

# HİPERGLİSEMİNİN EPİGENETİK MEKANİZMALAR İLE İLİŞKİSİ

## THE RELATIONSHIP OF HYPERGLYCEMIA WITH EPIGENETIC MECHANISMS

Esmâ SELÇUK<sup>1</sup>, Didem ÖZKAHRAMAN<sup>1</sup>, Yudi GEBRİ FOENNA<sup>1</sup>, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Selçuk E, Özkahraman D, Gebri Foenna Y, Şahin Calapoğlu N. Hipergliseminin Epigenetik Mekanizmalar ile ilişkisi. Med J SDU 2023; 30(3): 582-591.

### Öz

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız olarak fenotipe yansıyan ve kalıtsal olarak aktarılabilen özelliklerdir. Hiperglisemide genetik yatkınlık söz konusudur; ancak çevre, gelişmesinde ve ilerlemesinde kritik roller oynar. Epigenetik değişiklikler genellikle çevresel uyaranları gen ifadesindeki değişikliklere çevirir. Epigenetik faktörler, temel olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lardır. Tüm biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan epigenetik değişiklikler, otoimmün/inflamatuar, kardiyovasküler, kanser, obezite ve tip 2 diyabet gibi tüm dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarının başında gelen hastalıklar ile de yakından ilişkilidir. Özellikle diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonların patojenizinde rol oynayan kronik hiperglisemi, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikro RNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen transkripsiyonunu etkilemektedir. Bu derlemede, hipergliseminin, epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerine ve yol açtığı epigenetik değişimlerin hastalıkların patogenezindeki rollerini açıklamaya odaklandık.

**Anahtar Kelimeler:** DNA metilasyonları, Epigenetik, Hiperglisemi, Hiperglisemik hafıza, Histon modifikasyonları, Komplikasyonlar

### Abstract

Epigenetics are traits that are inherited and reflected in the phenotype, independent of the DNA sequence. There is a genetic predisposition to hyperglycemia; however, the environment plays critical roles in its development and progress. Epigenetic changes often translate environmental stimuli into changes in gene expression. Epigenetic factors are mainly DNA methylation, histone modifications and microRNAs. Epigenetic changes, which play a role in the regulation of all biological processes, are closely related to diseases such as autoimmune/inflammatory, cardiovascular, cancer, obesity and type 2 diabetes, which are among the most important health problems in the world and in our country. In particular, chronic hyperglycemia, which plays a role in the pathogen of diabetes and diabetes-related complications, affects gene transcription through epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modifications and microRNAs. In this review, we focused on explaining the effects of hyperglycemia on epigenetic mechanisms and the role of epigenetic changes it causes in the pathogenesis of diseases.

**Keywords:** Complications, DNA methylations, Epigenetics, Hyperglycemia, Hyperglycemic memory, Histone modifications

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** E.S. / esmaselcuk@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 29.03.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.06.2023

**ORCID IDs of the authors:** E.S: 0000-0002-1481-7834; D.Ö: 0000-0002-3951-0740;

**Y.G.F:** 0000-0002-1380-71-91; **N.Ş.C:** 0000-0002-7376-1607

## Giriş

Hiperglisemi, glukoz homeostazında bozulma ve insülin sekresyonunda azalma gibi nedenlere bağlı olarak gelişen, genetik/epigenetik, çevresel ve immünojenetik faktörler ile birçok ciddi komplikasyona yol açabilen bir durumdur (1). Uzun süreli hiperglisemi sonucunda metabolik hafıza ortaya çıkar. Uzun süreli hiperglisemi, normoglisemik ortam oluşturulduktan ve sürdürüldükten sonra bile devam eden anormal epigenetik işaretlere neden olur. Bu işaretler, mikro ve makrovasküler komplikasyonların erken tespiti için biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bu durum epigenetiğin metabolik hafızaya dahil olduğunu göstermektedir (2).

Çevresel değişikliklere transkripsiyonel tepkiler, organizmaların çevrelere uyum sağlamasına izin vermede kritik bir rol oynar. Gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu, uygun gelişimin ve hayatta kalmanın sağlanması için gereklidir. Bir uyarana yanıt olarak genlerin ekspresyonunun hızının veya gücünün, o uyarana daha önce maruz kalmayla arttığı çeşitli çevresel uyaranlara yanıt olarak evrimsel olarak farklı organizmalarda gözlemlenmiştir (3).

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız olarak fenotipe yansıyan ve kalıtsal olarak aktarılabilen özelliklerdir. Epigenetik işaretler, çevre ve gen ekspresyonu arasındaki bağlantıyı temsil etmekte ve hem doku hem de vücut sıvılarında stabil olduklarından geç komplikasyonların erken saptanması için iyi birer biyobelirteç görevini görmekteler. Genetiğin aksine, epigenetik işaretler çoğunlukla tersine çevrilebilir özelliktedir; bu nedenle, yeni terapötik yaklaşımlar için potansiyel hedefler olabilecekleri düşünülmektedir (2).

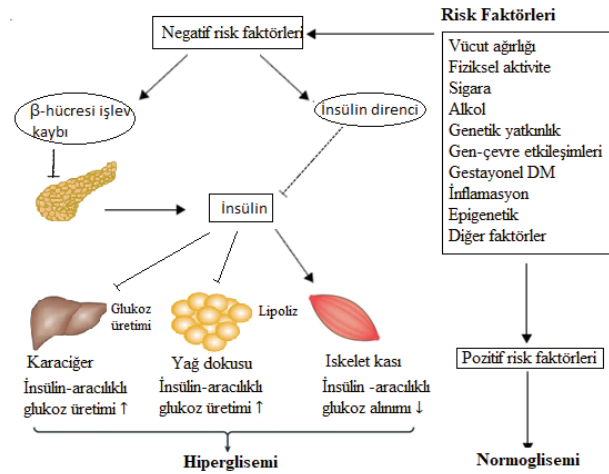
Epigenetik faktörler, temel olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar olarak bilinmektedir. Bu faktörler DNA dizisini değiştirmeden transkripsiyon aktivitesini etkileyebilmektedir. Tüm biyolojik süreçlerin düzenlenmesi için gereklidirler ve beslenme, kimyasallar, stres, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi çevresel etkilere karşı hassastırlar. (2). Çevre, hiperglisemi gelişiminde kritik bir rol oynamasına rağmen, epigenetik modifikasyonların hiperglisemi ve hiperglisemi ile ilişkili hastalıkların başlangıcındaki rolünü destekleyen veriler yeterli değildir; Öte yandan, metabolik bellek ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar sürecinde epigenetik değişikliklerin rolü olduğuna dair biriken kanıtlar göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Gen ekspresyonunu değiştirebilen bazı önemli epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon post-translasyonel modifikasyonlar ve kodlamayan RNA aracılı yollardır. Bu derlemede, epigenetik mekanizmaları tartışarak bunların hiperglisemi, ve çeşitli

komplikasyonları ile ilişkisini açıklığa kavuşturmaya çalışacağız.

## Hipergliseminin Moleküler Patogenezi

Hiperglisemi, açlık sırasında kan glukozunun 125 mg/dL'nin üzerinde ve yemekten 2 saat sonra 180 mg/dL'nin üzerinde olması durumudur. Açlık plazma glukozunun 100 mg/dL ila 125 mg/dL arasında olması, bozulmuş glukoz toleransı veya pre-diyabet olarak tanımlanır. Açlık kan glukozunun 125 mg/dL'nin üzerinde olan bireyler diyabetik olarak adlandırılır (1). HbA1c seviyeleri ile de teyit edilen kronik hiperglisemi, özellikle diyabetik komplikasyonların önde gelen nedenlerinden biridir. Hiperglisemi artan obezite vakaları, hareketsiz yaşam ve yaşlanan nüfus nedeniyle son 20 yılda belirgin artış göstermiştir (4-6).

Hiperglisemi genetik/epigenetik, çevresel ve immünojenetik faktörlerin bir sonucudur. Hiperglisemiye katkıda bulunan primer faktörler, azalmış insülin sekresyonunu, azalmış glukoz kullanımını ve artan glukoz üretimini içerir. Glukoz homeostazı, hepatik glukoz üretimi ile periferik glukoz alımı ve kullanımı arasındaki dengedir. İnsülin, glukoz homeostazının en önemli düzenleyicisidir (7) (Şekil 1).



## Şekil 1

Hipergliseminin patofizyolojisi. Pankreastan insülin salgılanması normalde karaciğer tarafından glukoz çıkışını azaltır, iskelet kası tarafından glukoz alımını artırır ve yağ dokusundan yağ asidi salınımını baskılar. Hipogliseminin patogeneziye katkıda bulunduğu gösterilen çeşitli faktörler hem insülin sekresyonunu hem de insülin direncini etkiler. Azalan insülin sekresyonu, hedef dokularındaki insülin sinyalini azaltır. İnsülin direnci yolları, ana hedef dokuların her birinde insülinin etkisini etkileyerek dolaşımdaki yağ asitlerinin artmasına ve dolayısıyla hiperglisemiye yol açar.

Hiperglisemide, ekspresyon seviyeleri değişmiş olan genler çoğunlukla glukoz metabolizması, inflamasyon ve bağışıklık süreçleri, endotel disfonksiyonu, anjiyogenez, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, hipoksi ve hücre ölümü ile ilgilidir (5,8).

Hiperglisemi tarafından başlatılan bir dizi metabolik anormallik, ROS ve RNS oluşumunu artırarak oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres ise bu metabolik yollardaki anormallikleri artırarak bir kısır döngü oluşturması sonucu hücre ve moleküler düzeyinde etki göstererek düzensiz genetik/epigenetik modifikasyonların yanı sıra yapısal-fonksiyonel hasarlara da neden olur (9).

Hiperglisemi ayrıca kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden lipoproteinlerin etkisinin artmasına da neden olur. Hiperglisemi özellikle albümin üzerinden LDL vasküler hücrelerde endotel hücre harabiyetine neden olmakta ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarmaktadır (10).

Hiperglisemi tedavi edilmediğinde göz, böbrekler, sinirler, kalp ve periferik damar sisteminde hasar gibi hayati tehdit eden birçok ciddi komplikasyona yol açabilir. Bu nedenle, hiperglisemiye bağlı komplikasyonları önlemek ve iyileştirmek için hipergliseminin etki mekanizmalarını son yıllarda hastalıkların patogeneziindeki önemi gittikçe artan epigenetik mekanizmalar ile birlikte etkili ve verimli bir şekilde tanımlamak ve yönetmek hayati önem taşımaktadır.

### Epigenetik Değişiklikler ve Hiperglisemi

Birçok klinik ve hayvan çalışması, erken dönem yoğun kan şekeri kontrolünün ilerleyen dönemlerde ortaya çıkması muhtemel komplikasyonların gelişme riskini azalttığını göstermiştir (11). Konvansiyonel tedavi ve yoğun tedavi alan diabet hastaları ile yapılan bir çalışma (12), konvansiyonel tedavi alanların daha yüksek glikozile hemoglobin (HbA1c) değerlerine sahip olduğu belirlenmiş ve ortaya konan bu durum "metabolik bellek" olarak ifade bulmuştur. Yanı sıra yoğun tedavi alanlarda geç komplikasyonların daha düşük bir sıklıkla görüldüğü ve çalışmanın sonunda, konvansiyonel tedavi alanların da yoğun tedaviyi benimsediğini ifade edilmiştir. Çünkü uzun süreli yüksek kan şekeri seviyelerinin ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler değişiklikler, retinopati, nöropati, ve nefropati riskini arttırmada önemli olduğu bilinmektedir (13, 14). Kronik inflamasyonun, oksidatif stresin, proteinlerin glikasyonu ve epigenetik mekanizmaların uzun süreli hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkan metabolik bellek üzerine etkili olduğuna inanılmaktadır.

Epigenetik mekanizmalar olarak nitelendirilen DNA

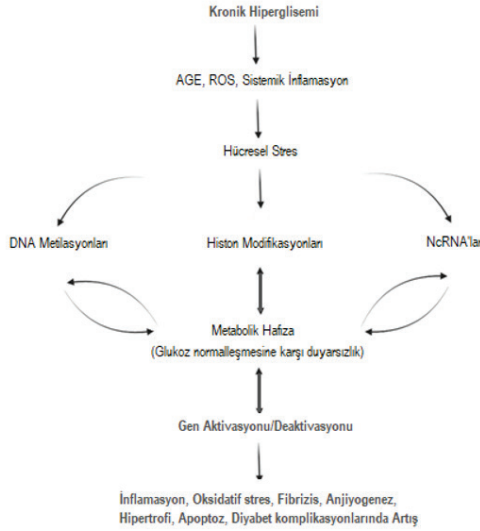
metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar (miRNA'lar), DNA dizisini değiştirmeden transkripsiyon aktivitesi üzerine etki göstermektedir. Beslenme, ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar ve stres gibi çevresel faktörlere karşı duyarlı olan bu mekanizmalar, çok sayıda biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir (15,16). Kanserin yanı sıra kardiyovasküler, inflamatuvar ve otoimmün ve hastalıklar ile obezite ve tip 2 diyabetin de epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğu yapılan araştırmalar ile ortaya konmuştur (2). Ayrıca, gebelik sırasındaki maternal beslenmenin fetal epigenetik değişiklikleri etkilediği ve bu durumun çeşitli uzun vadeli metabolik bozukluklara yol açabileceği de bildirilmiştir (15).

Hiperglisemi denilince ilk akla gelen hastalık olan Tip 1 diabetes mellitus (T1D) genetik ve epigenetik değişiklikler ile çevresel faktörler gibi birbiriyle bağlantılı birkaç faktörden kaynaklanan otoimmün bir bozukluktur. İnsidansı dikkate değer seviyede artış göstermekte olan T1D etiolojisinde DNA hipermetilasyonu, histon deasetilasyonu ve miRNA düzensizliği gibi epigenetik değişikliklerin ve çevresel faktörün öneminin çok fazla olduğu düşünülmektedir (17).

Son dönem çalışmalar incelendiğinde epigenetik mekanizmalar ile metabolizma arsındaki kuvvetli bağlantıların yanında; beslenme alışkanlıklarının da epigenetik olarak gen transkripsiyonunu etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar da mevcuttur. *IGF2*, *GRB10* ve *DLK1* genleri enerji homeostazı ve glukoz tarafından düzenlenen metabolizmanın kontrolünde rol almaktadır (18). *IGF2* geni ile ilgili yapılan bir çalışmada, ebeveyn obezitesinin fetüsün *IGF2*'sinin metilasyonunu etkileyebileceği ve bu değişikliklerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde doğum ağırlığı ve metabolik sendromla ilişkilendirebileceği görülmüştür. Hayvan modellerinde ise ebeveyn kalori kısıtlamasının, *IGF2*'nin epigenetik düzenlenmesini etkilediği belirlenmiştir. *IGF2*'nin aşırı ekspresyonu ile karakterize olan Beckwith-Wiedemann sendromunda da (BWS) vakaların %50 sinde hipoglisemi ile karşılaşılmıştır. Bu durumun nedeni ise *IGF2*'nin hiperinsülinizm etkisidir (19). *GRB10* lokusunun hipometilasyonunun, hem Silver-Russell Sendromu (SRS) hem de BWS gelişiminde rol oynadığı ifade edilmektedir (20). Hayvan modelinin kullanılmış olduğu bir başka çalışmada, *Dlk1-Dio3* kümesinin kısmi kaybına neden olan bir mutasyonun, *DLK1*'in aşırı ekspresyonu nedeniyle doğum sonrası hipotiroidizm ve bozulmuş kahverengi doku gelişimi sergileyerek yaşam boyu hipotiroidizm, obezite ve glukoz intoleransına neden olacağı savunulmaktadır (21, 22).

Uzun süreli hiperglisemi DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikro RNA'lar gibi epigenetik meka-

nizmalar yoluyla genlerin transkripsiyonunu etkileyebilmekte ve buna bağlı olarak inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozis gibi etkenlerle karşı karşıya kalınmaktadır (2) (Şekil 2).



Şekil 2

Epigenetik mekanizmalar ve Hiperglisemi.

### DNA Metilasyonu ve Hiperglisemi

DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından 5-metilsitozin oluşturmak için bir metil grubunun bir sitozin kalıntısının beşinci karbonuna transferini içeren DNA'nın kovalent modifikasyonudur (2, 4). DNA metilasyonunun %60-80'i genlerin promotör bölgelerinde metillenmiş olan CpG'lerde meydana gelir (15). CpG sekansı, palindromik DNA'nın kısa uzantılarıdır ve memeli genomunda, CpG dinükleotidlerinin çoğu metillenir. DNA metilasyonunun etkileri gendeki konumuna bağlıdır. Gen gövdesindeki metilasyon, genin RNA polimeraz transkripsiyonunun azalmış yeteneği ile ilişkilidir. Genin promotöründe veya ilk intronunda (düzenleyici bölge) bulunan metilasyon, başlatma transkripsiyonunun düzenlenmesi için önemlidir ve genellikle gen susturma ile ilişkilidir. Gen susturma mekanizması, iki modelle açıklanabilir: 1) transkripsiyonel ko-aktivatörlerin aynı kökenli dizilerine erişimi, metil grupları tarafından bloke edilir, 2) 5-metil-CpG, kromatinin baskılayıcı durumunu indükler (23). DNA metilasyonu, hücre farklılaşmasında, imprinting ve X kromozomu aktivasyonunda da rol oynar (24, 25).

Memelilerde DNA metilasyonu, belirli genlerin bir alelinin seçici ekspresyonunun ebeveyn orijini tarafından yönetilmektedir. Bugüne kadar tanımlanan tüm imprinting kontrol bölgeleri (ICR'ler), iki ebeveyn kromozomu üzerindeki diferansiyel olarak DNA metillenmiş

bölgelerdir (DMR'ler) ve gelişen embriyoda kalıtsal olarak korunur (16).

Hipermetilasyon genellikle gen susturma ile ilişkilidir ve hipometilasyon artan gen ekspresyonuna yol açar. T1D hastası ile bir birey arasındaki metilasyon seviyesindeki farkın, insülin genine proksimal olarak bulunan ve pre-proinsülini kodlayan dört CpG bölgesinde olduğu bulunmuştur. Bu gen, T1D riskinin gelişmesi için en yüksek ikinci olasılık oranına sahiptir. CpG-19, 234 ve 135'in hipometilasyonu ve CpG-180'in hipermetilasyonu T1D riski ile ilişkilendirilmiştir. Dolaşımdaki metillenmiş ve metillenmemiş insülin genlerinin oranındaki fark, T1D riskinin oluşmasıyla ilişkilendirilmiştir.  $\beta$ -hücre tarafından üretilen daha yüksek metillenmiş DNA seviyesi, T1D'de  $\beta$ -hücresinin yıkımı için olası biyobelirteç olarak kullanılabilir (17).

Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Denemesi (DCCT) katılımcıları ile yapılan bir çalışmada, alınan kan DNA numuneleri üzerinde yapılan DNA metilasyon analizinde, uzun süreli hipergliseminin DNA metilasyonunu etkilediği görülmüştür. Ortalama HbA1c değeri ile de 186 CpG bölgesi arasında ilişki belirlenmiştir. Çalışma sonucunda 16-17 yıl sonra toplanan monositlerde DNA metilasyon paternlerinin kalıcılığının metabolik bir hafıza oluşturduğu da veriler arasında yer almaktadır (2).

T1D'li bireylerde son evre böbrek hastalığı olanlarla böbrek hastalığı olmayanlar arasında yapılan tüm genom tarama DNA metilasyon analizi ile farklı metilasyon desenleri ile diyabetik nefropati riskiyle ilişkili olduğu belirlenen 19 CpG bölgesini ortaya çıkartılmıştır. Bir tanesi, önceden diyabetik nefropatiyle ilişkilendirilen *UNC13B* geninin transkripsiyon başlangıç bölgesinin yukarısında yer almakta ve CpG üzerindeki metilasyon seviyeleri söz konusu hasta grubunda daha yüksek oranda bulunmaktadır (26). Böbrek hücre modellerinde yapılan kantitatif DNA metilasyon profillemesi, kısa süreli yüksek glukoz seviyelerinin DNA metilasyon profillerinde değişikliklere neden olmak için yetersiz olduğunu yani uzun süre hipergliseminin etkinliğini göstermiştir (27).

Gebelikte sık rastlanılan Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)'un dahil edildiği bir çalışmada epigenetik değişiklikler GDM'li kadınlarda tanımlanmıştır (28). Gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruz kalan yenidoğanın fetal metabolik programlanmasında epigenetik değişikliklerin önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Maternal hipergliseminin, leptin ve adiponektin genlerindeki plasental DNA metilasyon değişiklikleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (15).



### Histon Modifikasyonları ve Hiperglisemi

Histonlar nükleozom yapılarını oluşturarak DNA'nın etrafına sarılmasını ve paketlenmesini sağlayan proteinlerdir ve gen regülasyonunda rol oynarlar. 5 ana histon ailesi bulunmaktadır: H1, H2A, H2B, H3 ve H4 (29). Histonların kovalent posttranslasyonel modifikasyonları, histon-DNA etkileşimini değiştirerek gen transkripsiyonu ve onarım, replikasyon ve rekombinasyon gibi diğer DNA süreçlerini etkiler (30). Histon asetilasyonu, histon fosforilasyonu, histon metilasyonu ve histon ubiquitinasyonu gibi farklı posttranslasyonel modifikasyonlar bilinmektedir (31). Histon asetilasyonu ve histon fosforilasyonu genellikle transkripsiyon aktivasyonu ile ilişkilidir. Histon asetilasyonu, lizin yan zincirinin amin grubunda meydana gelerek pozitif yükünün nötrale olmasına neden olup histonlar ve DNA arasındaki etkileşimi zayıflatır. Histon fosforilasyonu da histon proteininin yükünü değiştirir. Serin, treonin ve tirozinin N-terminal histon kuyrukları genellikle fosforile edilir (32, 33). Histon metilasyonu, metilasyonun yeri ve düzeyine bağlı olarak transkripsiyon aktivasyonuna veya baskılanmasına yol açabilir. Metilasyon, lizin, arginin ve histidinlerin yan zincirlerinde meydana gelir ve histon yükünü etkilemez. Lizinler tek, çift veya üçlü metillenebilirken, argininler tek, simetrik veya asimetrik olarak di-metillenebilir. Histidinler ise monometillenebilir (34). Histone ubiquitinasyonu, histon H2A'da lizin 119 (H2AK119) ve histon H2B'de lizin 120 (H2BK120) üzerinde gerçekleşir. H2A ubiquitinasyonu transkripsiyonun baskılanmasıyla ilişkili iken H2B ubiquitinasyonu transkripsiyonal aktivasyonla ilişkilidir (35). Anormal histon modifikasyonları ise çeşitli hastalıklar ve durumlarla ilişkilendirilmiştir (36-38).

DNA paketlenmesinde yer alan histon modifikasyonu, kromatin yapısında kararsızlığa ve anormal DNA onarımlarına da yol açmaktadır. HLA sınıf II histokompatibilite antijen genleri (*HLA-DRB1* ve *HLA-DQB1*) incelendiğinde, H3 histon proteininin lizin 9'unun asetilasyonu (*H3K9Ac*) seviyesinin T1D'lilerde normal bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (17).

Kronik olarak yüksek glukoz seviyeleri, insan monositlerinde histon H3K4 ve K9 demetilasyonunda değişikliklere neden olmaktadır (39). HbA1c düzeyleri monositlerin H3K9 asetilasyonu (*H3K9Ac*) ile ilişkilidir. Daha yüksek HbA1c düzeylerine sahip katılımcılardan izole edilen monositlerde H3K9Ac ile zenginleştirilmiş daha fazla promotör bölge bulunmaktadır. Bu promotör bölgeler, TNFR2 ve NF-κB sinyal yolakları da dahil olmak üzere birçok diyabet ve diyabet komplikasyonu ile ilişkili genler üzerine etkilidir (40).

Yüksek glukoz seviyeleri, çeşitli histon modifikasyon enzimlerinin anormal ekspresyonuna neden olduğu

bilinmektedir. Metiltransferaz olan SET7/9'nun artan seviyeleri, renal mezanşimal hücrelerde ekstraselüler matris genlerinin (41-43), kültüre edilen vasküler düz kas hücrelerinde ve monositlerde ise inflamatuvar genlerin ifadesini etkilemektedir (44, 45). Renal mezanşimal hücrelerde, H3K27me3 metiltransferaz olan *EZH2*'nin azalan ve H3K27me3 demetilaz olan *KDM6B* ve *KDM6A*'nın artan regülasyonu söz konusudur (46). Diyabetik koşullarda vasküler düz kas hücrelerinde (45) ve mezanşimal hücrelerde SEV39H1 metiltransferaz seviyeleri azalmıştır (47). Bir metiltransferaz olan *SUV39H2* genindeki rs17353856 tek nükleotid polimorfizmi de T1D'li bireylerde diyabetik retinopati ile ilişkilendirilmiştir (48). Kültüre edilen insan monosit hücrelerinde yüksek glukoz seviyesinin histon asetiltransferazın yukarı yönlü regülasyonunu, histon deasetilaz aktivitesinin ise aşağı yönlü regülasyonunu sağladığı tespit edilmiştir (49).

Obezite, düşük doğum ağırlığı ve ilerleyen yaş gibi çevresel faktörler ve epigenetik modifikasyonlar tip 2 diyabet (T2D)'e yol açan gen ekspresyonunu etkiler. T2D'de yer alan ana faktör intrauterin gelişme geriliğidir (IUGR). Son zamanlarda, *pankreas* ve *duodenum homeobox 1 (Pdx1)* ekspresyonunu tanımlayan IUGR sıçanı üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Pdx1, esas olarak hem ekzokrin hem de endokrin pankreasın erken oluşumunda ve β hücresinin gelişiminde yer alan homeo alan içeren bir transkripsiyon faktörüdür. IUGR sıçanında 24 saatte Pdx1-mRNA ifadesinde %50 azalma bulunmuştur. Pdx1'in baskılanması doğumdan sonra bulundu ve epigenetik değişiklikleri gösteren IUGR sıçanında zamanla önemli ölçüde azaldığı görüldü. Histon asetilasyonunun ilk belirtisi IUGR sıçanında β hücresinde bulundu, β hücresinin pankreastan izole edilmesi *Pdx1* promotöründe H3 ve H4 seviyesini azalttığını gösteriyordu. H3 ve H4 asetilasyonundaki bu epigenetik değişiklikler, yukarı akış transkripsiyon faktörü 1'in (USF1) *Pdx1* promotör bölgesine bağlanmasıyla ilişkiliydi. USF1, *Pdx1* transkripsiyonunun aktivasyonu için gereklidir ve USF1'in *Pdx1*'e bağlanmasındaki bir azalma, transkripsiyonunun susturulmasına yol açmaktadır. Histon deasetilasyonundaki artış ise IUGR sıçanında H3K4'ün trimetilasyonunda azalmaya ve H3K9 dimetilasyonunda artışa yol açmaktadır. Bu faktörler glikoz homeostazının bozulmasını ve IUGR'de oksidatif stres durumunu indükler. Vücutta hiperglisemi olduğunda, histon asetilasyonunun ve insülin transkripsiyonunun arttırılmasında yer alan *Pdx1*'in p300 HAT ile ilişkisinin artmasına yol açar. Tersini yani hipoglisemik durumda ise *Pdx1*, kromatin yapısında değişikliğe ve insülin transkripsiyonunda azalmaya yol açan HDAC ile ilişkisini güçlendirir. Hiperglisemi, β hücrelerinde *Pdx1* ve insülin genlerinde artan DNA metilasyonuna yol açmaktadır (17).

### Küçük Kodlamayan RNA'lar ve Hiperglisemi

Epigenetik mekanizmalarda görevli kodlanmayan RNA'lar; miRNA'lar, uzun kodlanmayan RNA'lar ve PIWI proteiniyle ilişkili RNA'lardır. miRNA'lar, mRNA'nın doğrudan inhibisyonu ve degradasyonu yoluyla mRNA'ların stabilitesini ve translasyonunu etkileyerek gen ekspresyonunu kontrol eden, küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Kodlanmayan RNA'lar proteine çevrilmezler fakat kromatin yapısının oluşturulması, epigenetik hafıza, transkripsiyon, RNA splicing, editing ve translasyon gibi fizyolojik ve gelişimsel yollarda görev alırlar. PIWI proteini ile ilişkili RNA (pi-RNA), PIWI proteinleriyle bir araya gelerek ribonükleoprotein yapısını oluştururlar. Transkripsiyonları transpozonlar üzerinden yapılır. Sitozole taşınıp kesime uğrayarak PIWI proteinlerine yüklenirler. Yüklenme sonrasında tekrardan nükleusa dönerek transpozonların susturulmasını sağlarlar (29).

miRNA'lar çoğunlukla epigenetik değişiklikler, immün reaksiyondaki değişiklikler ve hücre döngüsü modifikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. T1D hastalarının Treg hücrelerindeki miRNA ekspresyon raporları, miRNA-146a'nın aşırı ekspresyonunu ve miRNA20b, 31, 99a, 100, 125b, 151 ve 365'in düşük ekspresyonunu ve bu durum miRNA'nın T1D'ye yol açan bağışıklık tepkisi düzenlemesine doğrudan dahil olmasına neden olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında ise miRNA21, 34a, 146a ve 29'un aşırı ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla  $\beta$  hücre yıkımına yol açmaktadır. miRNA'ların aşırı ifadesinin insülin direncine, Onecut2 transkripsiyon faktörünün ekspresyonunun azalmasına ve granülofilin seviyesinin artmasına neden olması neticesinde; miRNA ekspresyon seviyelerinin insanlarda  $\beta$ -hücre işlevi ile doğrudan ilişkili olduğunu sonucuna ulaşılmıştır. Yeni teşhis konmuş T1D'li çocuklar ile sağlıklı çocuklardan izole edilen miRNA serum seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, miRNA ekspresyon seviyelerinin glisemik kontrol ve  $\beta$ -hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. T1D hastalarında miR-152, 30a-5p, 81a, 24, 148a, 210, 27a, 29a, 26a, 27b, 25, 200a'nın yukarı yönlü regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, miRNA-25'in glisemik kontrol (hemoglobin A1c veya glikemik hemoglobin, HbA1c) ( $P=0.0035$ ) ile pozitif korelasyona sahipken; rezidüel  $\beta$ -hücre fonksiyonu ile ise negatif korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir ( $P=0.0037$ ) (17).

Bir vaka-kontrol çalışması, diyabetik nefropati ile ilişkili farklı miRNA plazma seviyelerini belirlemiştir. miR-25, miR-27a, miR-126, miR-130b, miR-132, miR-152, miR-320, miR-326, miR-340 ve miR-660 seviyeleri yükselmiş, miR-181a, miR-223 ve miR-574-3p seviyeleri ise düşmüştür. Pankreas-böbrek nakli sonrasında

da, miR-25, miR-27a, miR-130b, miR-132, miR-152, miR-320, miR-326, miR-340, miR-574-3p ve miR-660 seviyeleri normalleşmiştir [98]. Şiddetli diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerin plazmasında, miR-21-3p ve miR-378-3p yükselmiş, miR-16-5p ve miR-29a-3p ise düşmüştür (50). Dolaşımdaki let-7b-5p ve miR-21-5p, ileri evre böbrek hastalığı gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Dolaşımdaki miR-320a ve miR-27b, retinopati insidansı ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (51). Serumdan izole edilen miR-518-3p ve miR-618, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, periferik nöropati ve kardiyovasküler otonom nöropati gibi birden fazla mikrovasküler komplikasyonla pozitif ilişkilendirilmiştir (52).

Diyabetik böbrekte, miR-21, miR-135a, miR-192, miR-200b/c, miR-214 ve miR-377 düzeyindeki artışın renal hipertrofi ve fibrosise neden olduğu belirlenmiştir. miR-21'in yüksek glukoz seviyesine bağlı olarak artan TORC1 aktivitesini artırdığı, böylece renal hücre hipertrofisine ve fibronektin ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiştir. miR-21 ayrıca SMAD7 ve PTEN'in inhibisyonu ile profibrotik ve ekstraselüler matriks genlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (2). PTEN düzeylerindeki azalma yüksek glukozun bir sonucu olarak miR-214'in artmış ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. TGF- $\beta$ 'nin miR-200b ve miR-200c'yi indüklemesi, PI3K'nın bir inhibitörü olan FOG2'nin aşağı yönlü regülasyonuna yol açarak PI3K-Akt yolak aktivasyonuna ve glomerüler mezansimal hipertrofiye neden olmaktadır. miR-377, mezansimal hücrelerde oksidatif stres artışı ile SOD1, SOD2 ve PAK1'i hedefleyerek fibronektin protein üretim artışına neden olmaktadır (53, 54).

Uzun intergenik kodlanmayan RNA (lncRNA)'lar, ifade düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle hiperglisemi durumunda inflamasyon, fibrozis, ER stresine yol açarak diyabetik komplikasyonlarda rol oynayabilmektedir. Bir lncRNA olan ve insülinin spesifikasyonu ve işlevi için gerekli olan  $\beta$ linc1 ( $\beta$ -hücresi lncRNA1) üzerine yapılan bir çalışmada, genomik çevresinde yer alan çeşitli adacığa özgü transkripsiyon faktörlerinin koordineli düzenlenmesinde görev alan  $\beta$ linc1'in sessiz hale getirilmesi durumunda yetişkin farelerde adacık gelişiminin kusurlu olmasına ve glukoz homeostazının bozulmasına neden olduğu gözlemlenmiştir. lncRNA-p3134 incelendiğinde, pankreas  $\beta$  hücrelerindeki glukoz metabolizması ve insülin sinyali ile ilişkili olduğu ve dolaşımdaki seviyesinin diyabetik hastalarda daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Hiperglisemi koşullarında, lncRNA Malat1'in retinalarda yukarı yönde regüle edildiği, STZ ile indüklenen sıçanlarda Malat1 lncRNA yıkımının bozulmuş retinopati ile sonuçlandığı bulunmuştur (17).

### Epigenetik Hafıza ve Hiperglisemi

Hiperglisemi, hem T1DM hem de T2DM'nin ayırt edici özelliğidir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, hiperglisemiye uzun süre maruz kalmanın, insan hücrelerindeki gen ekspresyon profillerini epigenetik olarak değiştirebileceğini ve bu etkinin, terapötik olarak hiperglisemik kontrol sağlandıktan sonra dahi sürdürüldüğünü göstermektedir. Ayrıca, deneysel veriler, hiperglisemi de dahil olmak üzere değiştirilmiş metabolik koşullara uzun süre maruz kalmanın, insan hücrelerini epigenetik olarak etkileyerek yeni nesillere dikey veya yatay transfer edilebildiği kavramının daha da önemli hale gelmesine yol açmıştır. Kronik hiperglisemiye maruz kalmanın ardından oluşan bu kavram "hiperglisemik/epigenetik hafıza" olarak nitelendirilmektedir (55-57).

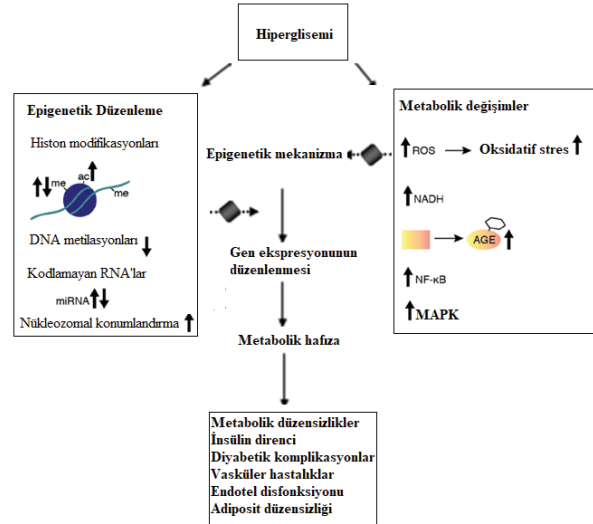
Organizmalar, sıcaklık, besin, inflamatuvar sinyal ve stres gibi çevresel koşullardaki değişikliklere uyum sağlamak için gen ifadesini değiştirir. Bazı durumlarda ise organizmalar önceki bir çevresel durumu hatırlayabilir ve gelecekte bu duruma daha hızlı uyum sağlayabilir. Önceki bir uyarana yanıt olarak epigenetik transkripsiyonel bellek, bir organizmanın aynı uyarana tepkisinde kalıtsal değişiklikler üretebilir.

Çevresel değişikliklere verilen transkripsiyonel tepkiler, organizmaların çevrelerine uyum sağlamasına imkan sağlamada kritik bir rol oynar. Gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu, uygun gelişimin ve hayatta kalmanın sağlanması için gereklidir. Bir uyarana yanıt olarak genlerin ekspresyonunun hızının veya gücünün, o uyarana daha önce maruz kalmayla arttığı çeşitli çevresel uyarılara yanıt olarak evrimsel olarak farklı organizmalarda gözlemlenmiştir. Örneğin, Arabidopsis'te, ısı şokunu takip eden birkaç gün boyunca, bazı genlerin ısı stresine transkripsiyonel tepkisi daha güçlü veya daha hızlı olduğu belirlenmiştir. HeLa hücrelerinde ise, yüzlerce İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ile indüklenebilir genin, daha önce IFN- $\gamma$ 'ya maruz kalmış hücrelerde daha hızlı/daha güçlü indüksiyon sergilediği tespit edilmiştir (58).

Yapılan çalışmalar, epigenetik transkripsiyonel belleğin, baskılayıcı transkripsiyon üzerine genlerin promotörlerine bağlanan spesifik transkripsiyon faktörleri tarafından başlatıldığını göstermektedir. Bu faktörler, kromatin yapısındaki değişiklikleri ve RNA polimeraz II'nin (RNAPII) bağlanmasını teşvik ederek gelecekteki transkripsiyonel reaktivasyonu destekler. Örneğin, Arabidopsis'teki ısı şoku, "kazanılmış termoleransa" (ısı stresi hafızası) yol açar; burada indüklenen genlerin bazıları, ısı şokundan sonraki günler boyunca ifade edilir ve diğer genler, sonraki bir ısı stresine yanıt olarak daha hızlı indüksiyon sergiler. Isı Şok Faktörü

benzeri transkripsiyon faktörü HSFA2'nin bağlanması, yine bu davranışları sergileyen genleri düzenler. Bu faktör özellikle ilk ısı şokuna değil, ikinci ısı şoku işlemine yanıtı destekler (59).

Transkripsiyonel hafıza ile ilişkili korunmuş bir kromatin değişikliği, histon H3'ün lizin 4 (H3K4me2) üzerindeki dimetilasyonudur. Bu histon işareti, hücre bölünmesi yoluyla kalıtılır ve hafıza için gereklidir. H3K4'ü metilleyen histon metiltransferazdan yoksun olan, alanin veya arginin ile değiştirilen lizin 4 ile bir mutant histon H3'ü eksprese eden mutantlar, INO1 hafızası için bozulur. Bu nedenle H3K4me2, transkripsiyonel bellek için gereklidir. Bitkilerde, plazmodyumda, mayada ve insanda hafıza gösteren genler, promotörlerinde özellikle kalıcı H3K4me2'ye sahip olduğu görülmüştür. H3K4'ün dimetilasyonu, hafıza sergileyen tüm genlerle ilişkilendirilmiştir (3).



### Şekil 3

Hipergliseminin epigenetik transkripsiyonel hafızası.

Azalan DNA metilasyonu, artan histon asetilasyonu ve histon metilasyonundaki değişiklikler ile mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi kromatin modifikasyonları hiperglisemik belleğe katkıda bulunur. Ek olarak, reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artış oksidatif strese yol açar. Ayrıca, NF- $\kappa$ B'deki artış, proinflamatuvar sinyalleme ve kronik inflamasyona yol açar. Geçici hiperglisemiye maruz kalma, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunun devreye girmesi dahil olmak üzere metabolik değişikliklerle ilişkilidir (56). Şekere aşırı maruz kalma, protein yapısını ve işlevini etkileyen gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna yol açmaktadır. Glikolitik genler, PPAR- $\gamma$ 'nin glikolizi inhibe eden genlerin kromatinine bağlanmasının azal-

masıyla birlikte indüklenir, bu da sürekli olarak NA-DH'ın yukarı regülasyonu ile sonuçlanmaktadır (60, 61). Hiperglisemik faktörler metabolik düzensizliğe ve insülin direncine yol açarak vasküler hastalık, endotel disfonksiyonu ve adiposit düzensizliği gibi diyabetik komplikasyonlara yol açmaktadır (62) (Şekil 3).

## Sonuç

Hücreye kimliğini kazandıran, fenotipini ortaya çıkaran epigenetik mekanizmalara gündün güne ilgi artmaktadır. Biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan epigenetik değişiklikler günümüzün hastalıkları olan kanser, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve tip 2 diyabet ile de yakından ilişkilidir. Epigenetik mekanizmalar metabolik hafızada da önemli rol oynamaktadır. Metabolik hafıza, uzun süreli hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli hiperglisemi, normoglisemik ortam oluşturulduktan ve sürdürüldükten sonra bile devam eden anormal epigenetik işaretlere neden olur, bu da epigenetiğin metabolik hafızaya dahil olduğunu gösterir. Bu işaretler, mikro ve makrovasküler komplikasyonların erken tespiti için biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Epigenetik modifikasyonlar tersine çevrilebildiğinden, yeni terapötik yaklaşımlar için iyi birer hedefler olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak, epigenetik ile ilgili daha ileri çalışmalar, yakın gelecekte hiperglisemi ve hipergliseminin yol açtığı hastalıkların ilerlemesini önlemek veya geciktirmek için bize yeni bir yaklaşım sağlayacaktır.

## Teşekkür

Bu çalışmada emeği geçen Sayın Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU'na teşekkür ederiz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Yazar Katkıları

ES: Çalışmanın planlanması, Araştırma, Makalenin Yazımı

DÖ: Çalışmanın planlanması, Araştırma

YGF: Makalenin Yazımı, Makalenin düzenlenmesi

NŞC: Kaynakların Sağlanması, Metodoloji, Denetim, Makalenin düzenlenmesi

## Kaynaklar

- Villegas-Valverde CC, Kokuina E, Breff-Fonseca MC. Strengthening National Health Priorities for Diabetes Prevention and Management. *MEDICC Rev.* 2018;20(4):5.
- Cugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, Debeljak M, Battelino T, Bratina N. The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Genes.* 2022;13:705.
- D'Urso A, Brickner J. Epigenetic transcriptional memory. *Curr Genet.* 2017; 63:435–439.
- Prandi FR, Lecis D, Illuminato F, Milite M, Celotto R, Lerakis S, Romeo F, Barillà F. Epigenetic Modifications and Non-Coding RNA in Diabetes-Mellitus-Induced Coronary Artery Disease: Pathophysiological Link and New Therapeutic Frontiers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4589.
- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:7783.
- Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina.* 2019;55:546.
- Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, Bryant AL, Olausson J. Hyperglycemia and Cancer: A State-of-the-Science Review. *Oncol Nurs Forum.* 2019;46(4):459-472.
- Jia G, Whaley-Connell A, R. Sowers J. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulinresistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1): 21–28.
- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology.* 2020;37:101799.
- Çetiner Ö, Rakırcıoğlu N. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. *Ok-sidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. Türk Diyab Obez.* 2020;1:60-68.
- Venugopal S. Hyperglycemic memory and its long-term effects in diabetes. *Biomed. Res.* 2016;2016:S354–361.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr.* 1994;125:177–188.
- Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients.* 2017;9:437
- Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care.* 2014;37:9–16.
- Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics.* 2019;14(3):215-235.
- Tzika E, Dreker T, Imhof A. Epigenetics and Metabolism in Health and Disease. *Front. Genet.* 2018;9:361.
- Singh R, Chandel S, Dey D, Ghosh A, Roy S, Ravichandiran V, Ghosh D. Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Bioscience Reports.* 2020;40:BSR20202160.
- Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin. Endocrinol.* 2014;80:773–781.
- Sparago A, Cerrato F, Vernucci M, Ferrero GB, Silengo MC, Riccio A. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat. Genet.* 2004;36:958–960.
- Mokbel N, Hoffman NJ, Girgis CM, Small L, Turner N, Daly RJ, et al. Grb10 deletion enhances muscle cell proliferation, differentiation and GLUT4 plasma membrane translocation. *J. Cell. Physiol.* 2014;229:1753–1764.
- Zhang S, Rattanaraj L, McMillen IC, Suter CM, Morrison JL.



- Periconceptional nutrition and the early programming of a life of obesity or adversity. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011;106:307–314.
22. Charalambous M, Hernandez A. Genomic imprinting of the type 3 thyroid hormone deiodinase gene: regulation and developmental implications. *Biochim. Biophys. Acta* 2013;1830:3946–3955.
  23. T. Keating S, El-Osta A. Epigenetics and Metabolism. *Circ Res.* 2015;116:715–736.
  24. Can Mİ, Aslan A. Epigenetik Mekanizmalar ve Bazı Güncel Çalışmalar. *Karaelmas Fen Müh. Derg.* 2016; 6(2):445-452.
  25. İmre KE, Akyol Mutlu A. Epigenetik Mekanizmalar: Maternal Makro Besin Ögesi Alımının Etkileri. *Bes Diy Derg.* 2022;50(1):92-100.
  26. Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK, Maxwell AP, Beck S, Savage DA. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med. Genom.* 2010;3:33.
  27. Brennan EP, Ehrich M, Brazil DP, Crean JK, Murphy M, Sadlier DM, Martin F, Godson C, van den Boom D, Maxwell AP, et al. DNA methylation profiling in cell models of diabetic nephropathy. *Epigenetics.* 2010;5:396–401.
  28. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol.* 2020;11:602477.
  29. Doğan R, Aktaş RG. Epigenetik Mekanizmalar ve Hepatosellüler Karsinoma. *Maltepe Tıp Dergisi.* 2016;8:3.
  30. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15:703–708.
  31. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011;21:381–395.
  32. Barnes CE, English DM, Cowley SM. Acetylation and Co: An expanding repertoire of histone acylations regulates chromatin and transcription. *Essays Biochem.* 2019;63:97–107.
  33. Rossetto D, Avvakumov N, Côté J. Histone phosphorylation. *Epigenetics.* 2012;7:1098–1108.
  34. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13:343–357.
  35. Cao J, Yan Q. Histone ubiquitination and deubiquitination in transcription, DNA damage response, and cancer. *Front. Oncol.* 2012;2:1–9.
  36. Cobos SN, Bennett SA, Torrente MP. The impact of histone post-translational modifications in neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019;1865:1982–1991.
  37. Wang Y, Yuan Q, Xie L. Histone Modifications in Aging: The Underlying Mechanisms and Implications. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2018;13:125–135.
  38. Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8:1–31.
  39. Miao F, Wu X, Zhang L, Yuan YC, Riggs AD, Natarajan R. Genome-wide analysis of histone lysine methylation variations caused by diabetic conditions in human monocytes. *J. Biol. Chem.* 2007;282:13854–13863.
  40. Miao F, Chen Z, Genuth S, et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63:1748–1762.
  41. Sun G, Reddy MA, Yuan H, Lanting L, Kato M, Natarajan R. Epigenetic histone methylation modulates fibrotic gene expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:2069–2080.
  42. Li X, Li C, Li X, et al. Involvement of histone lysine methylation in p21 gene expression in rat kidney in vivo and rat mesangial cells in vitro under diabetic conditions. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:3853242.
  43. Chen J, Guo Y, Zeng W, et al. ER stress triggers MCP-1 expression through SET7 / 9-induced histone methylation in the kidneys of db / db mice. *Am. J. Physiol.* 2014;306:916–925.
  44. Li Y, Reddy MA, Miao F, et al. Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF-κB-dependent inflammatory genes: Relevance to diabetes and inflammation. *J. Biol. Chem.* 2008;283:26771–26781
  45. Villeneuve LM, Reddy MA, et al. Epigenetic histone H3 lysine 9 methylation in metabolic memory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105:9047–9052.
  46. Jia Y, Reddy MA, Das S, et al. Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor-β1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney. *J. Biol. Chem.* 2019;294:12695–12707.
  47. Lin SH, Ho WT, Wang YT, et al. Histone methyltransferase Suv39h1 attenuates high glucose-induced fibronectin and p21WAF1 in mesangial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016;78:96–105.
  48. Syreeni A, El-Osta A, Forsblom C, et al. Genetic examination of SETD7 and SUV39H1/H2 methyltransferases and the risk of diabetes complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011; 60:3073–3080.
  49. Bijkerk R, Duijs JMGJ, Khairoun M, et al. Circulating MicroRNAs associate with diabetic nephropathy and systemic microvascular damage and normalize after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2015;15:1081–1090.
  50. Assmann TS, Recamonde-Mendoza M, Costa AR, et al. Circulating miRNAs in diabetic kidney disease: Case-control study and in silico analyses. *Acta Diabetol.* 2019;56:55–65.
  51. Zampetaki A, Willeit P, Burr S, et al. Angiogenic microRNAs linked to incidence and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65:216–227.
  52. Santos-Bezerra DP, Santos AS, Guimarães, GC, et al. MicroRNAs 518d-3p and 618 are upregulated in individuals with type 1 diabetes with multiple microvascular complications. *Front. Endocrinol.* 2019;10:385.
  53. Bera A, Das F, Ghosh-Choudhury N, Mariappan MM, Kasinath BS, Choudhury GG. Reciprocal regulation of miR-214 and PTEN by high glucose regulates renal glomerular mesangial and proximal tubular epithelial cell hypertrophy and matrix expansion. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2017;313:C430–447.
  54. Wang Q, Wang Y, Minto AW, Wang J, Shi Q, Li X, Quigg RJ. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J.* 2008;22:4126–4135.
  55. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerczyk A, George P, Baker EK, El-Osta A. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009;58(5):1229-1236.
  56. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, Brownlee M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of experimental medicine.* 2008;205(10):2409-2417.
  57. Takizawa F, Mizutani S, Ogawa Y, Sawada N. Glucose-independent persistence of PAI-1 gene expression and H3K4 tri-methylation in type 1 diabetic mouse endothelium: implication in metabolic memory. *Biochemical and biophysical research communications.* 2013;433(1):66-72.
  58. Gialitakis M, Arampatzi P, Makatounakis T, Papamatheakis J. Gamma interferon-dependent transcriptional memory via relocalization of a gene locus to PML nuclear bodies. *Molecular and cellular biology.* 2010;30(8):2046-2056.
  59. Crisp PA, Ganguly D, Eichten SR, Borevitz JO, Pogson BJ. Reconsidering plant memory: Intersections between stress recovery, RNA turnover, and epigenetics. *Science advances.* 2016;2(2):e1501340.
  60. Davison GW, Irwin RE, Walsh CP. The metabolic-epigenetic nexus in type 2 diabetes mellitus. *Free Radical Biology and Medicine.* 202;170:194-206.
  61. Rutter GA, Georgiadou E, Martinez-Sanchez A, Pullen TJ. Metabolic and functional specialisations of the pancreatic beta

- cell: gene disallowance, mitochondrial metabolism and intercellular connectivity. *Diabetologia*. 2020;63:1990-1998.
62. Rönn T, Ling C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes. *Epigenomics*. 2015;7(3):451-460.

