

Erken Yaşamda Yetersiz Beslenmenin Tip 2 Diyabetes Mellitus Gelişim Riskine Etkisi

Ülger KAÇAR MUTLUTÜRK¹  , Zeynep CAFEROĞLU² , Nihal HATİPOĞLU³ 

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Beslenme ve Diyetetik Birimi, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Kaçar Mutlutürk Ü ve ark. Erken yaşamda yetersiz beslenmenin tip 2 diyabetes mellitus gelişim riskine etkisi. *Turk J Diab Obes* 2021;3: 368-374.

ÖZ

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi olan çok faktörlü bir hastalıktır. Tip 2 diyabetes mellitusun küresel sağlık ve ekonomik yük üzerinde önemli etkileri vardır. Biriken kanıtlar doğrultusunda bu hastalığın dünya genelinde insidansındaki artışı sadece genetik veya yetişkin çevresel koşullardan değil aynı zamanda yaşamın erken dönemlerindeki olumsuz durumlardan etkilenebileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda, hem hayvan deneyleri hem de kıtlık gibi doğal durumlardan elde edilen kanıtlar, erken yaşamda yetersiz besin alımını, yetişkin yaşamındaki T2DM riski ile ilişkilendirmiştir. İntrauterin yetersiz besin alımı ile ortaya çıkan büyüme kısıtlamasının, fetal gelişimi bozabileceği ve böylece fetal yağ dokusu ve pankreatik beta hücre disfonksiyonuna neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bunun sonucunda insülin sekresyon kapasitesinde azalma ve insülin direnci de dâhil olmak üzere, glukoz-insülin metabolizmasında kalıcı adaptif değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler artan bir yağ depolama kabiliyetine yol açabilir, böylece birey daha sonraki yaşamda T2DM gelişimine yatkın hâle gelebilir. Bu ilişkide DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA etkileşimleri gibi epigenetik mekanizmalar temel rol oynamaktadır. Bu derlemede, T2DM patogenezinde gelişimsel epigenetik varyasyonun rolünü gösteren temel mekanizmalar ve araştırma bulguları özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Tip 2 diyabetes mellitus, Yetersiz beslenme, Kıtlık, Epigenetik*

The Impact of Malnutrition in Early Life on the Risk of Development of Type 2 Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease that has a complex interaction of genetic, epigenetic and environmental factors. Type 2 diabetes mellitus has significant effects on global health and economic burden, moreover the increase of its worldwide incidence suggests that this disease may be affected not only by genetic or adult environmental conditions, but also by adverse conditions in early life. In recent years, evidence from both animal experiments and natural experiments such as famine show that insufficient nutrient intake in early life has been associated with the risk of T2DM in adult life. There is evidence that growth restriction caused by intrauterine inadequate nutrient intake may impair fetal development, thus causing fetal adipose tissue and pancreatic beta cell dysfunction. As a result, continuous adaptive changes, including reduced capacity for insulin secretion and insulin resistance; may occur. These changes can lead to an improved ability to store fat, so the individual may be prone to the development of T2DM in later life. In this regard, epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modification and microRNA interactions play a key role. In this review, basic mechanisms and research findings showing the role of developmental epigenetic variation in T2DM pathogenesis are summarized.

Keywords: *Type 2 diabetes mellitus, Malnutrition, Famine, Epigenetic*

ORCID: Ülger Kaçar Mutlutürk / 0000-0002-2964-9650, Zeynep Caferoglu / 0000-0002-7226-5636, Nihal Hatipoglu / 0000-0002-0991-6539

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ülger KAÇAR MUTLUTÜRK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Beslenme ve Diyetetik Birimi, Kayseri, Türkiye

Tel: (352) 207 66 66 / 22378, • E-posta: ulgerkcr@hotmail.com

DOI: 10.25048/tudod.929258

Geliş tarihi / Received : 29.04.2021

Revizyon tarihi / Revision : 20.12.2021

Kabul tarihi / Accepted : 21.12.2021

Giriş

Dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelen Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) sıklığı artmaya devam etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre, dünyada 18-99 yaş arası yetişkinlerde diyabet prevalansının 2017 yılında %8.4'ten (451 milyon yetişkin) 2045'te %9.9'a (693 milyon yetişkin) artması tahmin edilmektedir (1). Bu hastalığa katkıda bulunan risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, sedanter yaşam tarzı, stres ve sağlıksız beslenme davranışı bulunur. Bununla birlikte, son on yılda bu patolojinin insidansındaki dramatik artış, sadece genetik risk faktörlerinin yatkınlığı ile açıklanamaz. Büyük olasılıkla dünyadaki hızlı yaşam tarzı değişiklikleri bu artıştan sorumlu tutulabilir. Tip 2 diyabetes mellitus geliştirme riskinin sadece yetişkinlik döneminde yaşam tarzı faktörlerine değil, aynı zamanda erken yaşam koşullarına da bağlı olabileceğine dair tutarlı kanıtlar elde edilmiştir (2,3).

Fetal yaşam, bebeklik ve erken çocukluk döneminde yetersiz beslenme vücudun metabolik ve yapısal değişikliklerine yol açabilir. Bu değişiklikler kısa vadede hayatta kalmak için yararlı olabilir, ancak yetişkinlikte T2DM riskini artırabilir. Yetersiz beslenme ile artan T2DM riski arasındaki ilişki hayvan deneyleri ile desteklenmiştir (3). Yetişkinlerde T2DM riski ile erken yaşam beslenme ilişkisini araştırmak için dünyadaki farklı kıtlık dönemlerine ait veriler kullanılmıştır (4). Çok sayıda araştırma bulgusu, gen ekspresyonunun kontrolünde yer alan epigenetik mekanizmaların (DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları) ve mikroRNA etkileşimleri dâhil olmak üzere, erken yaşamdaki olumsuz durumlar ile daha sonraki yaşamda T2DM dâhil olmak üzere kronik hastalık riski arasındaki bağlantıya aracılık etmede merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (5,6). Bu derlemenin amacı erken yaşam döneminde yetersiz beslenmenin gelecekteki yaşamda T2DM geliştirme mekanizması ve bununla ilgili çalışmaları incelemektir.

Tip 2 Diyabetes Mellitusun Gelişimsel Programlamasındaki Temel Mekanizmalar

Erken yaşamdaki yetersiz beslenme koşulları ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde olumsuz sağlık sonuçları arasında nedensel bir ilişki, hem deneysel hem de gözlemsel çalışmalarda tekrar tekrar gösterilmiştir (7,8). Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara dayanarak, "Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri" (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD) kavramı tanıtılmıştır. Bu kavramda, gelişmekte olan fetüs, olumsuz bir uterus ortamına maruz kalırsa (yetersiz beslenme, enfeksiyonlar, kimyasallar, metabolit veya hormonal bozukluklar gibi), sadece anlık yaşama kabiliyetini değil, aynı zamanda daha sonra benzer bir ortamla karşılaştığında hayatta kalmasını da teşvik eden

uyarlamalar (öngörücü adaptif yanıt- predictive adaptive response, PAR'lar) geliştirerek tepki verir (9).

"Öngörücü adaptif yanıt" hipotezine göre, bu tür ontogenetik uyarlanabilir strateji, gelişmekte olan organizmanın gelecekteki yaşamda beklenen çevresel koşullara uygunluğu en üst düzeye çıkarmak için erken yaşam deneyimlerini kullanmasını sağlar. Örneğin, doğum öncesi gelişim boyunca zayıf veya dengesiz beslenme durumu, fetal büyümenin bozulmasına yol açabilir, böylece fetal pankreatik beta hücrelerinde ve yağ dokusunda ciddi işlev bozukluklarının eşlik ettiği intrauterin büyüme geriliğine (Intrauterine Growth Restriction, IUGR) neden olabilir (10). Bu süreçlerin bir sonucu olarak, fetüs insülin üretme yeteneğini azaltarak ve insülin direnci geliştirerek yetersiz beslenmeye uyum sağlar. Besin kaynaklarının düzensiz ulaşılabilirlik koşullarında yağ depolamak için gelişmiş yetenek sayesinde, doğum sonrası olumsuz çevresel koşullarda hayatta kalmak için kısa vadeli faydalar sağlayabilir. Bununla birlikte, böyle bir uyarlanabilir stratejinin gerçekleştirilmesi, doğum sonrası yaşam boyunca bol miktarda besinin sağlandığı koşullarda daha yüksek T2DM riskine yatkın olabilir (11).

Bu düşünceler "tutumlu fenotip hipotezinin" kavramsal temelini oluşturmuştur. Tutumlu fenotip hipotezine göre fetal dönemde büyüme için gereken besin yetersiz olduğunda periferik dokularda glukokortikoid ve insülin gibi metabolik hormonlara duyarlılık değişmekte ve böylece fetüs yakıt tasarrufu yaparak yaşamını devam ettirebilmektedir. Bu uyarlamalar, metabolik performansı en üst düzeye çıkarmak için besinlerin optimum kullanımını ve depolanmasını hedefleyebilir. Kıtlık ortamı gibi olumsuz koşullarda insanlığın hayatta kalması için faydalıdır. Fakat besin postnatal dönemde intrauterin dönemdekinden daha fazla sunulursa büyüme hızlanmakta ve yağ depolanması artmaktadır (12,13). Yirminci yüzyılda meydana gelen sosyoekonomik gelişme, dünyanın hemen hemen tüm bölgelerinde bol miktarda gıda arzı yaratmıştır. Bu durum, obezite prevalansında ve sonuç olarak T2DM'de hızlı bir artışa yol açmıştır. Yeni gelişmiş ülkelerde diyabetik pandemik patlaması, yavaş gelişenlerle karşılaştırıldığında, ataların çevresel faktörlere ve kıtlığa maruz kalmanın bir sonucu olarak tutumlu fenotip hipotezi ile açıklanabilir (11,14).

Bu uyarlanabilir strateji, enerji ve glukoz metabolik yollarında yer alan farklı mekanizmalar yoluyla gerçekleştirilebilir. Bunlar arasında kas protein sentezinin insülin duyarlılığında azalma, hepatik glukoz üretiminin artması ve pankreatik gelişimin bozulması vardır. Uyarlanabilir süreçler, hem enerji alımını hem de kullanımını teşvik ederek, anabolik hormon üretimini ve amino asitlere olan talebi azaltarak ve ayrıca beyin gibi hayati organlar, tarafından glukoz tüketimini sürdürmek için glukoz üretimini artırarak IUGR

fetüsleri için bariz sağkalım faydaları sağlar. Sonuç olarak, glukoz-insülin metabolizmasında adaptif değişiklikler meydana gelebilir ve bu metabolik değişiklikler yetişkinliğe kadar devam edebilir. Bu metabolik modifikasyonlar genellikle insülin sekresyonu ve/veya insülin direnci için azaltılmış kapasiteyi içerir ve yağ depolamak için gelişmiş bir yeteneğe yol açabilir (11).

Epidemiyolojik araştırmalarda doğum ağırlığı IUGR için ortak bir araç olarak kullanılmıştır. Başlangıçta, elde edilen verilere dayanarak düşük doğum ağırlığının T2DM gelişimi için çok önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (15). Bu ilişki, IUGR bireylerinin doğum sonrası yaşamı boyunca büyümeyi yakalaması yoluyla açıklanabilir. Yetersiz beslenmenin olduğu durumlarda fetüsün büyümesi için adaptasyon sağlar. Fakat beslenmenin artması durumunda metabolik kapasitenin ötesinde enerji emilimi ve hızlı kilo artışı meydana gelir, böylece yetişkinlikte insülin direnci, obezite ve T2DM gelişmesine neden olurlar (11,16,17).

Büyümeyi ve gelişimi teşvik etmede merkezi bir rol oynadığı bilinen büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (GH/IGF-1) eksenindeki anormallikler, gebelik yaşına göre küçük doğan çocuklarda (SGA) defalarca bildirilmiştir. Büyümeyi yakalayan SGA çocuklarında bu tür uzun süreli IGF-1 anormalliklerinin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde T2DM dahil olmak üzere metabolik bozukluklarla ilişkide kritik bir şekilde rol oynadığına inanılmaktadır (18).

Biriken kanıtlar, tüm yaşam seyri boyunca vücut fonksiyonlarını değiştiren IUGR koşullarında kalıcı yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Bu değişiklikler genellikle tüm vücut organlarının oluşmaya başladığı ve hücre proliferasyonu ve farklılaşma süreçlerinin zirveye ulaştığı kritik erken gelişim dönemlerinde ortaya çıkar. Bu dönemde kısıtlı organ gelişimine, hücre sayısında bir azalma ve dokulardaki farklı hücre tiplerinin bozulmuş dengesinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Belirli organlar içindeki böylesi değişiklikler daha sonra fonksiyonel performanslarını kısıtlayabilir (16). Tüm süreçlere önemli epigenetik değişiklikler eşlik eder. Temel epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu ve histon kuyruklarının transkripsiyon sonrası modifikasyonlarının ve ayrıca kodlayıcı olmayan RNA'lar (mikroRNA'lar ve uzun kodlayıcı olmayan RNA'lar) tarafından düzenlenen mekanizmalardır (11, 15, 19).

Diyet Kısıtlaması ve Düşük Proteinli Diyet Uygulamaları

Pankreas, organogenez aşamasında yetersiz beslenme durumuna özellikle duyarlı bir organdır. Bu dönemde yetersiz besin alımı pankreas dokusunda uzun süreli yapısal/fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Maternal kalori/protein kısıtlaması ve intrauterin arter ligasyonu modelleri gibi bir-

çok kemirgen modelinde, beta hücre kütlesi ve adacık vasikularizasyonu önemli ölçüde azalmıştır (11, 20).

Prenatal olarak %50 diyet kısıtlamasına maruz kalan ratların hem doğumda hem de doğum sonrası erken gelişim sırasında β hücre kütlesinde azalma olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca, yüksek metabolik taleplere yanıt olarak ve yetişkinlik döneminde insülin direncini takiben β hücrelerinin kütlesini adaptif olarak artıramazlar. Sonuç olarak, bu rat yavrularında T2DM benzeri fenotipler, β hücre kütlesinin yetersiz genişlemesi, bozulmuş insülin sekresyonunu takiben β hücrelerinin yetersizliği, açlık hiperglisemi ve glukoz intoleransı dâhil olmak üzere gelişmiştir (11).

İkiz çalışmaları bu bulguları desteklemektedir: T2DM yatkınlığı olmayan monozygotik ikiz çiftlerinde, daha düşük doğum ağırlığına sahip ikiz genellikle metabolik düzensizlik geliştirir. Ayrıca, düşük doğum ağırlıklı genç erişkinlerde normal doğum ağırlıklı bireylere kıyasla kas kütlesi azalmış ve yağ kütlesi artmıştır (7). Son olarak, benzer çalışmalarda, yüksek doğum ağırlığının aynı zamanda artmış obezite ve T2DM riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (22,23). Bu hem fetal yetersiz beslenme hem de fetal aşırı beslenmenin yaşamın ilerleyen dönemlerinde kötü metabolik sağlık riskini artırdığını göstermektedir (7).

Glukoz intoleransı gibi metabolik bozukluklara, β hücre gelişimine yanıt veren kilit genlerde epigenetik değişiklikler eşlik etmiştir. Özellikle, glukoneogenezin düzenlenmesinde yer alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan diğer genlerin azaltılmış ekspresyonu yanı sıra IUGR rat pankreasında mikroRNA ekspresyon seviyelerinin değiştiği bulunmuştur (11, 24). Daha da önemlisi, DNA metilasyonundaki bu değişiklikler yetişkinliğe kadar sabit kalabilir, böylece DOHaD için moleküler bir temel sağlar (25).

Protein kısıtlaması genellikle annenin yetersiz beslenmesinin bir modeli olarak kullanılmaktadır. Düşük protein diyeti (DPD), fetal büyüme bozukluğu, obezite gelişimi, insülin direnci ve yavrularda diyabet ile ilişkilidir. Maternal DPD modelinde, %5-9 protein (kazein) içeren bir diyetle kullanılmaktadır (11,25). Maternal DPD'nin, metabolik süreçlerle ilişkili genlerde belirgin epigenetik değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, DPD, glukoz homeostazi ve β hücre farklılaşmasında rol oynayan önemli bir transkripsiyonel faktör olan Hnf4 β 'ün transkripsiyonunun azalmasına neden olmuştur ve böylece yetişkin yaşamı boyunca ratların pankreatik adacıklarında glukoz intoleransına yol açmıştır. Hayvan modellerinde, maternal DPD'nin PPAR- α , IGF2, NRC1, CYP2C34 ve glukokortikoid reseptör dahil olmak üzere anahtar metabolik genlerin ekspresyon seviyelerini ve ayrıca yavruların karaciğerlerindeki aminoasit tepki yolunda kritik olarak bulunan genleri

kalıcı olarak etkilediği gösterilmiştir (26, 27). Düşük protein diyeti verilen annenin yavrularında fosfoenolpiruvat karboksikinaz gibi glukoregülatör genlerin artan ekspresyonu ve GLUT-4 dahil besin taşıyıcılarının ekspresyonunun azalması gösterilmiş, bu durum yetişkinlikte insülin direnci riskini artırmıştır (11). Aynı şekilde, maternal DPD fare modelinde, düşük doğum ağırlığı, azalan insülin duyarlılığı ve sütten kesme sırasında bozulmuş glukoz toleransı bulunmuştur (28). Maternal DPD ayrıca leptin geninin promotör bölgesinde DNA demetilasyonu ile sonuçlanmıştır (11,25).

Doğal Deneyler

Yaşamın erken dönemlerindeki olumsuz olaylar ile yetişkinlikte T2DM gelişimi riski arasındaki ilişkileri insanlar üzerinde çalışmak, çok uzun takip süresi ve etik durumlardan dolayı uygun değildir. Bu nedenle, bu ilişkiler hakkındaki bilgilerin çoğu yarı deneysel tasarımlarla yapılan epidemiyolojik araştırmalardan elde edilmiştir. Bu tür gözlemsel araştırmalar (doğal deneyler) 'insanların gruplara rastgele ayrıldığı gerçek bir deneye benzer şekilde, nüfusun alt kümelerinin varsayılan bir nedensel faktöre farklı maruz kalma düzeylerine sahip olduğu doğal olarak ortaya çıkan durumlar' olarak adlandırılır (29). Özellikle, kıtlıklar, yetersiz beslenmenin uzun süreli sağlık etkileri ve erken yaşamda ilişkili stresler hakkında bilgi sağlayabilen doğal deneylerdir. Yaşamın erken dönemlerinde kıtlığa maruz kalma ile yetişkin yaşamındaki diğer olumsuz sağlık sonuçlarının yanı sıra T2DM arasındaki ilişki, Hollanda, Çin Avusturya ve Ukrayna gibi birçok ülkede yarı deneysel çalışmalarda bulunmuştur (11,30). Son yapılan meta-analiz sonuçlarına göre kıtlık riski T2DM riskini artırabilir denilmiştir. Uzun süreli ve şiddetli kıtlıklarda ve kadın cinsiyetinde risk daha fazla bulunmuştur. Ayrıca yetişkin maruziyetine kıyasla fetal, çocukluk ve ergenlikte kıtlığa maruz kalan kişilerin diyabet olması muhtemeldir (31).

1959-1961 yılları arasında meydana gelen Çin Kıtlığının uzun vadeli etkileri üzerine yapılan çalışmaların çoğunda, kıtlık sırasında doğan yetişkin Çinliler arasında T2DM ve bununla ilişkili metabolik anormalliklerin kıtlıktan sonra doğan kontrol bireylerinden daha yaygın olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (7,32). Kuzeydoğu Çin nüfusunda erken yaşam kıtlığına maruz kaldıktan 50 yıl sonra hiperglisemi ve diyabet risklerini araştırmayı amaçlayan bir kohort çalışmanın sonucuna göre erken yaşamda kıtlığa maruz kalmak diyabet riskini artırmış ve ayrıca, erken çocukluk döneminde kıtlığa maruz kalmanın, kadınlarda hiperglisemi riskini artırdığı bulunmuştur (5). Yapılan başka bir çalışmada Çin kıtlığına maruz kalmayan kişilerle karşılaştırıldığında fetal dönemde ve çocukluk döneminde kıtlığa maruz kalma T2DM ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu ilişkinin cinsiyete özgü olduğu; fetal dönemde kıtlığa maruz

kalan erkeklerde ve çocuklukta maruz kalmış kadınlarda yüksek T2DM gelişime riski bulunmuştur (33).

Çin kıtlığının ülke çapındaki etkileri belirlemek için yapılan bir kohort sonucuna göre erken yaşlarda (özellikle 16 yaşın altında ve kırsal alanlarda yaşayanlarda) kıtlığa maruz kalma, kadın yetişkinlerde hiperglisemi riskini artırabilir, ancak erkeklerde böyle bir ilişki bulunamamıştır (34). 1932-1933 yıllarında Ukrayna kıtlığına maruz kalanlara yönelik yapılan bir kohort çalışmasında şiddetli ve aşırı kıtlık olan bölgelerde kıtlık sırasında doğan bireylerde yetişkinlikte T2DM gelişme olasılığının arttığını göstermiştir. Aynı zamanda, kıtlığa maruziyetin şiddeti ile daha sonra T2DM olasılığı arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu belirtmiştir. Aşırı kıtlık olan bölgelerde T2DM gelişme riski şiddetli kıtlık ve kıtlık olmayan bölgelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (35). Biafran kıtlığı ile ilgili yapılan kohort çalışması, kıtlıktan sonra doğan bireylere kıyasla, fetal/bebeklik döneminde kıtlığına maruz kalan erkekler ve kadınlar arasında hem bozulmuş glukoz toleransı hem de diyabet olasılığının artması gözlenmiştir (36).

1944-1945 Hollanda Açlık Kışı sırasında doğum öncesi kıtlık üzerine yapılan bir çalışmada, kıtlığa maruz kalan bireylerin, kıtlıktan bir yıl önce doğanlara kıyasla yaklaşık 50 yıl sonra glukoz toleransını azalttığını göstermiştir (37). Hollanda kıtlığına prenatal maruziyetin erişkin yaşamındaki genel DNA metilasyon seviyesi arasında hiçbir ilişki rapor edilmemiş olsa da yetişkin dönemde belirli genlerin metilasyon seviyelerinin prenatal kıtlığa maruz kalma ile açıkça ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Bunlar arasında, metabolik ve kardiyovasküler fenotiplerin gelişmesiyle ilişkili olduğu bilinen IGF2 ve GNASAS, IL10, LEP, ABCA1, INSIGF ve MEG3 gibi genlerin, kıtlığa maruz kalanlar ve maruz kalmayan kontrol bireyleri arasında 60 yıl sonra farklı şekilde metillendiği gösterilmiştir (39,40). Yapılan başka bir çalışmada ise tam kan hücrelerinde genom çapında bir diferansiyel DNA metilasyon analizi yapılmıştır. Burada kıtlığa perikonsepsiyonel maruz kalma ile büyüme ve metabolizma ile ilişkili yollar boyunca uzanan genomik bölgelerin diferansiyel metilasyonu arasında bir bağlantı gösterilmiştir. Perinatal olarak kıtlığa maruz kalan kişilerin yetişkinliklerine kadar devam edebilen DNA metilasyonundaki değişikliklerden dolayı gebeliğin erken dönemi kritik olarak tanımlanmıştır. (11).

Benzer bulgular Bangladeş'te yapılan bir kohort araştırmasında da bildirilmiştir (41). Perinatal olarak kıtlığa maruz kalan kişilerin bu çalışmada erişkin yaşamları boyunca maruz kalmamış kontrol deneklere kıyasla obezite ve T2DM geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur. Bu kıtlığa karşı parako-kavramsal maruziyet, daha önce bu maruziyete karşı oldukça hassas olarak tanımlanan PAX8, VTRNA2-1,

PRDM-9, EXD3, ZFP57 ve BOLA yakınında metastabil paralellerde DNA metilasyonunda önemli değişikliklere yol açtığı bulunmuştur (41).

Prenatal maruz kalmanın birbirini takip eden iki kuşakta yetişkinlikte gelecekteki T2DM riskini etkilemedeki rolünün araştırmak için 1959-1961 Çin Kıtlığından etkilenen Suihua kırsal bölgesinden 2068 ebeveyn [ebeveyn üretimi (F1)] ve 1183 çocuk [yavru üretimi (F2)] dâhil olmak üzere toplam 1034 aile çalışmaya alınmıştır (42). Çalışma sonuçlarına göre doğum öncesi kıtlığa maruz kalma, F1'de erişkinlikte hiperglisemi ve T2DM risklerinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, maruz bırakılmamış ebeveynlerin çocukları ile karşılaştırıldığında, maruz kalan ebeveynlerin (özellikle her iki maruz kalan ebeveynlerin) F2'si yetişkinlikte hiperglisemi riskini artırmıştır (42).

Diğer taraftan, mevsimsellik bir tür doğal deney olarak da görülebilir. Böyle yarı deneysel bir tasarımda doğum ayı, erken gelişim koşullarının yaşam seyri faktörlerinden bağımsız olarak yetişkin sağlığı sonuçları üzerindeki etkilerini incelemek için mükemmel bir araç sunmaktadır. Beslenme ve farklı ülkelerdeki diğer faktörlerde güçlü mevsimsel farklılıklar vardır. Bu varyasyonlar, gebelik ayına bağlı olarak intrauterin büyümesini potansiyel olarak etkileyebilir. Sıcaklık, güneş ışığı/fotoperiyod, enfeksiyonlar, melatonin ve D vitamini üretimi gibi hastalık ilerlemesinde potansiyel olarak tetikleyici diğer faktörler de mevsimsel olarak değişme eğilimindedir (43). Doğum ağırlığı gibi birçok önemli ontogenetik özellik için doğumun mevsimselliği ortaya çıkmıştır. Düşük ve yüksek enlem bölgelerinde, düşük doğum ağırlıkları kış dönemi ile ilişkili ve daha yüksek ortalama doğum ağırlıkları yaz dönemi ile ilişkili olma eğilimindedir; enlem ortalarında, yaz mevsimi genellikle nispeten düşük doğum ağırlıkları ile ilişkilidir. Obezite prevalansının doğum ayının bir fonksiyonu olarak değiştiği ve Ocak-Haziran aylarında doğan erkekler arasında Temmuz-Aralık aylarında doğanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (11).

Düşük enlem ve düşük ile orta enlemlerde geniş bölgelerde yaşayan Çinli bireylerde doğum mevsimselliği ile yetişkin T2DM riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir kohort çalışmada 3,3 milyon kişi 7,2 yıl takip edildiğinde, 8784 vakada T2DM vakası belgelenmiştir (44). Sonuç olarak bu büyük prospektif çalışmada, yazın doğan katılımcıların yetişkin T2DM riski en düşük, ilkbaharda doğanlarda en yüksek bulunmuştur (44). Ukrayna'nın üç bölgesinde yapılan bir başka çalışmada, 1960'dan önce doğan T2D'li 52.214 kişide, nisan ayında doğanlarda yüksek, kasım ve aralık ayları arasında doğanlarda genel popülasyona göre daha az T2DM riski görülmüştür (45). Bu durum; fetal dönem beslenme-

den yoksun kış dönemine, yenidoğan dönemi ise besinin bol olduğu ilkbahar aylarına denk gelmesi ile açıklanmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Erken yaşam dönemlerinde yetersiz beslenme gibi olumsuz koşullara maruziyetle, yetişkinlik döneminde T2DM ve farklı sağlık sorunları riski arasında ilişki olduğunu gösteren birçok deneysel ve epidemiyolojik kanıt vardır. Hamilelik sırasında kıtlık yaşayan annelerden doğan yavrularda, T2DM patogenezi ile ilişkili olanlar da dâhil olmak üzere genlerin diferansiyel metilasyonu gözlenmiştir ve bu da erken yaşamda açlığa maruz kalmanın yaşamın ilerleyen zamanlarında hastalık riskine aracılık etmede epigenetik süreçlerin önemini göstermiştir. Kıtlık ne kadar uzun sürerse ve ne kadar şiddetli ise, risk daha büyük olabilir. Aynı zamanda doğumun hangi mevsime denk geldiği ileriki yaşamda T2DM riski ile ilişkili bulunmuştur. İlkbaharda doğanlarda T2DM riski daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun sebebini fetal yaşamlarını kıtlık dönemi olan sonbahar ayında yaşadıklarından dolayı olduğu belirtilmektedir.

Tüm bu kanıtlar, epigenetik düzenleme mekanizmalarının T2DM'in gelişiminde hayati bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Son on yılda, bu süreçlere katkıda bulunan belirli epigenetik yollar, kapsamlı bir araştırmanın konusu hâline gelmiştir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen tutarlı bulgular, β -hücresi gelişimi ve fonksiyonu, insülin sinyali, lipid metabolizması (örn. PPAR, resistin), glukoz ve enerji homeostazı (leptin, adiponektin) T2DM'in gelişimsel programlamasına katkıda bulunabilir. MikroRNA ekspresyonundaki epigenetik modifikasyonlar da bu işlemlerde çok önemli bir rol oynayabilir. Çevresel olarak indüklenen epigenetik değişikliklerin çoğu, genetik mutasyonların aksine, potansiyel olarak geri dönüşümlü olduğundan, gelişimsel olarak bozulan epigenetik profillerin düzeltilmesini amaçlayan farmakolojik ve/veya beslenme müdahaleleri, T2DM ve ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için yenilikçi bir yaklaşım sağlayabilir. T2DM prevalansını azaltmak için büyüme ve gelişmenin önemli dönemlerinde yetersiz beslenmeyi önlemek için tedbirler alınmalıdır.

Teşekkür

Yok.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Yazarlar eşit katkılara sahiptir.

Çıkar Çatışması

Yazı ile ilgili yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazı ile ilgili bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme yazısı olduğundan etik kurul oluru gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 138:271-281.
2. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11:1185-1200.
3. Estampador AC, Franks PW. Precision medicine in obesity and type 2 diabetes: The relevance of early-life exposures. *Clin Chem.* 2018;64(1):130-141.
4. Liu L, Wang Y, Sun J, Pang Z. Association of famine exposure during early life with the risk of type 2 diabetes in adulthood: A meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2018;57:741-749.
5. Bansal A, Simmons RA. Epigenetics and developmental origins of diabetes: Correlation or causation? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;315:15-28.
6. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: Nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem.* 2018;54:1-10.
7. Pinney SE. Intrauterine growth retardation-A developmental model of type 2 diabetes. *Drug Discov Today Dis Models.* 2013; 10: 71-77.
8. Wang N, Cheng J, Han B, Li Q, Chen Y, Xia F, Jiang B, Jensen MD, Lu Y. Exposure to severe famine in the prenatal or post natal period and the development of diabetes in adulthood: An observational study. *Diabetologia.* 2017; 60: 262-269.
9. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: The relevance to developing nations. *Int Health.* 2018;10(2):66-70.
10. Nielsen JH, Haase TN, Jaksch C, Nalla A, Søstrup B, Nalla AA, Larsen L, Rasmussen M, Dalgaard LT, Gaarn LW, Thams P, Kofod H, Billestrup N. Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:1109-1122.
11. Vaiserman A, Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: Focus on epigenetics. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100957.
12. Stöger R. The thrifty epigenotype: An acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays.* 2008;30: 156-166.
13. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: The role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:337-347.
14. Siddiqui K, Joy SS, Nawaz SS. Impact of early life or intrauterine factors and socio-economic interaction on diabetes - an evidence on thrifty hypothesis. *J Lifestyle Med.* 2019;9(2):92-101.
15. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE. Birth weight and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *JAMA.* 2008;300:2886-2897.
16. Martin A, Connelly A, Bland RM, Reilly JJ. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: Systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2017;13(1):10.1111/mcn.12297.
17. Sutton EF, Gilmore LA, Dunger DB, Heijmans BT, Hivert MF, Ling C, Martinez JA, Ozanne SE, Simmons RA, Szyf M, Waterland RA, Redman LM, Ravussin E. Developmental programming: State-of-the-science and future directions Summary from a Pennington Biomedical symposium. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(5):1018-1026.
18. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2016;59:1-7.
19. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62:1789-1801.
20. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Mechanisms of early life programming: Current knowledge and future directions. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1765S-1771S.
21. Dumortier O, Blondeau B, Duvillie B, Reusens B, Breant B, Remacle C. Different mechanisms operating during different critical time-windows reduce rat fetal beta cell mass due to a maternal low-protein or low-energy diet. *Diabetologia.* 2007; 50:2495-2503.
22. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2007;165:849-857.
23. Vaiserman AM. Early-life nutritional programming of type 2 diabetes: Experimental and quasi-experimental evidence. *Nutrients.* 2017;9(3):236.
24. Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, Barzilai N, Simmons RA, Grealley JM. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J Biol Chem.* 2010; 285:15111-15118.
25. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Yu M. DNA methylation: The pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *Br J Nutr.* 2014;112(11):1850-1857.
26. Gong L, Pan YX, Chen H. Gestational low protein diet in therat mediates Igf2 gene expression in male offspring via altered hepatic DNA methylation. *Epigenetics.* 2010;5:619-626.

27. Altmann S, Murani E, Schwerin M, Metges CC, Wimmers K, Ponsuksili S. Dietary protein restriction and excess of pregnant German Landrace Sows Induce changes in hepatic gene expression and promoter methylation of key metabolic genes in the offspring. *J Nutr Biochem.* 2013;24:484-495.
28. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Yu M, Xu J, Wang Z. Maternal protein restriction induces early-onset glucose intolerance and alters hepatic genes expression in the peroxisome proliferator-activated receptor pathway in offspring. *J Diabetes Investig.* 2015;6:269-279.
29. Lumey LH, Stein AD, Susser E. Prenatal famine and adult health. *Annu Rev Public Health.* 2011;32:237-262.
30. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374(1770):20180123.
31. Liu H, Chen X, Shi T, Qu G, Zhao T, Xuan K, Sun Y. Association of famine exposure with the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1717-1723.
32. Li C, Lumey LH. Exposure to the Chinese famine of 1959-61 in early life and current health conditions: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;388:363.
33. Wang N, Wang X, Han B, Li Q, Chen Y, Zhu C, Chen Y, Xia F, Cang Z, Zhu C, Lu M, Meng Y, Chen C, Lin D, Wang B, Jensen MD, Lu Y. Is exposure to famine in childhood and economic development in adulthood associated with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4514-4523.
34. Sun Y, Zhang L, Duan W, Meng X, Jia C. Association between famine exposure in early life and type 2 diabetes mellitus and hyperglycemia in adulthood: Results from the China Health And Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *J Diabetes.* 2018;10(9):724-733.
35. Lumey LH, Khalangot MD, Vaiserman AM. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932-33: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):787-794.
36. Hult M, Tornhammar P, Ueda P, Chima C, Bonamy AK, Ozumba B, Norman M. Hypertension, diabetes and overweight: Looming legacies of the Biafran famine. *PLoS One.* 2010;5(10):e13582.
37. Ravelli AC, Meulen JH, Osmond J, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(5): 811-816.
38. Lumey LH, Terry MB, Delgado-Cruzata L, Liao Y, Wang Q, Susser E, McKeague I, Santella RM. Adult global DNA methylation in relation to pre-natal nutrition. *Int J Epidemiol.* 2012;41:116-123.
39. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(44):17046-17049.
40. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009;18(21):4046-4053.
41. Finer S, Iqbal MS, Lowe R, Ogunkolade BW, Pervin S, Mathews C, Smart M, Alam DS, Hitman GA. Is famine exposure during developmental life in rural Bangladesh associated with a metabolic and epigenetic signature in young adulthood? A historical cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(11):e011768.
42. Li J, Liu S, Li S, Feng R, Na L, Chu X, Wu X, Niu Y, Sun Z, Han T, Deng H, Meng X, Xu H, Zhang Z, Qu Q, Zhang Q, Li Y, Sun C. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: A population-based cohort study of families in Suihua, China. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(1):221-227.
43. Vaiserman AM. Early-life origin of adult disease: Evidence from natural experiments. *Exp Gerontol.* 2011;46:189-192.
44. Si J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Li X, Yang L, Chen Y, Sun H, Yu B, Chen J, Chen Z, Lv J, Li L; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Season of birth and the risk of type 2 diabetes in adulthood: A prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Diabetologia.* 2017;60(5):836-842.
45. Vaiserman AM, Khalangot MD, Carstensen B, Tronko MD, Kravchenko VI, Voitenko VP, Mechova LV, Koshel NM, Grigoriev PE. Seasonality of birth in adult type 2 diabetic patients in three Ukrainian regions. *Diabetologia.* 2009;52(12):2665-2667.