

Beslenmede Metilasyon Döngüsü Kavramı ve Hastalık İlişkileri

The Concept of Methylation Cycle in Nutrition and Its Relationships

Zeyneb YILDIRIM^{1 A,D,G}, Hasan KÜÇÜKKENDİRCİ^{1 B,C,E,F}

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Hastanesi, Halk Sağlığı, Konya, Türkiye

ÖZ

Etkisi en çok araştırılmış epigenetik mekanizma olan metilasyon; genomun normal yapıda düzenlenmesini sağlayan kimyasal bir tepkimedir. DNA metilasyon kalıpları, gelişim ve yaşlanma ile birlikte değişir, hücre tipleri arasında farklılık gösterir. Metilasyondaki bozukluklar birçok hastalığın patogenezinde rol oynar. Epigenetik süreçte beslenmenin rolü büyüktür. DNA metilasyon kalıpları diyet faktörleri tarafından modüle edilebilir. Kötü beslenme alışkanlıkları metabolik ya da kimyasal modifikasyonlara neden olarak gen ekspresyonu değiştirebilir. Özellikle kanser, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi hastalıklardaki metilasyon döngüsünün rolünün bilinmesi bu hastalıkların patogenezinin aydınlatılması için büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede metilasyon döngüsü, beslenmede metilasyon döngüsü kavramı ve hastalık ilişkileri anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: DNA Metilasyonu, Epigenetik, Beslenme.

ABSTRACT

Methylation, which is the most studied epigenetic mechanism, is a chemical reaction that allows the genome to be arranged in its normal structure. DNA methylation patterns change with development and aging, differing between cell types. Disorders in methylation play a role in the pathogenesis of many diseases. Nutrition plays an important role in the epigenetic process. DNA methylation patterns can be modulated by dietary factors. Poor dietary habits can alter gene expression by causing metabolic or chemical modifications. Understanding the role of the methylation cycle in diseases such as cancer, obesity, cardiovascular diseases, diabetes is of considerable importance for elucidating the pathogenesis of diseases. In this review, the methylation cycle, the concept of the methylation cycle in nutrition and disease relationships are explained.

Key Words: DNA Methylation, Epigenetics, Nutrition.

1. GİRİŞ

Özellikle son yirmi yılda hem sağlıkta hem de hastalıkta histon modifikasyonları, DNA metilasyonu, kodlanamayan RNA gibi epigenetik mekanizmaları tanımlamaya yönelik çalışmalar artmıştır (1). DNA metilasyonu, epigenetik bir ağın önemli bir bileşenidir ve epigenetik alanının merkezi olarak kabul edilmiştir (2).

Hücre tarafından kullanılan birkaç epigenetik mekanizma arasında DNA metilasyonu, transkripsiyonel susturmanın anahtar düzenleyicisi olarak derinlemesine araştırılmıştır. Gen ekspresyonunun düzenlenmesi, transpoze edilebilir elementlerin susturulması, genomik damgalama ve X kromozomu inaktivasyonu gibi çeşitli hücresel süreçlerde DNA metilasyonu önemli rol oynar (1).

Sorumlu Yazar: Zeyneb YILDIRIM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Hastanesi, Halk Sağlığı, Konya, Türkiye
yildirimzeyneb@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.12.2021 – Kabul Tarihi: 13.04.2022

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

Artan kanıtlar, DNA metilasyonunun beslenme ve çevresel etkilere yanıt olarak kararsız olduğunu göstermektedir (3). DNA metilasyon profillerindeki değişiklikler, gen ekspresyonunda değişikliklere yol açarak, büyüme ve sağlıkta azalma potansiyeli olan çeşitli fenotiplerle sonuçlanabilir (2). Bu derlemenin amacı, beslenme faktöründen etkilenen metilasyon döngüsünün bazı hastalıklar ile ilişkisinin açıklanmasıdır.

Epigenetikte DNA Metilasyonu

Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmadan DNA'da kodlu genetik bilginin açığa çıkmasında oluşan değişikliklerin incelenmesidir. Başka bir ifade ile DNA'nın yapısında ya da diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki değişikliklerin incelenmesini ifade eder (4).

DNA dizisi kalıcı olmasına rağmen epigenetik modifikasyonlar çevresel değişikliklere karşı duyarlıdır ve yaşam boyunca dinamiktir. Bu nedenle, epigenom üzerindeki dış etkiler gen ekspresyonunu değiştirebilir ve hastalık oluşumu gibi fenotipik eşitsizliklere yol açabilir. Epigenetik çalışmalarla yaşam biçimi, fiziksel aktivite türü ve derecesi, sigara kullanımı, alkol tüketimi, beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerin genlerin aktivitesini yükseltmesi ya da düşürmesi ile meydana gelen rahatsızlıklar incelenmektedir (3-5).

Epigenetik modifikasyonlar, kromatinin yeniden şekillenmesini, histon kuyruk modifikasyonlarını, DNA metilasyonunu, kodlanmayan RNA ve mikroRNA (miRNA) gen regülasyonunu içerir. DNA metilasyonu, epigenetik gen düzenlemesinin en kapsamlı olarak incelenen mekanizmasıdır (3).

Yer ve zaman parametresine bağlı olarak epigenetik mekanizmalar, bazı genlerin ifadesini baskımlarken bazı genlerin de ifade olmasını sağlamaktadır. Mekanizmalardaki herhangi bir düzensizlik ya da hata, genlerin ifadesinin aşırı artmasına ya da baskılanmasına sebep olarak epigenetik kaynaklı hastalıklara yol açmaktadır (6).

DNA Metilasyonu Nedir?

Hücre fonksiyonunu düzenlemekten sorumlu epigenetik mekanizmaların önemli bir bileşeni olan DNA metilasyonu, metil gruplarının DNA'ya eklenmesiyle oluşan biyolojik bir süreçtir. DNA metilasyon kalıpları gelişim ve yaşlanma sırasında değişir, hücre tipleri arasında farklılık gösterirken; birçok hastalık ve diyet faktörleri tarafından değiştirilebilir (7, 8).

DNA metilasyonu, kovalent bir modifikasyondur ve guanozin bazından önce gelen bir sitidinin 5' (5 Numaralı karbon) pozisyonundaki sitozin bazına bir metil grubunun (-CH₃) eklenmesi ile karakterizedir. DNA dizisinde sık olarak sitozinin hemen ardından guaninin geldiği yerler olan sitozin-fosfat-guanin bölgelerinde (CpG bölgeleri), bu metilasyon sonucu sitozinden 5-metilsitozin meydana gelir ve hem metile duyarlı proteinlerin DNA ile bağlanmasını etkilediğinden hem de kromatin konformasyonunu değiştirdiğinden transkripsiyon süreci ile yakından ilişkilidir (6, 9).

CpG dinükleotidleri CpG adacıkları olarak bilinen kısa DNA parçalarında kümelenir. Bu bölgeler fonksiyonel olarak büyük bir öneme sahiptir, çünkü insan genomunun promotor bölgelerinin yaklaşık yarısı ile bağlantılıdır. CpG adacıklarından bağımsız CpG dinükleotidleri genelde metillenmiş iken, promotor ilişkili genler ise tipik olarak metillenmemiş durumdadır. Bu dengeyi sağlayan enzimatik metilasyon ve demetilasyon reaksiyonlarıdır (9). Bu

reaksiyonlar DNA metil transferaz (DNMT) enzimleri tarafından katalizlenmektedir. Memelilerde DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L ve DNMT2 olarak bilinen beş tane DNMT enzimi vardır (6). Bu enzimlerden en önemli katalitik aktiviteye sahip olanlar; DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B'dir. DNMT1, daha çok onarım metil transferazı olarak çalışır ve DNA zincirinde kurulu olan metilasyon paternlerinin yeni zincirlere aktarılmasından sorumludur. De novo metil transferazlar olarak isimlendirilen DNMT3A ve DNMT3B enzimleri erken embriyonik aşamada DNA metilasyonu için önemlidirler. DNMT3A ve DNMT3B enzimleri ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenme sebebiyle obezitenin tetiklenmesi durumunda artmış leptin promotormetilasyonu ile de yakından ilişkilidir (6, 9, 10).

N-5-metiltetrahidrofolat formundaki folat vücudun DNA metilasyonu için gereken evrensel metil donörü olan S-adenosilmetiyonin (SAM) oluşumu için metil gruplarını sağlar (11). SAM, metiyonin döngüsünde; metiyonin, folat, kolin, betain, B2 vitamini, B6 vitamini ve B12 vitamini dâhil diyetle bulunan birkaç öncü tarafından sentezlenir. Hepsi farklı yerlerde metiyonin döngüsüne girer ve SAM sentezine katkıda bulunur. Bu besin öğelerindeki eksiklikler, SAM havuzunda değişikliklere neden olabilir ve bu da DNMT aktivitesini ve DNA metilasyonunu etkileyebilir. Metilomun kurulması ve sürdürülmesi bu nedenle beslenme faktörlerine karşı savunmasızdır. Bir kişinin hayatı boyunca yaşadığı beslenme zorlukları, DNA metilasyonunun yanı sıra gelişim ve bireyin sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir (10).

DNA metilasyonu memelilerde yaygındır ve tüm CpG'lerin yaklaşık %70-80'i metillenmiştir. Yerleştirildiği genomik bağlama bağlı olarak, DNA metilasyonu farklı şekilde yorumlanabilir ve çeşitli düzenleyici roller oynayabilir. Örneğin, genom boyunca dağılmış olan ve memeli genomunun yaklaşık %40'ını oluşturan transpoze edilebilir elementler, yüksek oranda metillenmiş dizilerdir. Somatik hücrelerde, DNA metilasyonu, transpozon ekspresyonunu ve hareketliliğini bastırmak için gereklidir. Böylece genomu, mobilize edildiğinde genom istikrarsızlığına neden olabilen bu elementlerin zararlı etkilerinden korur. Bunun aksine, genellikle promoterlerin yakınında bulunan CpG açısından zengin diziler olan CpG adaları, genellikle DNA metilasyonundan yoksundur (12).

Anormal DNA Metilasyonu

DNA metilasyonunun temel görevleri; genomun yapısal bütünlüğünün korunması ve gen ifadesinin baskılanmasıdır (13). Gelişen tümörlerdeki hipometilasyon ve hipermetilasyon durumları, araştırmacıların metilasyon sürecini incelemesini sağlamıştır (4). DNA hipometilasyonu, insan tümörlerinde tanınan ilk epigenetik anormalliktir. DNA dizilerinin hipometilasyonu genellikle tümörjenezin erken aşamalarında veya hiperplazi gibi anormal neoplastik olmayan dokuda gözlenir (14).

İlk kez 1983 yılında DNA metilasyonu ve kanser arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Kanserli yapıya sahip hücre genomlarının normal hücre genomlarına göre hipometile yapıda olduğu gösterilmiştir (15). DNA'nın hipometilasyonu onkogenleri aktive eder ve transpozon hareketliliğinin artmasına sebep olur. Ve bu süreç genomik kararsızlığa sebep olarak kansere yol açar. Tümör tiplerindeki metilasyon seviyelerinde farklılıklar bulunmaktadır. Farklı tümör çeşitlerindeki CpG adacıklarında görülen aşırı metilasyonun rastgele meydana gelmediği savunulmaktadır (13).

Hamilelik sırasında yetersiz folat düzeylerinin bebekte nöral tüp defekti gelişme riskini artırabileceği iyi bilinmektedir. Folat takviyesinin nöral tüp defektini nasıl önleyebileceği bilinmemektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar insanlarda değişen DNA metilasyon paternlerinin söz konusu olabileceğini öne sürmüştür (16, 17). Nöral tüp defektli insan fetüslerinin beyinde önemli hipometilasyon seviyeleri gösterilmiştir (18).

DNA metilasyon kalıpları, özellikle normal gelişim ve yaşlanma ile ilişkili yeniden programlama olayları sırasında yaşam boyunca değişmektedir. Bireyler yaşlandıkça, normal olarak metillenmemiş CpG adalarında lokusa özgü promotör hipermetilasyonu ile eş zamanlı olarak genom çapında kademeli DNA hipometilasyonu meydana gelir. Bu, genom kararsızlığına veya gene özgü baskılanmaya yol açar. Yaşam seyri boyunca bu yeniden programlama olayları, dokuya özgü DNA metilasyon paterniyle sonuçlanır. Bu epigenetik paternlerdeki farklılıklar, hücrel farklılaşma ve doku homeostazı için önemlidir (3).

DNA Metilasyonu ve Beslenme

DNA metilasyon kalıpları, birçok çevresel maruziyete ve diyet dâhil yaşam tarzı faktörlerine yanıt verir. Beslenme faktörleri, DNA metilasyonunda rol alan enzimlerin aktivitesini değiştirerek DNMT gibi veya metil donörlerin SAM sentezi için kullanılabilirliğini değiştirerek DNA metilasyonunu etkileyebilir (7).

Çalışmalar polifenoller, flavonoidler ve fitoöstrojenler dâhil birçok diyet faktörünün DNA metilasyonu üzerindeki etkilerini göstermiştir (19-21). Örneğin, Akdeniz diyeti ile beslenmenin antiinflamatuvar etkilerinin proinflamatuvar genlerin hipermetilasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22). Çoklu doymamış yağ asitleri, onkojenik ve lipojenik genleri baskılayan birkaç miRNA'nın ekspresyonunu pozitif olarak modüle etmiştir (23). Ayrıca; resveratrol, epigallocateşin 3-gallat, kurkumin, sülforafan ve genisteinin anti kanser özellikleri tümör baskılayıcı genlerin hipometilasyon ve asetilasyonu; onkojenleri hedefleyen miRNA'larda artış dâhil olmak üzere bazı epigenetik modifikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (19, 24). Benzer şekilde, elma polifenoller ve pterostilben (bir resveratrol türevi), lipid metabolizmasına dâhil olan genlerin metilasyon durumunu düzenleyerek diyetle indüklenen obeziteyi önlemiştir (24). Ayrıca, kurkuminin DNA metilasyon modellerini ve anahtar genlerin histon modifikasyonlarını modüle ederek karaciğer hasarı ve kalp yetmezliğine karşı koruyucu etkiler uyguladığı bildirilmiştir (25). Ek olarak, çalışmalar enerjisi alımının kısıtlanmasının bazı sağlık yararlarının kısmen, anormal DNA metilasyon modellerinin ve kromatin değişikliklerinin önlenmesi dâhil epigenetik mekanizmalar tarafından aracılık edildiğini göstermiştir (26, 27). Bu nedenle, orta dereceli enerji azalmalarının epigenetik mekanizmalar yoluyla yaşlanmaya bağlı bazı hastalıkların başlangıcını geciktirmeye ve yaşam süresini uzatmaya katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (25).

Anormal DNA metilasyon profilleri; kanser, otoimmün hastalıklar, nörolojik kusurlar ve metabolik bozukluklar gibi birçok hastalığın ortaya çıkması ile ilişkilidir. Farklı diyet türleri epigenetik süreçleri değiştirebilir. Beslenme faktörleri ve DNA metilasyonu; obezite, dislipidemi, tip 2 diyabet (T2DM), non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkilidir. Örneğin, yüksek yağlı ve şekerli diyetler, obezitenin gelişmesine katkıda bulunabilen, besin alımını kontrol eden nöropeptid genlerinin anormal metilasyon modelleriyle ilişkilendirilmiştir (10, 25).

Farklı beslenme faktörlerinin DNA metilasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır:

a) Yetersiz Protein Alımı: Sıklıkla maternal yetersiz beslenme için bir model olarak kullanılan düşük proteinli bir diyetin, DNA metilasyonunda değişikliklere ve yetişkinliğe kadar devam edebilecek metabolik bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir (10). Gebe sıçanları düşük proteinli bir diyetle beslemek, DNA metilasyonunda genel veya lokusa özgü değişikliklerle sonuçlanmıştır. Metionin metabolizmasındaki değişikliklerin homosistein üretimini artırdığı ve bunun da fetüste DNA metilasyonunda değişikliklere yol açtığını gösterilmiştir. Maternal homosisteindeki bir artış, fetal gelişimi tehlikeye atabilir ve yetişkin yaşamda glukoz intoleransının ve hipertansiyonun başlamasına yol açabilir (28). İnsan verileri ayrıca, kıtlık öyküsü yaşayan annelerin yavrularının, fetal yaşamda meydana gelen epigenetik değişikliklerle ilişkili metabolik hastalıklar geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Düşük proteinli ve düşük kalorili bir diyet, yavrularda belirli lokuslarda hem hipometilasyona hem de hipermetilasyona yol açar (29, 30).

b) Enerji Alımının Kısıtlaması: Enerji alımının kısıtlamasının yaşam süresini uzatabildiği ve obezite ve T2DM gibi kronik hastalıkların başlangıcını geciktirebildiği gösterilmiştir (31, 32). Enerji alımının kısıtlaması, faydalı etkilerini epigenetik mekanizmalar yoluyla da gösterebilir. Obez bireylerde kısa süreli enerji alımının kısıtlanması, anormal DNA metilasyonunu geri döndürebilir. Açlık dönemleri, DNA metilasyonu yoluyla sağlığı ve hastalığı da etkileyebilir (33, 34). Örneğin, düşük doğum ağırlıklı bireyler, yetişkin yaşamda artmış insülin direnci ve T2DM riskine sahiptir ve normal doğum ağırlıklı bireylerden uzun süreli açlığa farklı yanıt verirler. Açlığa farklı yanıt, düşük doğum ağırlığına sahip olan deneklerin kaslarında PPARGC1A'da artmış DNA metilasyonu ile ilişkili bulunmuştur (10).

c) Yüksek Yağlı Diyetle Beslenme: Yüksek yağlı diyetle beslenme obezitenin gelişmesine katkıda bulunabilen, besin alımını kontrol eden nöropeptid genlerinin ekspresyonunu ve metabolik işlev bozukluklarına yatkınlığı etkileyebilecek DNA metilasyon değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (25). Beş günlük bir aşırı besleme müdahalesi, insan yağ dokusu ve iskelet kasında hem gen ekspresyonunda hem de metilasyon modellerinde değişikliklere neden olmuştur. Bu değişiklikler düşük kalorili diyetle 6-8 hafta sonra bile tam olarak tersine çevrilememiştir. Bu ise belirli lokuslardaki metilasyon değişikliklerinin zamanla birikebileceğini düşündürmüştür (10). Yağ bileşiminden bağımsız olarak yüksek yağlı diyetlerle aşırı beslenmenin adipoz dokuda, özellikle adiposit farklılaşmasını, lipid metabolizmasını ve adipoz doku genişleme yollarını etkileyen promotör bölgelerde DNA metilasyonunu arttırdığı görülmüştür (35). Diyet yağının sadece miktarının değil, aynı zamanda bileşiminin de insülin direnci, obezite veya T2DM gibi metabolik bir hastalığa yakalanma riski üzerinde derin etkilere sahip olabileceği de düşünülmektedir (10).

Çalışmalar beslenmenin, DNA metilasyonu üzerinde üç yol ile etkili olduğunu göstermektedir:

1. Diyetle alınan metil donörlerinin doğrudan metilasyonu etkilemesi: DNMT'ler ve protein metil transferazlarda görevli olan metil donörü SAM; kolin, folat, metiyonin, betain, B2, B6 ve B12 vitamini gibi birçok diyet öncülünün metiyonin döngüsünde sentezlenmektedir. Bu öncüller, SAM sentezine katılmaktadırlar ve metiyonin sentezlenmesinde farklı bölgelerde görevlidirler. Bu nedenle, metil donör miktarındaki azalma, düşük SAM sentezi ile genel DNA metilasyonunda azalmaya yani DNA hipometilasyonuna neden olur. Metil donörlerinin artması ise DNA'da hipermetilasyona sebep olmaktadır (36).

2. DNMT aktivitesi: DNMT'ler, kofaktör olarak aktivite için SAM'a ihtiyaç duyar. Soya içerisinde bulunan genistein ve yeşil çay içerisinde bulunan epigallocateşin 3-gallat gibi diyetle alınan polifenollerin in vitro olarak DNMT'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (37). Diyetle birçok polifenolik bileşik alınmakla birlikte alınan miktar çok düşük düzeyde olduğu için bu bileşiklerin DNA metilasyon döngüsüne etki edip etmediği netlik kazanmamıştır (36).

3. Metiyonin döngüsündeki enzimlerin aktivitesi: Folat döngüsünde B6 ve B12 vitaminleri kofaktör olarak rol oynarlar. Bu kofaktörler, tek karbon döngüsü ve üretilen SAM miktarını düzenleyerek DNA metilasyonunu etkileyebilmektedir. Yüksek miktar etanolün B6 ve B12 vitaminlerinin etkinliğinin inhibisyonuna sebep olarak folat/metiyonin döngüleri üzerinden SAM üretimini engellediği ve DNA metilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

DNA Metilasyonu ve Hastalık İlişkisi

Epigenetik farklılıklar T2DM, KVH, obezite gibi metabolik hastalıklar ile ilişkilidir. Genetik çeşitlilikler düşük orandaki kalıtsal hastalık risklerinden sorumludur (10, 25). Epigenom ve metabolik hastalık riskleri üzerindeki doğum öncesi ve doğum sonrası çevresel etkileri ele alan çalışmalar vardır (38, 39). Örneğin, doğumdan önceki ya da sonraki dönemde fazla veya yetersiz beslenme obezite insidansında artışa yol açan epigenetik programlanmaya sebep olmaktadır. Metabolik bozukluklara neden olan üç epigenetik mekanizma bulunur. Bunlar; DNA modifikasyonu (hidroksimetilasyon ve metilasyon), histon modifikasyonu (asetilasyon, metilasyon, sumuilasyon, ubiquitilasyon, ADP ribosilasyon ve sitrulinasyon) ve kodlama yapmayan RNA'ların değiştirilmiş ifadesidir. Bireysel mekanizmalara bağlı olarak epigenetik çeşitlilik gen ekspresyonunu baskılayabilir ya da uyarabilir (40).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Yaşlanmayla birlikte DNA metilasyon düzeyi önemli ölçüde değişmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar gibi yaşa bağlı gelişen hastalıkların patofizyolojisinde miRNA'ların önemli bir yeri vardır (41). DNA metilasyonu, diyet faktörlerinin KVH'ın gelişimi ve önlenmesi üzerindeki etkisini açıklayabilen altta yatan bir moleküler mekanizma olarak gösterilmiştir (5).

Uzun süreli fazla karbonhidrat ve lipid alımı, kromatin yapısını değiştiren, DNA bağlayıcı proteinlerin asetilasyonunu artıran, otofajiyi baskılayan ve yaşa bağlı patolojileri hızlandıran asetil-CoA'yı yükseltebilir. A-linolenik asit, EPA ve DHA gibi dolaşımdaki yağ asitleri, KVH özellikleriyle ilişkili olan APOE, IL6 ve ABCA1 gibi genler için DNA metilasyon bölgelerindeki değişiklikleri etkiler. EPA tümör baskılayıcı gen üzerinde demetilasyon etkisine sahiptir. Yağ bileşiminden (doymuş veya çoklu doymamış yağ) bağımsız olarak yüksek yağlı diyetlerle aşırı beslenme, özellikle adiposit farklılaşmasını, lipid metabolizmasını ve adipoz doku genişleme yollarını etkileyen promoter bölgelerde, yağ dokusunda DNA metilasyonunu artırmıştır (35, 42).

Ma ve ark. (2016) diyetle toplam yağ alımı ile plazma HDL-kolesterol arasındaki ilişkinin, hepatik lipaz geninde bulunan bir genetik varyant tarafından değiştirildiğini ve diyetle PUFA alımı ile plazma açlık triaçilgliserol arasındaki ilişkinin, APOA5 geninde yer alan genetik varyantlar tarafından değiştirildiğini bulmuştur (42).

Metiyonin, kolin/betain ve metil/folat/vitamin B12'den türetilen diyet metil grupları, SAM oluşumuna yol açan öncüler olduklarından, DNA ve histon metilazları doğrudan etkiler (35).

Selenyum ve A vitamini eksiklikleri, kritik genlerin DNA metilasyon durumunu etkileyerek KVH patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (25). Diyetle alınan karotenoidler ve B vitaminleri ise daha düşük KVH riski ile bağlantılı daha uzun telomer boyları ile ilişkilendirilmiştir (35).

Meyvelerde, sebzelerde ve yeşil çay, kırmızı şarap ve kakao gibi diğer diyet bileşenlerinde bulunan flavonoidler, kurkuminoidler ve stilbenler dâhil polifenoller, iyi belgelenmiş antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif etkilere sahip en büyük biyoaktif bileşik grubunu oluşturur. Çalışmalar, bunların vasküler yapı ve fonksiyon, inflamasyon ve çoklu kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki yararlı etkilerini doğrulamıştır (19, 35).

Diyet modelleri arasında, meyve ve sebzeler açısından zengin beslenme modellerinin yanı sıra zeytinyağı, baklagiller, meyve ve sebzeler açısından zengin Akdeniz diyeti, daha uzun lökosit telomer uzunluğu ve daha düşük KVH riski ile ilişkilendirilmiştir (35, 43).

Obezite

Yakın zamanlı çalışmalarda DNA metilasyonu ve yağlanma arasında anlamlı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (6, 9, 10). Çalışmalar; çoğu obez insanda görülen diyeti taklit eden 5 günlük yüksek yağlı bir diyetin, insan iskelet kasında ve yağ dokusunda hem gen ekspresyonunu hem de metilasyon modellerini değiştirdiğini hem de bu değişikliğin kontrol diyetiyle tersine çevirmekten daha kolay olduğunu göstermiştir (10, 44).

Sharp ve ark. (2015) obez annelerin yavrularının, zayıf annelerin çocuklarına kıyasla kordon kanında farklı şekilde metillenmiş bir dizi CpG bölgesi gösterdiğini bildirmiştir (45). Yine aynı çalışmada normal kilolu kadınların çocukları ile karşılaştırıldığında, obez kadınların çocukları farklı şekilde metillenmiş 28 bölgeye sahiptir ve düşük kilolu kadınların yavruları, farklı şekilde metillenmiş çok daha fazla sayıda bölgeye sahiptir. Bu çalışmaya göre maternal obezitenin etkisi, baba obezitesinin etkisinden daha güçlüdür ve altta yatan intrauterin mekanizmayı desteklemiştir (45).

DNA metilasyonu ile ergenlerdeki BKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen He ve ark. (2019) yaptığı çalışmada DNA metilasyon değişikliğinin sağlıklı ergenlerde bile obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezite ile ilgili genlerdeki metilasyon profillerindeki toplu değişiklik, obeziteye yol açabilmektedir (46).

Kilo vermek için düşük kalorili diyet uygulayan obez hastalar üzerinde yapılan araştırmada hem yüksek hem de düşük kilo kaybı sergileyen kişilerde DNA metilasyon modellerinde farklılıklar olduğu görülmüştür (47).

Doymuş yağ asitlerinin aşırı alımı özellikle karbonhidrat metabolizması, lipid metabolizması ve oksidatif fosforilasyonla ilgili adipoz dokudaki genlerin metilasyonunun artmasına neden olur. Diyete bağlı olarak DNA metilasyonundaki değişiklikler farklı yaşam evrelerinde gen ve dokuya özgüdür. Ek olarak, metilasyondaki farklılıklar cinsiyete ve genotipe bağlıdır (38).

Epigenetik programlama, obezite gelişimine katkıda bulunabilir ve bunun yanı sıra kardiyovasküler ve metabolik problemlerin ortaya çıkma riskinde rol oynar (39).

Tip 2 Diyabet

Bozulmuş insülin sekresyonu ile kombinasyon halinde insülin direncine bağlı olarak gelişen T2DM, kronik olarak yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterizedir. Yaşlanma, hareketsiz bir yaşam tarzı ve obezitenin iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu dâhil hedef dokularda insülin direncine katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir. Yüksek lipit ve glukoz seviyelerine uzun süre maruz kaldıktan sonra pankreas adacığı işlevi azalır. Yaşlanan popülasyonlar ve artan obezite prevalansı nedeniyle, T2DM'li hasta sayısı dünya çapında endişe verici oranlarda artmaktadır (44).

Diyabetik ve obez hastalardaki DNA metilasyonunda karaciğer, pankreas, iskelet kasları ve adipoz doku gibi dokularda metabolik değişikliklere neden olan farklılıklar görülmektedir (40).

D vitamini, kalsiyum, magnezyum ve krom yoksunluğu, glukoz homeostazı, insülin sinyali ve inflamatuvar yanıt ile ilgili genlerdeki anormal metilasyon modellerini teşvik ederek T2DM gelişme riskini artırabilir (25).

Genetik risk skorlarının diyet tepkileri üzerindeki etkileri ile ilgili olarak, T2DM için daha düşük genetik risk skorlarına sahip bireyler, düşük proteinli bir diyet tüketirken insülin direncinde ve hücre fonksiyonunda daha fazla iyileşme göstermiştir. Tersine, glukoz bozuklukları için daha yüksek genetik risk skorlarına sahip denekler, yüksek yağlı bir diyet tüketirken açlık glukozunda daha yüksek artışlara sahip olduğu gösterilmiştir (25).

Diyabetli deneklerin dolaşımdaki folat seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (48). Üstelik diyetle daha yüksek bir folat alımı, ileriye dönük olarak kadınlarda daha düşük diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir (49). Bir çalışmada postmenopozal kadınlara düşük folatlı bir diyet verilmiştir. Bu durum plazma folatında, plazma homosisteininde ve lenfosit DNA'sının metilasyonunda değişikliklere neden olmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, metil grup metabolizmasının bazı formlarında işlev gören folat havuzları, folat alımındaki diyet değişikliklerine çok hızlı yanıt vermiştir (50).

Obezite ve T2DM için iyi bilinen bir risk geni olan FTO genindeki düşük bir DNA metilasyon seviyesi, T2DM 'nin erken bir belirtecini temsil eder. Doğum öncesi aşamadan yetişkinliğe kadar olan beslenme zorlukları, DNA metilasyonunda obezite ve T2DM gelişme riskini etkileyen değişikliklere yol açabilir (10).

Epigenetik mekanizmaların dinamik ve geri dönüşümlü doğası, obezite ve T2DM 'nin tedavisi ve önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi için benzersiz fırsatlar sunar. Bununla birlikte, temel araştırmayı klinik uygulamaya dönüştürme yolu hala zorludur (10).

Kanser

Kanser ile DNA metilasyonu arasındaki ilişki ilk kez 1983'te kanser hücresi genomlarının normal hücrelere kıyasla hipometile olduğunu tespit eden bir çalışmada gösterilmiştir (51). Kanserın erken evrelerinde sıklıkla ortaya çıkan hipometilasyon, hastalığın şiddetini etkileyen ve çoğu tümör tipinde metastatik potansiyele sebep olan bir durumdur. Normal hücrelerde hipermetile olması gereken, tekrar bölgelerince zengin perisentrik heterokromatin bölgeler, kanser hücrelerinde hipometillenir. Bu da metastaz ile ilişkili genlerin ve onkogenlerin ifadelerindeki artışa yol açmaktadır. Bu durum, tümör hücrelerine özgü genomik kararsızlık ve artan mitotik rekombinasyon gibi karakteristik özelliklerin ortaya çıkmasını tetiklemektedir.

Kanser hücrelerinde genlerin genel hipometilasyonuna ek olarak gene özgü hipometilasyon da vardır. Tümör oluşumunun geç evrelerinde meydana geldiği düşünülen gene özgü demetilasyon, kanser hücrelerinin yerel ortamlarına adaptasyonunu sağlar ve metastazı tetikler (6).

Kanserde en fazla çalışılan epigenetik değişiklik gen promotör bölgelerindeki CpG adacıklarının hipermetilasyonudur. Tümör baskılayıcı genler gibi kanser oluşumunda rol oynayan genlerin CpG adacıkları hipermetile olduğunda genler inaktif hale gelir ve bu da kanser oluşumuna sebep olabilir. DNMT enzimlerinin aşırı ekspresyonu ile CpG adacıklarının hipermetilasyonu meydana gelir (52). CpG adacıklarında doku ve gene özgü metilasyon derecesi yaşla birlikte artar. Bu artışta yaşlanmaya bağlı oluşan kanserlerde metilasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (53). Ayrıca tümör gelişimi sırasında hipometilasyonun derecesi de artmaktadır (52).

Kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar, gene özgül hipermetilasyon ve hipometilasyonun genellikle birlikte gerçekleştiğini göstermiştir (54, 55). Kanser hücrelerinde gerçekleşen anormal hipermetilasyonlar, normalde metillenmemiş durumda olması gereken CpG adacıklarında gerçekleşmektedir. Normal hücrelerde, transkripsiyon olayı, tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgesindeki CpG'lerin metillenmemiş olması nedeniyle meydana gelmektedir. Bununla birlikte, kanser hücrelerinde bu tür genlerin CpG adacıklarındaki açıklanamayan de novo metilasyon veya hipermetilasyon durumları, transkripsiyonel sessizliğe neden olmaktadır. Hücre döngüsü, kromatinin yeniden şekillenmesi, DNA onarımı, transkripsiyon, hücre sinyalizasyonu ve apoptozis gibi süreçlerde yer alan genler, neredeyse tüm tümör tiplerinde anormal şekilde hipermetillenmekte ve sessizleşmektedir. Bu durum, tümör hücrelerinin büyümesini destekleyerek genomik kararsızlığın artmasına yol açmaktadır (56). Tümör örnekleri üzerine yapılan bir çalışmada, kanser hücrelerindeki CpG adacıklarının yüksek oranda anormal hipermetilasyona veya de novo metilasyona uğradığı, metilasyon durum ve miktarının da tümör tipine göre değiştiği bildirilmiştir (6).

Beslenme ve diyet faktörleri kanser riski ile ilişkilendirilmiş olsa da epigenetiğin genel olarak ikisi arasındaki mekanik bağlantı olarak hizmet ettiği varsayımı kesin olmaktan uzaktır. Diyet bileşenlerinin bireyin kanser riski üzerinde bir etkisi olabileceğini ve kanser riskinin etkilendiği mekanizmanın muhtemelen bir bireyin genomunun epigenetik modifikasyonu yoluyla olduğu varsayılmakla beraber, bunun başarılı olduğu kesin moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Klasik fizyoloji ve biyokimyaya dayanan makul varsayımlar, bir potansiyel bağlantı olarak tek karbonlu metabolik yol üzerindeki diyet etkilerine işaret etmektedir. Diyet folat, B vitaminleri, kolin, betain ve diğer reaktanlar metil donör havuzunu ve nihayetinde DNA ve histon metilasyonunu etkileyebilir (57).

Folat, A vitamini, B vitamini, potasyum, demir ve selenyum gibi farklı mikro besin ögesi eksiklikleri, tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu ile korelasyon göstermekte ve kanserde rol oynamaktadır (25).

Beslenmenin ayrıca, inflamatuvar yollar veya diğer stres tepkileri yoluyla epigenetik modifikasyonların oluşturulmasını veya sürdürülmesini de etkileyen dolaylı etkileri olduğu hipotezi büyük öneme sahiptir (57).

Diyet modelleriyle ilgili olarak, rafine tahıl ürünleri, tatlılar, şekerlemeler ve işlenmiş etlerin yüksek miktarda alınmasıyla karakterize edilen Batı tarzı bir diyet modelini izleyen

denekler; yüksek miktarda sebze, meyve ve tam tahıllı ürünler tüketenlere kıyasla inflamatuvar yanıt ve kanser sinyali ile ilişkili bir gen ekspresyon profili göstermektedir (25).

Hem yetersiz hem fazla enerji alımının DNA metilasyonu üzerinde etkisi olduğu ve her ikisinin de biyolojik yaşlanma hızı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Aşırı enerji alımı ve buna bağlı yüksek Beden Kütle İndeksi çeşitli kanser türleri için bir risk faktörüdür ve çoklu DNA metilasyon değişiklikleri başlı başına Beden Kütle İndeksi ile ilişkilidir (57).

2. SONUÇ

Hücrelerin düzenli yenilenmeleri ve onarılmaları ile vücut düzenli olarak çalışabilir bu da DNA'nın düzenli çalışması ile mümkün olur. DNA'nın düzenli çalışmasını olumsuz etkileyen bir faktör de metilasyonun olması gerekenden az ya da çok olmasıdır.

Metilasyon, epigenetik mekanizmalardan üzerinde en çok çalışılmış ve etkisi araştırılmış olandır. Bu mekanizma birçok molekül ve bu moleküllerin içinde olduğu sistemdeki bozukluklar ile bağlantılıdır. Epigenetik süreçte beslenmenin rolü önemlidir. Kötü beslenme metabolik ya da kimyasal nedenleri olan birtakım modifikasyonlara neden olarak gen ekspresyonu değiştirebilir. Bu değişikliklere bağlı olarak diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, obezite gibi metabolik hastalıklar görülmektedir.

Sağlıklı toplumlar ve gelecek nesiller için ebeveynlerin beslenme alışkanlıkları düzenlenmelidir. Doğacak çocuklarda iyi beslenme alışkanlıkları ile KVH, kanser, diyabet, obezite gibi epigenetik değişikliklere bağlı hastalıkların görülme sıklığının azaltılabileceği bilinmektedir. Metilasyon döngüsü içinde en çok çalışılmış besin öğeleri A vitamini, C vitamini, E vitamini ile B grubu vitaminlerinden folik asit ve B12 vitamini; minerallerden selenyum, kalsiyum ve çinkodur.

Hastalıklardaki tedavi aşamaları belirlenirken sadece hatalı veya eksik moleküllerin eklenerek ya da çıkarılarak değil, bu süreçlerin etkilendiği epigenetik mekanizmaların da iyi anlaşılacak bireysel tedavilerin oluşturulması önem arz etmektedir. Nutri-epigenetiğin temel amacı, diyetin hastalığındaki rolünü daha iyi anlamaktır. Nutri-epigenetik yaklaşımlar, yaşam boyu diyetin rolünü ve hastalığın önlenmesi ve tedavisindeki olası rolünü anlamak için moleküler bir temel sağlar. Epigenom çapındaki araştırmalar, bütünleştirici bir yaklaşım uyguladıkları ve diyetin değiştirici olduğu temel düzenleyici yolları ve etkileşimleri tanımlayabildikleri için gelecekteki çalışmalarda değerli olacaktır. Özellikle inflamatuvar hastalıklar gibi karmaşık mekanizmalara sahip olan hastalıklardaki metilasyon döngüsünün rolünün tam olarak bilinmemesi, yeni araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Pizzorusso, T., & Tognini, P. (2020). Interplay between Metabolism, Nutrition and Epigenetics in Shaping Brain DNA Methylation, Neural Function and Behavior. *Genes*, 11(7), 742.

2. Zhang, N. (2015). Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals. *Anim Nutr*, 1(3), 144-151.
3. Anderson, O. S., Sant, K. E., & Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem*, 23(8), 853–859.
4. Merdol, T. K. (2018). DNA metilasyonu ve beslenme. *Bes Diy Der*, 46(2), 103-106.
5. Glier, M. B., Green, T. J., & Devlin, A. M. (2014). Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res*, 58(1), 172-182.
6. Güler, C., & Balcı Peynircioğlu, B. (2016). DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *Acıbadem Univ Sağlık Bilim Derg*, (2):61-68.
7. ElGendy, K., Malcomson, F. C., Lara, J. G., Bradburn, D. M., & Mathers, J. C. (2018). Effects of dietary interventions on DNA methylation in adult humans: systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 120(9), 961–976.
8. Kadayıfci, F. Z., Zheng, S., & Pan, Y. X. (2018). Molecular mechanisms underlying the link between diet and DNA methylation. *Int J Mol Sci*, 19(12), 4055.
9. Koban, B. U., Vural, E. Z. T., Işıtmangil, G., & Gönenç, I. (2017). Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri. *TJTFFP*, 8(4), 108-117.
10. Parrillo, L., Spinelli, R., Nicolò, A., Longo, M., Mirra, P., Raciti, G. A. et al. (2019). Nutritional factors, DNA methylation, and risk of type 2 diabetes and obesity: Perspectives and challenges. *Int J Mol Sci*, 20(12), 2983.
11. Crider, K. S., Quinlivan, E. P., Berry, R. J., Hao, L., Li, Z., Maneval, D. et al. (2011). Genomic DNA methylation changes in response to folic acid supplementation in a population-based intervention study among women of reproductive age. *PloS One*, 6(12), e28144.
12. Vukic, M., & Daxinger, L. (2019). DNA methylation in disease: Immunodeficiency, Centromeric instability, Facial anomalies syndrome. *Essays biochem*, 63(6), 773–783.
13. Ayaz, G. B., Şahin, Ö., Ayaz, U., & Özdemir, S. M. (2019). Epigenetik ve kanser. *Madde, Diyalektik ve Toplum*, 2(1), 94-103.
14. Ehrlich M. (2019). DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetics*, 14(12), 1141–1163.
15. Jones, P. A., & Buckley, J. D. (1990). The role of DNA methylation in cancer. *Adv Cancer Res*, 54, 1-23.
16. Blom, H. J. (2009). Folic acid, methylation and neural tube closure in humans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 85(4), 295-302.
17. Rohtus, A., Jansen, K., Geet, C. V., & Freson, K. (2015). Nutri-epigenomic studies related to neural tube defects: does folate affect neural tube closure via changes in DNA methylation?. *Mini Rev Med Chem*, 15(13), 1095-1102.
18. Chang, H., Zhang, T., Zhang, Z., Bao, R., Fu, C., Wang, Z. et al. (2011). Tissue-specific distribution of aberrant DNA methylation associated with maternal low-folate status in human neural tube defects. *J Nutr Biochem*, 22(12), 1172-1177.
19. Szabo, L., Molnar, R., Tomesz, A., Deutsch, A., Darago, R., Nowrasteh, G. et al. (2021). The effects of flavonoids, green tea polyphenols and coffee on DMBA induced LINE-1 DNA hypomethylation. *PLoS One*, 16(4), e0250157.
20. Lim, U., & Song, M. A. (2012). Dietary and lifestyle factors of DNA methylation. *Methods Mol Biol*, 863, 359–376.
21. Li, Y., & Tollefsbol, T. O. (2010). Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem*, 17(20), 2141–2151.
22. Arpón, A., Milagro, F. I., Razquin, C., Corella, D., Estruch, R., Fitó, M. et al. (2017). Impact of consuming extra-virgin olive oil or nuts within a Mediterranean diet on DNA

- methylation in peripheral white blood cells within the PREDIMED-Navarra randomized controlled trial: A role for dietary lipids. *Nutrients*, 10(1), 15.
23. Gil-Zamorano, J., Martin, R., Daimiel, L., Richardson, K., Giordano, E., Nicod, N. et al. (2014). Docosahexaenoic acid modulates the enterocyte Caco-2 cell expression of microRNAs involved in lipid metabolism. *J Nutr*, 144(5), 575–585.
 24. Boqué, N., de la Iglesia, R., de la Garza, A. L., Milagro, F. I., Olivares, M., Bañuelos, O., et al. (2013). Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res*, 57(8), 1473–1478.
 25. Ramos-Lopez, O., Milagro, F. I., Allayee, H., Chmurzynska, A., Choi, M. S., Curi, R. et al. (2017). Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 10(1-2), 43-62.
 26. Gensous, N., Franceschi, C., Santoro, A., Milazzo, M., Garagnani, P., & Bacalini, M. G. (2019). The impact of caloric restriction on the epigenetic signatures of aging. *Int J Mol Sci*, 20(8), 2022.
 27. Nicoletti, C. F., Nonino, C. B., de Oliveira, B. A., Pinhel, M. A., Mansego, M. L., Milagro, F. et al. (2016). DNA methylation and hydroxymethylation levels in relation to two weight loss strategies: Energy-restricted diet or bariatric surgery. *Obes Surg*, 26(3), 603–611.
 28. Rees, W. D., Hay, S. M., Brown, D. S., Antipatis, C., & Palmer, R. M. (2000). Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. *J Nutr*, 130(7), 1821–1826.
 29. Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S. et al. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(44), 17046–17049.
 30. Tobi, E. W., Slagboom, P. E., van Dongen, J., Kremer, D., Stein, A. D., Putter, H. et al. (2012). Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19. *PloS One*, 7(5), e37933.
 31. Wilhelmi de Toledo, F., Grundler, F., Sirtori, C. R., & Ruscica, M. (2020). Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med*, 52(5), 147–161.
 32. Golbidi, S., Daiber, A., Korac, B., Li, H., Essop, M. F., & Laher, I. (2017). Health benefits of fasting and caloric restriction. *Curr Diab Rep*, 17(12), 123.
 33. Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 39, 46–58.
 34. Campión, J., Milagro, F. I., Goyenechea, E., & Martínez, J. A. (2009). TNF-alpha promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. *Obesity*, 17(6), 1293–1297.
 35. Kalea, A. Z., Drosatos, K., & Buxton, J. L. (2018). Nutriepigenetics and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21(4), 252–259.
 36. Sarıgöl, Z. (2014). Epigenetik değişiklikler ve beslenme ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 3(2):74-80.
 37. Fang, M. Z., Chen, D., Sun, Y., Jin, Z., Christman, J. K., & Yang, C. S. (2005). Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RARbeta, and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy. *Clin Cancer Res*, 11(19 Pt 1), 7033–7041.
 38. Mierziak, J., Kostyn, K., Boba, A., Czemplik, M., Kulma, A., & Wojtasik, W. (2021). Influence of the bioactive diet components on the gene expression regulation. *Nutrients*, 13(11), 3673.

39. van Dijk, S. J., Tellam, R. L., Morrison, J. L., Muhlhausler, B. S., & Molloy, P. L. (2015). Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics*, 7, 66.
40. Sırıken, B., Sırıken, F., Ünsal, C., & Çiftci, G. (2018). Beslenme ve Epigenetik. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 7, 12-18.
41. Güneş, S., & Bayramov, B. (2016). Yaşlanma ve yaşlanmayla ilişkili hastalıklardaki epigenetik değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 36(3):162-70.
42. Ma, Y., & Ordovas, J. M. (2017). The integration of epigenetics and genetics in nutrition research for CVD risk factors. *The Proc Nutr Soc*, 76(3), 333–346.
43. Tuttolomondo, A., Simonetta, I., Daidone, M., Mogavero, A., Ortello, A., & Pinto, A. (2019). Metabolic and vascular effect of the Mediterranean diet. *Int J Mol Sci*, 20(19), 4716.
44. Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab*, 29(5), 1028–1044.
45. Sharp, G. C., Lawlor, D. A., Richmond, R. C., Fraser, A., Simpkin, A., Suderman, M. et al. (2015). Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol*, 44(4), 1288–1304.
46. He, F., Berg, A., Imamura Kawasawa, Y., Bixler, E. O., Fernandez-Mendoza, J., Whitsel, E. A., et al. (2019). Association between DNA methylation in obesity-related genes and body mass index percentile in adolescents. *Scientific reports*, 9(1), 2079.
47. Milagro, F. I., Campión, J., Cordero, P., Goyenechea, E., Gómez-Uriz, A. M., Abete, I. et al. (2011). A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J*, 25(4), 1378–1389.
48. Nilsson, E., Matte, A., Perfilyev, A., de Mello, V. D., Käkelä, P., Pihlajamäki, J. et al. (2015). Epigenetic alterations in human liver from subjects with type 2 diabetes in parallel with reduced folate levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(11), E1491–E1501.
49. Hong, S. M., Woo, H. W., Kim, M. K., Kim, S. Y., Lee, Y. H., Shin. et al. (2017). A prospective association between dietary folate intake and type 2 diabetes risk among Korean adults aged 40 years or older: the Korean Multi-Rural Communities Cohort (MRCohort) Study. *Br J Nutr*, 118(12), 1078–1088.
50. Gregory, J. F., 3rd, Swendseid, M. E., & Jacob, R. A. (2000). Urinary excretion of folate catabolites responds to changes in folate intake more slowly than plasma folate and homocysteine concentrations and lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr*, 130(12), 2949–2952.
51. Gama-Sosa, M. A., Slagel, V. A., Trewyn, R. W., Oxenhandler, R., Kuo, K. C., Gehrke, C. et al. (1983). The 5-methylcytosine content of DNA from human tumors. *Nucleic Acids Res*, 11(19), 6883–6894.
52. Hatipoğlu, Ö. F., Kaya, E., Yaykaşlı, E., & Yaykaşlı, K. O. (2012). Epigenetik mekanizmalar ve kanser. *Düzce Tıp Fak Derg*, 14(3), 58-68.
53. Sayın, D. B. (2008). Metilasyon ve kanser. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28(4):513-524.
54. Nishiyama, A., & Nakanishi, M. (2021). Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends Genet*, 37(11), 1012–1027.
55. Köhler, F., & Rodríguez-Paredes, M. (2020). DNA Methylation in Epidermal Differentiation, Aging, and Cancer. *J Invest Dermatol*, 140(1), 38–47.
56. Robertson K. D. (2005). DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet*, 6(8), 597–610.
57. Sapienza, C., & Issa, J. P. (2016). Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annu Rev Nutr*, 36, 665–681.