beslenme yetersizliği, obezite gibi olumsuz çevresel etmenler DNA metilasyonunda bozukluklara yol açabilmekte, bu durum da yetişkin dönemde hastalık risk faktörlerinin artışına ve uzun dönemde sağlık problemlerine neden olmaktadır [30]. Ebeveynlerin maruz kaldıkları bu olumsuz faktörlerin doğan yavrularda Tip 2 DM ve obezite de dahil olmak üzere birçok hastalığın riskini artırdığı uzun süredir bilinmektedir [27,28,41-44]. Örneğin, hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada anne koyunlar gebelik oluşumunun 8 hafta öncesi ve 6 gün sonrasına kadar B12 vitamini, folat ve metiyonin açısından fakir bir diyet ile beslenmiş ve maternal beslenmedeki bu etkinin yavrulara yansımaya bakılmıştır. B12 vitamini, folat ve metiyoninin vücutta önemli metil donörleri olması noktasından hareketle araştırmacılar DNA metilasyonunda farklılıklar görmeyi beklemişlerdir. Fetal karaciğerden elde edilen örneklerde incelenen 1400 CpG gen bölgesinin büyük kısmında kontrollere nazaran hipometilasyon gözlenirken az bir kısmında ise hipermetilasyon görülmüştür. Bu epigenetik değişikliklerle ilişkili olarak gebelik ve doğum ağırlığında bir farklılık olmamakla beraber erişkin koyunlarda adipozite artışı, bağışıklık cevabında farklılıklar, insülin direnci oluşması ve kan basıncında artış tespit edilmiştir [45]. Diğer bir çalışmada ise genetik olarak aynı olan fareler 3 gruba ayrılarak standart, yüksek ve düşük yağ oranında diyetler uygulanmıştır. Beklendiği gibi yüksek yağ oranıyla beslenen farelerde obezite ve Tip 2 DM belirtileri görülmüştür. Bu farelerden elde edilen sperm ve yumurtalara in

vitro dölleme (IVF) yöntemi uygulanmış ve oluşan embriyolar sağlıklı taşıyıcı anne farelere implante edilmiştir. Elde edilen yavrular erişkin dönemde yüksek yağ içeren diyetle beslendikleri zaman obez ebeveynlere sahip farelerin kilo alma ve glukoz intoleransı geliştirmeye daha yatkın oldukları gözlenmiştir. Ayrıca bu yatkınlığın derecesinin cinsiyete ve paternal kökene bağlılık gösterdiği de saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar epigenetik bilginin gametler aracılığıyla yavrulara aktarıldığını açıkça göstermektedir [46]. Ng ve arkadaşları tarafından yürütülen diğer bir çalışmada ise yüksek yağ diyetine maruz bırakılan baba sıçanların dişi yavrularının pankreas beta-hücrelerinde DNA hipometilasyonu neticesi görülen gen ifade değişiklikleri tespit edilmiştir. Bu değişiklikler sonucu insülin salgısı ve glukoz toleransında erken dönemde bozulmalar gözlenmiştir [47]. Özetle, yavrularda meydana gelen paternal kaynaklı epigenetik değişimler bu yavrularda beslenme alışkanlığı, insülin salgısı ve insülinin etki derecesi gibi DM oluşumuna sebep olan faktörleri tetiklemektedir [30].

RNA üzerindeki m6A modifikasyonu da kan şekeri seviyesi ve obezite gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. m6A modifikasyonu seviyesinin açlık kan şekeri ile negatif korelasyon gösterdiği ve m6A'nın sıçan adipositlerinde glukoz oksidasyonunu kuvvetli bir şekilde uyardığı uzun zamandır bilinmektedir [48]. m6A modifikasyonunu geriye dönüştüren FTO (fat mass and obesity associated) adlı demetilaz enzimindeki bozuklukların obezite, metabolik bozukluklar ve kanserle ilişkisi de özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [25]. Shen ve arkadaşları, Tip 2 DM hastalarının kanlarından izole edilen RNA'lardaki m6A modifikasyonu seviyesinin sağlıklı kontroller göre azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada m6A seviyesindeki azalmanın glukoz birikmesi ve glukoz metabolizmasında bozukluğa sebebiyet verebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bu azalmanın obezite ile de ilişkilendirilen FTO proteininin ifadesindeki artıştan kaynaklandığı saptanmıştır [22]. Bu sonuçlar m6A seviyesi ölçümlerinin Tip 2 DM'nin erken teşhisinde potansiyel bir biyomarkır olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak yapılan bu çalışmalar m6A'daki azalmanın mı DM'nin nedeni olduğu yoksa DM'nin mi m6A'daki azalmaya sebep olduğunu henüz aydınlatılmış değildir.

Yukarıda özetlenen çalışmalar hem DNA hem de RNA üzerindeki modifikasyonların profilinin DM ile yakından ilişkili olduğunu ve bu epigenetik modifikasyonların özellikle glukoz metabolizması ile ilişkili önemli genleri etkilediğini göstermektedir. Epigenetik modifikasyonların hücre bölünmesi yoluyla yavru hücrelere aktarıldığı (mitotik kalıtım) ve nesiller arası geçiş yapabildiği düşünüldüğünde (mayotik kalıtım) DM ile ilişkili komplikasyonların süreklilik kazanması ve yeni nesillere aktarılması ihtimal dahilindedir.

Epigenetik Bir Faktör Olarak DM ve Metabolik Hafıza

Diabetes Mellitus ve yol açtığı komplikasyonlarla ilişkilendirilen önemli kavramlardan birisi olan metabolik hafıza, hücresel düzeyde metabolik durumların ve çevresel faktörlerin kaydedilmesidir. Hayvan modelleri üzerinde ve klinik olarak yapılan birçok çalışma, hiperglisemi sonucu oluşan bazı diyabetik komplikasyonların kan glukoz seviyesi normale dönse bile (normoglisemi) diyabetik metabolik hafızaya bağlı olarak devam ettiğini göstermektedir [49].

Diyabetik metabolik hafızanın oluşmasının DNA metilasyon mekanizması ile olduğu düşünülmektedir. Hipergliseminin indüklediği anormal DNA metilasyonunun DM kaynaklı komplikasyonlar ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalar buna en büyük kanıtı teşkil etmektedir [50,51]. Ayrıca DM ile ilişkili komplikasyonların gelecek nesillere aktarılmasının da epigenetik mekanizma üzerinden gerçekleştiği iddia edilmektedir [29]. Bu durum DM'nin epigenetik faktörlerden etkilenen bir hastalık olmasının yanı sıra aslında kendisinin de bir epigenetik faktör olarak gelecek nesilleri etkileyen bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

2012 yılında yayınlanan bir çalışmada, streptozotosin verilerek hiperglisemi modeli oluşturulan zebra balıklarında genom çapında demetilasyon artışı (hipometilasyon) gözlenmiş ve bunun da anormal gen ifadesine yol açtığı tespit edilmiştir [50]. Bu durumun diyabetin yol açtığı komplikasyonlarla ilişkili olduğu ve DNA metilasyon seviyelerindeki bu değişimin kalıtsal olarak aktarıldığı öne sürülmektedir. Çünkü normoglisemiye döndürülen zebra balıklarında rejenerasyon ve yara iyileşmesi gibi hiperglisemi neticesinde oluşmuş komplikasyon-

ların halen devam ettiği ve bu komplikasyonların rejenerasyon sonrası yeni oluşan hücrelere de aktarıldığı gözlenmiştir [50]. Bunların yanında DNA üzerindeki modifikasyonları kontrol eden DNMT ve TET enzimlerinin aktivitelerindeki değişim epigenetik profildeki değişimlerin sebebini anlama açısından önemlidir. Dhliwayo ve arkadaşları hiperglisemi oluşturulan zebra balıklarında TET enzimlerinin hem ifadesinin hem de aktivitelerinin arttığını dolayısıyla da TET'in metabolik ürünleri olan 5-hmC ve 5-formilsitozin seviyelerinde yükselme gözlemlemişlerdir [51]. Bu artış aynı zamanda diyabet komplikasyonları ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar, önceki bir raporda TET1 upregülasyonu için gerekli olduğu gösterilen PARP1 (Poli ADP-riboz polimeraz) enziminin DNA demetilasyonu ile ilişkisine de bakmışlardır. Zebra balığında görülen TET-bağımlı demetilasyon artışının PARP1 enzimi tarafından tetiklendiği ve bu enzim inhibe edildiği zaman bozulmuş metilasyon profilinin tekrar normal seviyelere döndürülebildiği gösterilmiştir [51]. PARP1 ve benzeri şekilde TET üzerinde etki gösteren yolakların hedeflenmesi diyabetin canlıda ve yavru hücrelerde yol açabileceği sürekli komplikasyonları önlemede yeni tedaviler geliştirilmesi konusunda önemli olacaktır. Ancak zebra balığı ve memeli canlılar arasındaki epigenetik mekanizma açısından önemli farklılıklar da olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle benzer çalışmaların memeli hayvan modelleri üzerinde yapılması gerekmektedir [29].

SONUÇ

Diabetes Mellitus, hem epigenetik faktörlerden etkilenen hem de kendisi bir epigenetik faktör olarak gelecek nesilleri etkileyen bir hastalıktır. DM'nin ve sebep olduğu komplikasyonların patofizyolojisinin anlaşılması için DM ile ilişkili epigenetik mekanizmaların iyi bilinmesi gerekmektedir. DM ile epigenetik, özellikle de DNA metilasyonu arasındaki ilişkinin varlığı net bir şekilde gösterilmiştir. Bu noktada sadece tek bir epigenetik parametre değil, birden fazla epigenetik işaret ve ayrıca bu işaretlerin oluşumunda direk ya da dolaylı yoldan görevli enzim sistemleri bir bütün olarak incelenmelidir. DM ve epigenetik değişimler arasındaki sebep-sonuç ilişkisinin ortaya çıkarılması için yapılacak detaylı memeli modelleri ve klinik çalışmalar tıbbi

bi açıdan önem arz etmektedir. Bu sayede, DM'nin epigenetik değişimi tetiklediği durumlarda epigenetik profilin incelenmesi erken teşhis ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için önemli bir yol sunacaktır. Ayrıca epigenetik değişimin DM'ye sebep olduğu durumlarda, epigenetik mekanizmayı etkileyebilen faktörlerin tespiti ile geliştirilecek yeni tedavi yaklaşımları hem tedavi masraflarını ve hem de tedavi süresini azaltacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: B.E.E. TÜBİTAK-BİDEB 2232 burs programı kapsamında desteklenmiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: B.E.E. was supported by TUBİTAK-BİDEB 2232 Scholarship program.

KAYNAKLAR

- International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium 2013. Ulaşılabileceği adres: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
- Satman I, ve TURDEP-II çalışma grubu. TURDEP-II Sonuçları Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği Resmi Web Sayfası 2011; Ulaşılabileceği adres: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf
- Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H. Diabetes mellitus and primary healthcare. *J Clin Exp Invest* 2013;4:562-567.
- Yazgan ÜC, Taşdemir E, Bilgin HM, et al. Comparison of the anti-diabetic effects of resveratrol, gliclazide and losartan in streptozotocin-induced experimental diabetes. *Arch Physiol Biochem* 2015;121:157-161.
- Şahpaz F, Ulutaş KT. Assessment of mean platelet volume in type 2 diabetics receiving insulin or oral antidiabetic agents. *Dicle Med J* 2015;42:399-403.
- Yenigün EC, Okyay GU, Pirpir A, et al. Increased mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Dicle Med J* 2014;41:17-22.
- Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat biotechnol* 2010;28:1057-1068.
- Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C. Gene expression regulation mediated through reversible m(6)A RNA methylation. *Nat Rev Genet* 2014;15:293-306.
- Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell* 2014;156:45-68.
- Liu N, Pan T. RNA epigenetics. *Transl Res* 2015;165:28-35.
- İzmirli M, Tufan T, Alptekin D. DNA metilasyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2012;21:274-282.
- Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 2006;31:89-97.
- Shen L, Song CX, He C, Zhang Y. Mechanism and function of oxidative reversal of DNA and RNA methylation. *Annu Rev Biochem* 2014;83:585-614.
- Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 2009;324:930-935.
- Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature* 2013;502:472-479.
- Piccolo FM, Fisher AG. Getting rid of DNA methylation. *Trends Cell Biol* 2014;24:136-143.
- Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007;128:683-692.
- Akhavan-Niaki H, Samadani AA. DNA methylation and cancer development: molecular mechanism. *Cell Biochem Biophys* 2013;67:501-513.
- Yang M, Park JY. DNA methylation in promoter region as biomarkers in prostate cancer. *Methods Mol Biol* 2012;863:67-109.
- Scourzic L, Mouly E, Bernard OA. TET proteins and the control of cytosine demethylation in cancer. *Genome Med* 2015;7:9.
- Tan L, Shi YG. Tet family proteins and 5-hydroxymethylcytosine in development and disease. *Development* 2012;139:1895-1902.
- Shen F, Huang W, Huang JT, et al. Decreased N(6)-methyladenosine in peripheral blood RNA from diabetic patients is associated with FTO expression rather than ALKBH5. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E148-154.
- Xu C, Liu K, Tempel W, et al. Structures of human ALKBH5 demethylase reveal a unique binding mode for specific single-stranded N6-methyladenosine RNA demethylation. *J Biol Chem* 2014;289:17299-17311.
- Dominissini D. Genomics and Proteomics. Roadmap to the epitranscriptome. *Science* 2014;346:1192.
- Ben-Haim MS, Moshitch-Moshkovitz S, Rechavi G. FTO: linking m6A demethylation to adipogenesis. *Cell Res* 2015;25:3-4.
- Yılmaz A, Akan Z, Yılmaz H. Prevalence of diabetes mellitus and affecting factors of diabetes mellitus in adult age group in Van province. *J Clin Exp Invest* 2011;2:392-399.
- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-353.
- Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999;70:811-816.
- Ding GL, Huang HF. Role for tet in hyperglycemia-induced demethylation: a novel mechanism of diabetic metabolic memory. *Diabetes* 2014;63:2906-2908.
- Ong TP, Ozanne SE. Developmental programming of type 2 diabetes: early nutrition and epigenetic mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:354-360.
- Yang BT, Dayeh TA, Volkov PA, et al. Increased DNA methylation and decreased expression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol Endocrinol* 2012;26:1203-1212.

32. Volkmar M, Dedeurwaerder S, Cunha DA, et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. *EMBO J* 2012;31:1405-1426.
33. Dorner G, Mohnike A. Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie* 1976;68:121-124.
34. Dorner G, Mohnike A, Steindel E. On possible genetic and epigenetic modes of diabetes transmission. *Endokrinologie* 1975;66:225-227.
35. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18:611-617.
36. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, et al. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987;10:76-80.
37. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-2211.
38. Maier S, Olek A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr* 2002;132:2440S-2443S.
39. Stefan M, Zhang W, Concepcion E, et al. DNA methylation profiles in type 1 diabetes twins point to strong epigenetic effects on etiology. *J Autoimmun* 2014;50:33-37.
40. Seisenberger S, Andrews S, Krueger F, et al. The dynamics of genome-wide DNA methylation reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mol Cell* 2012;48:849-862.
41. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, et al. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37:150-154.
42. Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, et al. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Brit Heart J* 1995;73:116-121.
43. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav* 2014;123:236-242.
44. Duque-Guimaraes DE, Ozanne SE. Nutritional programming of insulin resistance: causes and consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:525-535.
45. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19351-19356.
46. Huypens P, Sass S, Wu M, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet* 2016; doi:10.1038/ng.3527.
47. Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010;467:963-966.
48. Souness JE, Stouffer JE, Chagoya de Sanchez V. Effect of N6-methyladenosine on fat-cell glucose metabolism. Evidence for two modes of action. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3961-3971.
49. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:410-415.
50. Olsen AS, Sarras MP, Jr., Leontovich A, Intine RV. Heritable transmission of diabetic metabolic memory in zebrafish correlates with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Diabetes* 2012;61:485-491.
51. Dhliwayo N, Sarras MP, Jr., Luczkowski E, et al. Parp inhibition prevents ten-eleven translocase enzyme activation and hyperglycemia-induced DNA demethylation. *Diabetes* 2014;63:3069-3076.