

Gestasyonel Diyabette Genetik ve Epigenetik Değişimler

Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Ayşe Sebla YAMAK

Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Zonguldak

ÖZ

Gestasyonel Diyabet (GDM) ilk defa gebelikte teşhis edilen veya başlayan farklı derecelerdeki glukoz intoleransıdır. GDM tanısı alan gebelerde ve yeni doğanda komplikasyon oranı artar. GDM için birçok risk faktörü tespit edilmiş olup bunlar ileri anne yaşı, yüksek parite, önceki gebelikte GDM öyküsü, ya da makrozomik bebeğin erken doğumu, kısa boy, obezite, çoklu gebelik, gebelik sırasında yüksek kan basıncı ve ailede diyabet öyküsüdür. GDM prevalansı farklı populasyonlar arasında değişkenlik göstermekte olup bu değer % 7 ile % 17 arasında değişir. GDM sıklığının populasyonlar arasında değişkenlik göstermesinde, genetik ve epigenetik farklılıkların önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

GDM ile ilgili yapılan genetik çalışmaların çoğu biyolojik olarak makul olan aday gen analizlerine dayanmaktadır. Bu çalışmaların birçoğunu içeren iki farklı meta-analiz gerçekleştirilmiş olup bu iki meta-analiz sonucunda GDM ile ilişki gösteren 8 gen tespit edilmiştir. Bu genler; TCF7L2, GCK, KCNJ11, KCNQ1, CDKAL1, IGF2BP2, MTNR1B ve IRS1'dir. Bu lokusların/genlerin tümü aynı zamanda Tip 2 Diyabet (T2DM) riski ile de ilişkilidir. GCK, KCNJ11, KCNQ1, MTNR1B, IGF2BP2, CDKAL1 ve TCF7L2'nin de dahil olduğu bu genlerin çoğunluğu, beta hücre fonksiyonu veya gelişimi için önemli olan proteinleri kodlamaktadır. Bunun yanı sıra epigenetik faktörlerin de GDM patogenezinde oldukça önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu makalede GDM patogenezinde rolü olduğu düşünülen genetik ve epigenetik faktörler sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diyabet, Genetik, Epigenetik

Genetic and Epigenetic Alterations in Gestational Diabetes

ABSTRACT

Gestational Diabetes is glucose intolerance that are diagnosed or started for the first time in pregnancy. In pregnancies diagnosed with gestational diabetes mellitus, complication rates increase in mother and newborn. Many risk factors have been identified for GDM. These include anemia, advanced maternal age, high parity, GDM in previous gestation, or premature birth of macrosomic baby, short stature, obesity, multiple gestation, high blood pressure during pregnancy and family history of diabetes. The prevalence of GDM varies between different populations, with prevalence ranging from 7% to 17% in different populations. There is important role of genetic and epigenetic differences in variability of GDM prevalence between populations.

Most of the genetic studies on GDM focus on biologically plausible candidate gene analyzes. Two different meta-analyzes involving a majority of these studies were performed, and these meta-analyzes revealed 8 genes associated with GDM. These genes are; TCF7L2, GCK, KCNJ11, KCNQ1, CDKAL1, IGF2BP2, MTNR1B and IRS1. All of these locations are also related to the T2DM risk. The majority of these genes, including GCK, KCNJ11, KCNQ1, MTNR1B, IGF2BP2, CDKAL1 and TCF7L2, encode proteins that are important for beta cell function or development. There is also evidence that epigenetic factors play an important role in the pathogenesis of GDM. In this article, genetic and epigenetic factors thought to play a role in the pathogenesis of GDM are presented.

Key Words: Gestational diabetes, Genetics, Epigenetics

DOI: 10.25048/tjdo.2018.23

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0(372) 291 15 92 • E-posta: sevimkarakas@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 21.08.2017
Revizyon tarihi / Revision : 19.10.2017
Kabul tarihi / Accepted : 21.11.2017

http://turkjod.beun.edu.tr

GİRİŞ

İnsülin direnci, gebelik sırasında ortaya çıkan normal bir fizyolojik değişiktir. Bu normal direnç, pankreatik beta hücresi yetmezliği ile birleştiğinde gestasyonel diyabet gelişebilir (1). Gestasyonel diyabet (GDM), ilk kez gebelik esnasında belirlenen anormal glukoz toleransı olarak tanımlanır (2-4). GDM prevalansı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte prevalansı, farklı popülasyonlarda % 7 ile % 17 arasında değişmektedir. Genel popülasyonda obezite ve tip 2 diyabetteki (T2DM) artış ile orantılı olarak GDM yaygınlığının arttığı görülmektedir (4-6). Ayrıca GDM tanısı alan kadınlar, gebelikten sonra T2DM gelişimi riski açısından incelendiğinde 15 yıl içinde T2DM gelişme riskinin çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (1).

Gestasyonel diyabet için birçok risk faktörü tespit edilmiştir. Bunlar ileri anne yaşı, soy, yüksek parite, önceki gebelikte GDM öyküsü, ya da makrozomik bebeğin erken doğumu, kısa boy, obezite, çoklu gebelik, gebelik sırasında yüksek kan basıncı ve ailede diyabet öyküsüdür. Bir risk faktörü olarak etnik varyasyonlar, popülasyonlar arasındaki genetik, kültürel veya çevresel farklılıkları temsil edebilir (2).

Gebelik ile beraber, annenin metabolizmasında hem kendi hem de büyümekte olan fetüsünün enerji ihtiyacını karşılayabilmesi için bir takım değişiklikler olur. Bunlar arasındaki en önemli değişiklik ise insülin duyarlılığında önemli bir düşüş olmasıdır. Erken gebelikte, insülin duyarlılığında hafif bir artış vardır, ancak 12-14 haftalık bir gebelikte insülin duyarlılığı kademeli bir düşüş ile ikinci ve üçüncü trimesterde azalmaya başlar. Hamileliğin üçüncü trimesterinde insülin duyarlılığının T2DM'de görülenlere benzer değerlere ulaşarak, hamilelik öncesi değerinin % 30-70'i olduğu bildirilmiştir. Gebeliğe bağlı insülin direnci doğumdan sonra hızla tersine çevrilir. Gebelik sırasında artmış insülin sekresyonu insülin direnci için önemli bir telafi mekanizmasıdır; gebe olmayanlara kıyasla üçüncü trimesterdeki gebelerde bazal insülin düzeyleri iki kat daha fazladır. Gebelik yoluyla indüklenen beta hücre kütleindeki artışın, insülin sekresyonundaki artışa katkıda bulunduğu bilinmekle birlikte mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (7, 8).

Çoğu hiperglisemi nedenine benzer şekilde, GDM, gebeliğin ilerleyen aşamalarındaki artan insülin ihtiyacına bağlı olarak beta hücre sayısındaki yetersizliğin bir sonucudur. Nadir durumlarda, hiperglisemi; otoantikörlerin veya teşhis edilmemiş monogenik diyabetlerin (örneğin gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti; MODY) varlığı ile karakterize edilen tip 1 diyabete (T1DM) sekonderdir. Bununla birlikte, vakaların çoğunda, yetersiz beta hücre kompozisyonu, gebelik sırasında belirgin hale gelen kronik bir beta hücre kusurunu yansıtmaktadır. Her ne kadar GDM'li kadınlarda

gebe olmadıkları döneme kıyasla insülin sekresyonunda artış olsa da, bu artış gebeliğe bağlı karakteristik insülin direncinden dolayı yetersizdir. Bu, T2DM'nin insülin sekresyon karakteristiğindeki kusurla benzerdir. Beklendiği gibi, GDM öyküsü olan kadınlar ilerleyen beta hücre disfonksiyonundan dolayı doğum sonrasında T2DM gelişimi riski altındadır (4).

1. Gestasyonel Diyabetin Tip 1 ve Tip 2 Diyabet ile İlişkisi

GDM ve T2DM birçok ortak risk faktörü ve benzer patofizyolojiyi içermektedir. Her iki durum da yüksek vücut kütle indeksi (BMI) ve anormal glukoz tolerans öyküsü ile ilişkilidir. Her iki koşulun en belirgin özelliği, periferik insülin direncinin, pankreatik beta-hücre insülin üretiminin görece yetersizliği ile birleşmesidir. Bu iki hastalık arasında çarpıcı benzerliklerin bulunması, genetik katkılar arasında belirgin bir örtüşme olduğunu düşündürmektedir. Her ikisi de aslında genetik ve çevresel faktörlerden fazlasıyla etkilenmiştir. GDM ve T2DM'den farklı olarak, T1DM beta hücrelerinin otoimmün yıkımı olarak tanımlanmaktadır. T1DM genellikle üreme öncesinde daha iyi teşhis edilir. Tablo 1'de, T1DM duyarlılığı ile ilişkilendirilen genler özetlenmekte olup bu genlerin büyük kısmı immünolojik fonksiyon gösterir (9).

2. Genetik Yaklaşımlar

Yeni nesil dizileme ve array gibi gelişmiş teknolojilerin yaygın kullanımından önce, genetik faktörlerin bir hastalığa katkısı genellikle aile geçmişi, ikizlerin incelenmesi, genel nüfus veri tabanlarının analizi ve ailede olduğu bilinen nadir bozuklukların tanımlanması gibi yapılan gözlemler ile yapılırdı (10).

Bir hastanın aile öyküsü, hastanın yaşamı boyunca risk altındaki koşullara dair ipuçları verebilir. Tek başına aile öyküsü bile gestasyonel diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Ebeveynlerinde diyabet öyküsü olmayan bireylerle kıyaslandığında, sadece bir ebeveyni diyabetli olanların gestasyonel diyabet riskinin 2.3 kat arttığı belirlenmiştir. Dahası, diyabetik bir kardeş sahibi kadınların 8.4 kat yüksek GDM riski vardır (11, 12).

Tablo 1: Tip 1 Diyabetle İlişkili Genler

Genler
HLA Sınıf 1 ve 2 Genleri
İnsülin reseptörü (INS)
Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4 (CTLA4)
İnterlökin 2 Reseptör α (IL2R α)
Helikaz C domain 1 ile indüklenen interferon (IFIH1)
C-tipi Lektin Domain Ailesi 16 (CLEC16A)
Th1 transkripsiyon faktörü (STAT4)

Hispanik, Afrika kökenli, Yerli Amerikalı, Asya ve Pasifik Adaları kökenli bireyler de gestasyonel diyabet açısından yüksek risk altındadırlar. Bazı popülasyonlarda gestasyonel diyabet prevalansı % 22 gibi yüksek bir oranda bildirilmişken, bazı popülasyonlardaki prevalans ise % 2-5 arasındadır. Prevelanstaki artış, bu popülasyonlarda kalıtsal yatkınlığın daha fazla olduğuna işaret etmektedir (12, 13).

i. Aday Gen Analizleri

GDM ile ilişkili genetik varyantları belirlemek için ilk ve bugüne kadar en çok kullanılan yaklaşım, aday genlerdeki genotip varyantlarıdır, diğer bir deyişle, GDM'nin patogenezi üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen aday genlerdir. Aday gen çalışmalarının önemli bir sınırlaması, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) farklı olarak çalışılacak genlerin seçiminde yönlendirilmiş bir yaklaşım kullanılmalarıdır (14). GWAS çalışmalarının da kısıtlamaları olmakla beraber hastalık yolları hakkında yeni bilgiler vermekte ve karmaşık genetik mimari incelenmesine olanak sağlamaktadır (15).

Belirtildiği gibi, önceki çalışmalar çoğunlukla başlangıçta biyolojik olarak makul olan (genlere dayalı) ve daha

sonra T2DM ile ilişkisi kanıtlanan genlere dayalı aday gen analizlerine odaklanmıştır. Bu çalışmaların çoğu az sayıda katılımcı üzerinde gerçekleştirildiğinden sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir. Yakın zamanda, yapılan çalışmaların birçoğunu içeren iki farklı meta-analiz gerçekleştirilmiştir (16, 17). Bir çalışmada, 29 çalışmadan elde edilen sonuçları içeren 10 gen içerisindeki 12 tek nükleotid polimorfizminin (SNP) ilişkisi incelenirken, diğerinde 22 çalışmada sekiz gende rapor edilen 9 SNP incelenmiştir. Bu iki meta-analizdeki on altı çalışmanın ortak olduğu görülmektedir. Bu iki meta analizde de 6 genin varyantları ile GDM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Her meta analizde diğerinden farklı olarak ek bir gen daha belirlenmiş olup, GDM ile ilişki gösteren bu 8 gen aşağıdaki gibidir: TCF7L2, GCK, KCNJ11, KCNQ1, CDKAL1, IGF2BP2, MTNR1B ve IRS1 (Tablo 2). Bu lokusların tümü aynı zamanda T2DM riski ile de ilişkilidir (18-20). GCK, KCNJ11, KCNQ1, MTNR1B, IGF2BP2, CDKAL1 ve TCF7L2'nin de dahil olduğu bu genlerin çoğunluğu, beta hücre fonksiyonu veya gelişimi için önemli olan, proteinleri kodlamaktadır. Buna karşılık, insülin sinyalizasyonunda kritik rol oynayan, bir bağlanma/kenetlenme proteini olan

Tablo 2: Yapılan Meta-analiz çalışmaları sonucu GDM ile ilişki gösterdiği tespit edilen genler ve hücresel fonksiyonları

Gen	Protein	Görevi
IRS1	İnsülin reseptör substrat 1	İnsan adipositlerinde, insüline cevaben PI3-kinazın aktivasyonu ve bağlanması için IRS-1'in ana bağlanma proteini olduğu bildirilmiştir.
IGF2BP2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA-Bağlayıcı Protein 2	İnsülin sinyal yolağına katılmakta ve insülin sekresyonunda rol oynamaktadır. IGF2BP2 varyantlarının bozulmuş beta hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.
CDKAL1	CDK5 regülatör altünite ilişkili protein 1 benzeri 1	tRNA metiltiotransferaz; tRNA ^{Lys} (UUU)'da 2-metiltiyo-N ⁶ -threonilkarbamoidenosin (ms2t6A) biyosentezini yapan ve AAA ve AAG kodonlarının doğru translasyonu için gerekli olan bir memeli metiltiotransferazıdır. Bu gendeki varyasyonlar insülin yanıtında bozukluk ile ilişkilendirilmiştir.
GCK	Glukokinaz	Glukoz metabolizmasında ilk ve hız kısıtlayıcı basamak olan glukozun glukoz-6-fosfata fosforillenmesini katalize eden enzimdir. Glukokinaz geninin heterozigot inaktive edici mutasyonlarında glukozun algılanmasında bozukluk ile karakterize pankreas beta hücre disfonksiyonu ve glukoz duyarlılığında bozulma gözlenmektedir.
TCF7L2	Transkripsiyon faktörü 7-benzeri 2	Proglukagon gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür.
KCNQ1	Potasyum voltaj-kapılı kanal altfamilyası Q üyesi 1	Potasyum kanalının bir altbirimini kodlar. İnsülin sekresyonunun regülasyonunda görev alır.
MTNR1B	Melatonin reseptör 1B	b-hücrelerinde eksprese olan G-proteini reseptörü melatonini bağlar ve insülin salınımını antagonize eder.
KCNJ11	KQT-benzeri alt ailesi, 1. üye	insülin salınım mekanizmasında anahtar rol oynayan ATP bağımlı potasyum kanalını (KATP) kodlayan genlerden biridir. Bu gendeki mutasyonlar (nadir varyantlar) konjenital insülin salınım bozukluklarına yol açar.

IRS1'deki varyantlar, insülin duyarlılığını etkilemektedir (19-21).

Meta-analizler, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama (PPARG) ve adrenoreseptör beta 3 (ADRB3) varyantlarının ise GDM ile ilişkili olmadığını göstermiştir (17). ADRB3'ün bazı varyantlarının BMI ile ilişkili olduğu gösterilmekle beraber T2DM'e yakınlıkla da ilişkilendirilememiştir (22). Buna karşılık, bir transkripsiyon faktörü kodlayarak adipogenezde önemli bir rol oynayan PPARG GDM ile ilişkili olmamakla birlikte T2DM yakınlık geni olarak tanımlanmıştır (19, 20).

Daha yakın zamanlarda, GDM ile T2DM genetik mimarisindeki örtüşmeden yola çıkarak bir dizi T2DM yakınlık genlerinin GDM ile ilişkisi incelenmiştir. Stuebe ve ark.'nın 899 Avrupa kökenli ve 386 Afrikalı-Amerikalı kadında T2DM yakınlık genlerinin GDM ile ilişkisinin incelendiği çalışmada: her topluluktaki kadınların % 6.2'sine GDM tanısı konmuştur. 35 farklı lokasyondaki 38 SNP'yi test ettikleri çalışmada ise Avrupa kökenli kadınlar arasında MTNR1B, TCF7L2 ve GCKR'de bir varyantın GDM ile ilişkisi gösterilmiştir (23). GCKR, glukokinaz düzenleyici proteini kodlar ve karaciğerde bol miktarda eksprese edilir. Glukokinaza bağlandığında enzimatik aktivite kaybına neden olur (24). Afrikalı-Amerikalı toplulukta, TSPAN8'in C alleli için homozigot olan kadınlarda GDM riski artarken, JAZF1'in T alleli taşıyan kadınlarda daha düşük bir GDM riski bulunmuştur (23). GDM'li Afrikalı-Amerikalı kadınların sayısı sadece 24 olduğundan bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalı ve daha geniş popülasyonlarda tekrarlanmalıdır. Benzer ikinci bir çalışmada, 940 Fin kadın topluluğunda T2DM risk alellerinin GDM ile ilişkisi incelenmiş olup (GDM'li 533 kadın ve 407 kontrol) 64 lokusta toplam 69 SNP incelenmiştir. MTNR1B'deki iki farklı SNP'nin, GDM ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunun dışında, GCKR, TCF7L2, ANK1, FTO, TLE1, ZMIZ1, G6PC2 ve ADCY5'deki SNP'ler ile GDM arasında nominal olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (25). Son olarak, Huerta-Chagoya ve ark. 750 Meksikalı gebe kadında; GDM ile 115 lokusdaki 176 SNP'nin ilişkisini incelenmiş ve (408 GDM ve 342 kontrol) TCF7L2 ve KCNQ1'deki SNP'ler ile GDM'nin anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterirken; KLF14, FAIM2, HHEX, GRB14, DUSP9, FTSJD1/CALB2 ve PEPD'deki varyantlar ile GDM arasında nominal bir ilişki olduğu tespit etmişlerdir (26). 10q25.3 kromozomunda bulunan TCF7L2 geni, proglukagon gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. T2DM riski, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında varyant alleli heterozigot olarak taşıyanlarda 1.45 ve homozigotlarda 2.41 olarak belirlenmiştir (27). Glukoz tolerans bozukluğu olan ve TCF7L2 gen varyantlı bireylerin, varyant allel taşımayanlara göre (tehlike oranı (HR) 1.55, güven aralığı (CI) 1.2-2) 3 yılda

diyabet olma olasılığı da daha yüksek olarak bulunmuştur (28). Gestasyonel diyabet hastaları ile yapılan çalışmalarda, TCF7L2 varyantı olan bireylerde gestasyonel diyabet riskinde de artış olduğu (odds oranı (OR) 1.653, 95% CI 1.416e-1.930) saptanmıştır (29). KCNQ1 geni ise potasyum kanalının bir altbirimini (KvLQT1) kodlar. KCNQ1 genindeki mutasyonlar, kardiyak aritmi ile karakterize bir bozukluk olan QT sendromu ile ilişkilendirilmiştir. KCNQ1'deki SNP'lerin ayrıca birkaç farklı popülasyonda artan gestasyonel diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Çoğu T2DM yakınlık alleli, T2DM riskinde yalnızca küçük bir artış sağlar ve 20.000'den fazla hasta ve kontrolün dahil olduğu GWAS ve meta-analiz çalışmaları da bunu kanıtlamıştır. Ancak T2DM'e yakınlıkla ilişkilendirilen bu lokusların birçoğu potansiyel ilaç hedeflerini göstermektedir ve GDM tedavisinin kişiselleştirilmesinde kullanılmaktadır. Örneğin, KCNJ11, sülfonilüre reseptörü ile ilişkili olan bir potasyum kanalını kodlar ve insülin sekresyonunu düzenlemeye yardımcı olur. Sülfonilüre tedavisine yanıt ile KCNJ11'deki spesifik bir varyantın ilişkisi, bazı çalışmalarda bildirilmiş olup sülfonilüreler GDM'yi tedavi etmek için kullanılmıştır (30,31).

Gebeliğe bağlı insülin direncinin altında yatan başka bir mekanizma ise inflamatuvar mediatörlerin üretilmesidir. Hiperglisemi ve Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışmasına katılan Avrupa kökenli HAPO katılımcılarında, açlık kan şekeri, 1 saat ve 2 saatlik glukoz düzeylerindeki artışa paralel olarak inflamatuvar medyatörlerin de artmış olduğu gösterilmiştir (32-34). Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak enflamatuvar yollarda yer alan önemli lokuslardaki genetik varyasyonlar ile GDM'nin ilişkisini inceleyen aday gen çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Avrupa ve Tayland kökenli HAPO katılımcıları ile yapılan bir çalışmada, enflamatuvar yolda yer alan RETN, IL8, ADIPOR8, LEPR, IL6 ve TNFA gen varyantlarının GDM ile ilişkisi saptanmıştır (35). GDM'li Meksikalı gebe kadınlarla yapılan küçük bir çalışmada TNFA'nın promotor bölgesindeki bir polimorfizminin insülin direnci (HOMA-IR) ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (36).

Yukarıda açıklanan çalışmaların yanı sıra, birçok az vaka sayısı kullanılan yapılan ve tekrarlanmamış çalışmalarda da, GDM ile ilişkili olduğu bildirilen başka aday lokuslar bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar daha büyük popülasyonlarda tekrarlanmayı beklemektedir.

ii. GWAS Analizleri

Bugüne kadar, GDM için tek bir GWAS gerçekleştirilmiş olup çalışmada, birinci grubu 468 vaka ve 1242 kontrol içeren Güney Koreli bir topluluk oluşturmuştur (37). Kontroller, diyabet öyküsü olmayan ya da aile diyabet öyküsü

bulunmayan 50 yaş üstü kadınlardan oluşmuştur. Bununla birlikte, çalışmada gebelik sırasında parite veya glisemik durum hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir. İkinci grup ise kişisel olarak ya da ailede diyabet öyküsü olmayan 783 kadının yanı sıra 931 GDM hastasından oluşmuştur. İkinci grup GDM ile ilişkisi birinci grupta belirlenen 11 genetik varyantın tekrarlanması için kullanılmıştır. İki gruptan elde edilen sonuçların ortak meta-analizinde, CDKAL1 ve MTNR1B'deki SNP'ler GDM ile genom çapında anlamlı ilişki (genom boyunca milyonlarca varyantın çoklu test edilmesi için $p < 5 \times 10^{-8}$ olarak tanımlanmıştır) göstermiştir. IGF2BP2 ise genom çapında hemen hemen anlamlı ilişki göstermiştir. Bu genlerin tümü, aday gen çalışmalarında GDM ile ilişki gösteren ve bilinen T2DM duyarlılık genleridir. Aday gen çalışmalarında GDM ile en çok ilişkili sonraki iki lokus, FTSJD1/CALB2 ve LBXCOR1 GWAS çalışmasında anlamlılık göstermemiştir. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Epigenetik Yaklaşım

Epigenetik kavramı, DNA sekansını değiştirmeyip DNA, protein ve RNA'ların fonksiyonunun ve regülasyonunun değişimi ile sonuçlanan modifikasyonları içerir. Epigenetik, çevresel faktörler ile hastalık sonuçları arasındaki bağlantıyı sağlayacak potansiyel bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır. Epigenetik, Tip 2 diyabet ve GDM'nin etiyolojisini daha anlaşılır hale getirebilir ve intrauterin çevresel faktörlerin metabolik hastalıkları etkilediği mekanizmayı açıklamak için rasyonel bir model oluşturabilir (38).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, metabolik hastalıkların patogenezinde insülin direnciyle ilgili genlerin epigenetik modifikasyonlarının rol oynadığını ileri sürmektedir. Ling ve ark. mitokondriyal genlerin ana regülatörü olan peroksizom proliferatör-aktif reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC1 α) 'nın insülin sekresyonunda önemli olduğunu ve PGC1 α 'nın ekspresyonunun da epigenetik faktörler tarafından düzenlendiğini göstermiştir (39).

İntrauterin hiperglisemiye maruz kalmanın, çocuklarda epigenetik değişikliğe neden olduğunu gösteren doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte intrauterin gelişme geriliği (IUGR) modelinde epigenetik modifikasyonların glukoz homeostazında yer alan anahtar genlerin ekspresyonunu düzenlediğini gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. IUGR kemirgen modelinde pankreas gelişimi ve β -hücre fonksiyonunda kritik olan Pdx-1 gen düzenlenmesinin epigenetik mekanizması iyi açıklanmıştır. IUGR fetüslerinden izole edilen pankreas adacıklarında, Pdx-1'in proksimal promotöründeki H3 ve H4 asetilasyonunda belirgin azalma bildirilmiştir. Bu histon modifikasyon değişiklikleri ise Pdx1 genine kritik bir aktivatörün bağlanması ve dolayısıyla transkripsiyonunu etkiler (40).

Kıtlığa prenatal maruziyetin, yavrunun sonraki hayatındaki sağlığı üzerine etkilerinin araştırıldığı 'Hollanda kıtlığı doğum kohort çalışması'nda prenatal kıtlığa maruz kalmış olan bu bireylerin insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF2) geninin DNA metilasyon seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (41). IGF2 büyüme ve gelişmede rol oynayan bir gendir. Hollandalı kıtlık bireylerine dayanan bir başka çalışmada büyüme ve metabolik hastalıkları kapsayan diğer genlerin promotörlerinde de metilasyon seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (42). Bu çalışmalar erken intrauterin çevresel faktörlerin epigenetik değişikliklere yol açabileceği ve bu değişimlerin insanlarda yaşamları boyunca sürdürebilecekleri hipotezine önemli destek sağlamaktadır. Painter ve ark. da in utero kıtlığa maruziyetin erişkin yaşamda zayıf sağlık durumuna neden olduğunu ve F2 kuşağında da neonatal adipoziteyi etkilediğini gösteren kanıtlar sunmuştur (43). Epigenetik mekanizmanın genetik geçişi de söz konusudur. Gebelik sırasında maternal protein kısıtlaması ile indüklenen F1 neslinde Ppara ve glukokortikoid reseptör promotörlerinin değişmiş metilasyon seviyeleri, F2 nesline de iletilir (44).

Bunun yanı sıra kronik yüksek yağlı diyet tüketimi ile glukoz intoleransı ve insülin direnci indüklenen babaların dişi yavrularında insülin sekresyonunda bozulma ve glukoz toleransı geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca bu yetişkin dişi yavruların pankreatik adacık genlerinin ekspresyon düzeyinin de değiştiği gözlenmiştir. Dahası, artan gen ekspresyonunun gen promotör hipometilasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Paternal yüksek yağ diyetine maruz kalmanın, dişi yavrularda β -hücre disfonksiyonunu programlayabildiği öne sürülmektedir. Bu çarpıcı sonuçlar, çevresel etkilerin gametler tarafından taşınmasının yavruların metabolik bozukluklarına katkıda bulunduğuna dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Bu çalışmayla her iki cinsiyette de kuşaklararası epigenetik programlamanın öneminin altı çizilmektedir (45).

miRNA ve GDM

miRNA'lar ve GDM arasında bağlantı olduğu birkaç yayın ile ortaya konulmuştur. MiR-29a ve miR-222'nin GDM'li kadınlarda benzer gebelik haftasındaki kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (46). Bir başka çalışmada da periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMCs) MiR-1268'in indüklendiği ve miR-181a'nın ise baskılandığı gösterilmiştir. MiR-181a ile adipoz doku disfonksiyonu ve GDM de dahil olmak üzere obezite ile ilişkili bozuklukların gelişimi arasında bir bağlantı olduğu düşünülmüştür (47).

MiRNA'lar, adipoz doku ve insülin direnci arasındaki bağlantı, GDM patofizyolojisinde rol oynayabilir. Maternal kanda bulunan miRNA'lar, nispeten kararlı ve dokuya spesifik oldukları için, biyolojik belirteç olarak

kullanılma potansiyeline sahiptirler. Maternal plazmada plasentada eksprese edilen miRNA'ların saptanmasının, noninvaziv prenatal teşhis konusundaki potansiyel kullanımları ile terapötik stratejilerin temelini oluşturacağı düşünülmektedir (48).

SONUÇ

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik sırasında karşılaşılan medikal sorunların başında gelmektedir. Gestasyonel diabetes mellitus, hastalarının daha sonra T2DM'ye yakalanma riskinin ve T2DM aile öyküsü olan bireylerde de GDM gelişme riskinin yüksek olması her iki hastalığın genetik patogenezinin benzerlik gösterdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle son yıllarda T2DM'nin genetik mimarisi üzerine yoğunlaşmış aday gen çalışmaları, bağlantı analizleri ve genom boyu ilişki çalışmaları (GWAS) ile GDM gelişiminde etkisi olabilecek genler ve riskli varyantları araştırılmaktadır. Bu genlerden birçoğunun insülin salgılanma aşamasında görev alan proteinleri kodladığı ve bu genlerde defektler olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra epigenetik faktörlerin de bu süreçte önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Ancak GDM'nin genetik mekanizması hâlâ tam olarak aydınlatılamamış olup bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Löbner K, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006;55(3):792-797.
2. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clin Chim Acta*. 2015; 451:14-20.
3. Buchanan TA, et al. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*. 2007;30:105-111.
4. Buchanan TA, et al. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:639-649.
5. Dabelea D, et al. Kaiser Permanente of Colorado GDMSP, increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM screening program. *Diabetes Care*. 2005;28:579-584.
6. Ferrara A, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol*. 2004;103:526-533.
7. Butler AE, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010;53: 2167-2176.
8. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:938-948.
9. Bajaj K, Gross SJ. The genetics of diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(1):102-109.
10. Genetics and Health. World Health Organization. (http://www.who.int/rpc/genomics_report.pdf. Accessed Date 19.10.2017)
11. Williams MA, et al. Familial aggregation of Type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med*. 2003;48(12):955e62.
12. Practice Bulletin No. 137. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1): 406-416.
13. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*. 2010;36(6 Pt 2):628-651.
14. Lowe WL Jr, et al. Gestational diabetes mellitus, programming and epigenetics, Jie Yan and Huixia Yang. *Curr Diab Rep*. 2016;16(2):15.
15. Korte A, Farlow A. The advantages and limitations of trait analysis with GWAS: A review. *Plant Methods*. 2013;9(1):29.
16. Mao H, et al. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7:e45882.
17. Zhang C, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19:376-390.
18. Morris AP, et al. Diabetes Genetics Replication and Metaanalysis (DIAGRAM) Consortium. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2012;44:981-990.
19. Basile KJ, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: Follow-up of findings from genomewide association studies. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:769671.
20. Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2015;24: R85-92.
21. Dimas AS, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014;63:2158-2171.
22. Kurokawa N, et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: A meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1240-1249.
23. Stuebe AM, et al. Maternal genotype and gestational diabetes. *Am J Perinatol*. 2014;31:69-76.
24. Irwin DM, Tan H. Evolution of glucose utilization: Glucokinase and glucokinase regulator protein. *Mol Phylogenet Evol*. 2014;70:195-203.
25. Huopio H, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:291-297.
26. Huerta-Chagoya A, et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women. *PLoS One*. 2015;10:e0126408.
27. Grant SF, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320e3.

28. Florez JC, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *N Engl J Med.* 2006;355(3):241-250.
29. Kang S, et al. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(10):873e7.
30. Li Q, et al. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014;41:748-754.
31. Maruthur NM, et al. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care.* 2014;37:876-886.
32. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care.* 2007;30(2):120-126.
33. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes.* 2011;18:409-416.
34. Lowe LP, et al. Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: Results from a subset of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 5427-5434.
35. Urbanek M, et al. The role of inflammatory pathway genetic variation on maternal metabolic phenotypes during pregnancy. *PLoS One.* 2012;7:e32958.
36. Guzmán-Flores JM, et al. Association analysis between -308G/A and -238G/A TNF-alpha gene promoter polymorphisms and insulin resistance in Mexican women with gestational diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013;61:265-269.
37. Kwak SH, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes.* 2012;61:531-541.
38. Yan J, Yang H. Gestational diabetes mellitus, programming and epigenetics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1266-1269.
39. Ling C, et al. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia.* 2008;51:615-622.
40. Park JH, et al. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest.* 2008;118:2316-2324.
41. Baker J, et al. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell.* 1993;75:73-82.
42. Tobi EW, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009;18:4046-4053.
43. Painter RC, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG.* 2008;115:1243-1249.
44. Simmons RA, et al. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes.* 2001;50:2279-2286.
45. Ng SF, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature.* 2010;467:963-966.
46. Zhao C, et al. Early second-trimester serum MiRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23925.
47. Collares CV, et al. Identifying common and specific microRNAs expressed in peripheral blood mononuclear cell of type 1, type 2, and gestational diabetes mellitus patients. *BMC Res Notes.* 2013;6:491.
48. Pillar N, et al. The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):176-182.