



# Maternal Beslenme ve Epigenetik Faktörler

## Maternal Nutrition and Epigenetic Factors

Büşra Meltem ECERTAŞ

BME: 0009-0001-2421-8691

Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik, İstanbul-Türkiye,

### Öz

Gebelik ve emzirme döneminde annenin beslenme davranışı fetus ve yeni doğan fenotipi ve metabolizması üzerinde yaşam boyu etkiye sahiptir. Maternal enerji, protein ve mikro besin öğeleri alımı fetal epigenomda değişikliklere neden olabilmektedir. Gen ekspresyonunu ve fetüsün yaşam boyu sağlığını etkileyen epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlayıcı olmayan RNA (ncRNA)'lar üzerinden gerçekleşir. Maternal enerjinin fazla ve/veya proteinin yetersiz alımı yaşamın ilerleyen dönemlerinde yavruda obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci gibi metabolik hastalıklara yol açabilmektedir. Tek karbon metabolizmasında metil donörü ve kofaktör olan folat, B<sub>12</sub> vitamini, kolin ve betainin yetersiz alımı düşük doğum ağırlığı ve yavrunun bilişsel fonksiyonlarında azalma gibi durumlara neden olurken, homosisteinin (Hcy) artan düzeyleri bebeklerde psikomotor skorları düşürür ve çocuklukta daha yüksek psikolojik problem riskini yükseltir. Bütün bunların sonucunda nörotoksik, vaskülotoksik ve teratogenik etkiler görülebilir. Bu derlemede, maternal besin alımının epigenetik mekanizmalara etkisi ele alınarak, maternal metil donörü alımının fetus ve bebek sağlığı üzerindeki etkilerine bir bakış açısı sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Maternal beslenme, Epigenetik faktörler, Folat, B<sub>12</sub> vitamini, Kolin

### Abstract

Nutritional behavior during pregnancy and lactation has a lifetime effect on the offspring phenotype and metabolism. Maternal energy, protein, and micronutrient intake may cause changes in the fetal epigenome. Epigenetic changes that affect gene expression and the lifelong health of the fetus are mediated by DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA (ncRNA). Maternal excess energy and/or insufficient protein intake may lead to metabolic diseases such as obesity, glucose intolerance, and insulin resistance in the offspring later in life. Inadequate intake of folate, B<sub>12</sub>, choline, and betaine, which are methyl donors and cofactors in one-carbon metabolism, causes low birth weight and decreased cognitive functions of the offspring, while increased homocysteine (Hcy) levels lower psychomotor scores in infants. It also shows a higher risk of psychological problems in childhood, as well as neurotoxic, vasculotoxic, and teratogenic effects. This study will discuss the effects of maternal nutrient intake on epigenetic mechanisms and present a perspective on the effects of maternal methyl donor intake on offspring health.

**Keywords:** Maternal nutrition, Epigenetic factors, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Choline

### Giriş

İnsanların sağlıklı ve uzun yaşam beklentisinin artmasıyla beraber besinlerin genler üzerine etkisi son yıllarda çok araştırılan bir konu olarak ilgi çekmiştir. Nutri-genomik olarak adlandırılan bu bilim dalı, besinlerin genom ve gen ekspresyonuna etkisini inceler. Bu konuda yapılan son araştırmalar özellikle maternal beslenmenin fetus üzerindeki etkisine odaklanır (1, 2, 3) Annenin gebelik ve laktasyon dönemlerindeki çevre-

sel maruziyetleri bebek fenotipleri ve metabolizması üzerinde kalıcı etkilerinin yanı sıra, bebek yaşamının ilerleyen yıllarında karşılaşılan çevresel etkilere verdiği tepkileri de kalıcı olarak değiştirebilir (3). Maternal beslenme koşullarının olumsuz olması yavruların karaciğer, pankreas, böbrek, kas, kalp gibi organlarının yapısını ve fonksiyonunu kalıcı olarak değiştirebilmekte ve birçok hastalığa yol açabilmektedir (4) Gebelik dönemindeki beslenme ve büyümenin yetişkin sağlığı üzerindeki uzun dönem etkisi “sağlığın ve has-



talığın gelişimsel kökenleri” (DOHaD) hipotezine dayanır (5, 6). DOHaD hipotezi, 1944-1945 Hollanda kıtlığı kohortundan elde edilen gözlemsel çalışmaların ortaya çıkmasıyla ivme kazanmıştır. Annelerin kıtlık döneminde yetersiz beslenmesinin çocukların yetişkin dönemde metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bildirilmiştir (7, 8).

Epigenetik, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere gen ifadesinin düzenlenmesini etkileyen değişiklikleri içerir (9, 10). Epigenetik değişiklikler, hücrenin ömrü süresinde hücre bölünmeleri boyunca sürebilir ve organizmanın ilgili DNA dizisinde değişiklik içermese bile, nesiller boyunca da devam edebilir. Embriyo gelişiminin erken evrelerinin, hücrelerin epigenetik değişikliklerine en duyarlı zaman penceresi olduğu gözlemlenmiştir. Yetersiz veya dengesiz makro-mikro besin öğeleri alımına fetal maruziyet, fetal epigenomda değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, fetüsü yaşamının ilerleyen yıllarında metabolik hastalıkların başlangıcına yatkın hale getirir (11, 12).

Bu derlemede maternal besin alımının epigenetik mekanizmalara etkisi ele alınarak, maternal metil donörü alımının fetüs ve yeni doğan sağlığı üzerindeki etkilerine bir bakış açısı sunulacaktır.

## 1. Epigenetik Mekanizmalar

Memelilerde epigenetik mekanizmalar temel olarak histon modifikasyonu, deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonu ve kodlamayan RNA (ncRNA)’yı içermektedir. Çeşitli hastalıkların altında yatan sebepler anormal epigenetik modifikasyonlar üzerinden 2 ana kategoride incelenebilir. Bunlardan birincisi epigenetik mutasyon olarak da bilinen geliştirme ve yeniden programlama süreci sırasında belirli bir genin anormal epigenetik modifikasyonudur. İkincisi ise, DNA metiltransferaz (Dnmt) genlerindeki veya metil-sitozin fosfat guanin (CpG) bağlayıcı protein (MeCP) genlerindeki mutasyonlar gibi epigenetik modifikasyonlarla ilişkili kodlayıcı genlerdeki mutasyonlardır. Genellikle yetişkin hastalıklarının embriyonik kökeninin esas olarak histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir (13).

DNA metilasyonu, gen transkripsiyonunu düzenlemek için gerekli olan epigenetik bir mekanizmadır. Bu mekanizma, 5-metilsitozin üreten bir sitozin-guanin (CG) çiftindeki sitozin kalıntılarına bir metil grubunun eklen-

mesi ile gerçekleşir. DNA metilasyon süreci metiltransferazlar (DNMT’ler) olarak bilinen (DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b ve DNMTL) bir grup enzim tarafından katalize edilir. Neoplastik hücrelerin gelişimiyle sonuçlanan CpG bölgelerinin hipometilasyonu, genomik instabiliteye ve gen ekspresyonunda farklılaşmaya yol açabilir (14, 15).

Histon modifikasyonları arasında metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve diğerleri yer alır. Histon metilasyonu, histon metiltransferazlar (HMT’ler veya KMT’ler) olarak bilinen bir grup enzim tarafından katalize edilir. Histon metilasyonu, histonların N-terminal kuyruğundaki lizin veya arginin gibi spesifik amino asit kalıntıları üzerinde gerçekleşir. Bu tür modifikasyonların gen ekspresyonu üzerindeki etkisi, metillenen ilgili amino aside ve kaç amino asidin metillendiğine bağlıdır (16, 17).

Mikro RNA (miRNA)’ların yaşamın erken yıllarında maruz kalınan malnütrisyonun etkilediği bilinmektedir. miRNA’ların daha küçük boyutu olan kodlamayan RNA’lar (ncRNA) karmaşık hücre ağlarının düzenlenmesinde önemli işlevlere sahiptir ve kromozom oluşumu ve mesajcı RNA (mRNA) eklenmesi gibi önemli fizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Son çalışmalar uzun ncRNA (lncRNA)’ların germ hücreleriyle embriyoların oluşumu ve gelişiminde önemli işlevleri olup, anormal lncRNA fonksiyonlarının veya mutasyonlarının bazı hastalıklara yol açabileceğini belirtmiştir. miRNA’lar insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazında etkili olup, disregülasyonları tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilidir (13, 17).

DNMT’ler veya HMT’ler, DNA’yı veya histonları metilemek için metil donörü S-adenosilmetiyonin (SAM)’e ihtiyaç duyarlar. Bu sebeple, gen ekspresyon düzenlemesini etkilemesi ve hücre fonksiyonları için SAM varlığı kritiktir. Folat, B6 vitamini, B12 vitamini, metionin, kolin ve betain gibi metil donörü mikro besinlerin fetal büyüme ve gelişimdeki rolü de tek karbon metabolizmasının epigenetik mekanizmalarla arasındaki bağlantıyı göstermektedir. Şekil 1’de tek karbon metabolizması gösterilmektedir (18). Tek karbon metabolizmasında önemli rolü olan bu mikro besinler SAM üretimine katılarak metil donörü görevi görerek memelilerde DNA ve histon metilasyonlarında ana substrat olarak kabul edilirler. Bu mikro besinlerin ana kaynağı diyetdeki yiyeceklerdir. Bu sebeple, diyet kalitesi tek karbon döngüsünü etkileyeceği gibi ruh sağlığı da dahil olmak üzere genel sağlığı etkileyebilmektedir (8, 19).

## 2. Maternal Beslenme ve Epigenetik Mekanizmalar

Yetişkinlik döneminde görülen obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci gibi metabolik hastalıkların altında yatan sebeplerden biri de bireyin maternal dönemde karşılaştığı çeşitli epigenetik mekanizmalardır. Epigenetik mekanizmalar incelendiğinde, maternal dönemde besin kısıtlılığı, yetersiz protein alımı, anne de obezite varlığı, aşırı gestasyonel ağırlık artışı, yüksek yağlı beslenme gibi durumların vücutta stres reaksiyonlarını ve vücudun bu reaksiyonlara oluşturduğu cevabı etkilediği görülmüştür (15, 17).

Gebelik öncesi ve gebelik dönemlerinde anne beslenmesi, anne vücut kompozisyonu ve diğer endokrin faktörler fetal enerji metabolizmasında önemli olan ve DNA metilasyonunda da epigenetik değişiklikler yapabilen gen metilasyonlarını etkilemektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında annede obezite varlığı ve laktasyon döneminde yüksek yağlı diyet tüketimi nöropeptit Y (NPY) ve aguti ilişkili protein (AgRP) gen ekspresyonunu arttırırken, proopiomelanokortin (POMC) ifadesini azaltmaktadır. Bu durumun obezite ve hiperinsülinemide artışın yanı sıra insülin direnci gelişimi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Perinatal hiperinsülinemi ise yavrularda leptin ve insülin direncini indükleyerek hiperfaji ve vücut ağırlığında artışa yol açmaktadır (20).

Alba-Linares ve ark. (21) obez veya gestasyonel diyabetli kadınların çocuklarını doğumdan sonra 6-12 aya kadar takip ederek DNA metilasyon biyobelirteçlerini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, yağ asidi oksidasyon kapasitesini azaltan ve azalan kas ekspresyonu ile ilişkili *karnitin palmitoil 1B (CPT1B)*; embriyonun plasental beslenmesini sağlayan ve aşırı ekspresyonu fetal ağırlıkla ilişkili bulunan *sodyum bağlı nötr aminoasit taşıyıcı 4 (SLC38A4)*; diyabete özgü biyobelirteç olan ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı ilişki gösteren *sodyum bağlı nötr aminoasit taşıyıcı 3 (SLC35F3)*;  $\beta$ -hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu bozan ve otoimmün olmayan pediatrik diyabete yol açabilen *histon deasetilaz 4 (HDAC4)* ekspresyonlarında değişiklik gözlemlenmiştir.

Maternal protein alımı, yavrunun büyüme ve gelişmesi ile DNA metilasyon durumunu etkiler (13). Maternal yetersiz protein alımı DNA hipometilasyonu yoluyla yavrulardaki pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonunun gelişimsel bozukluğunu arttırarak uzun dönemde yavrunun sağlığına zarar verebilir (22). Hayvan çalışma-

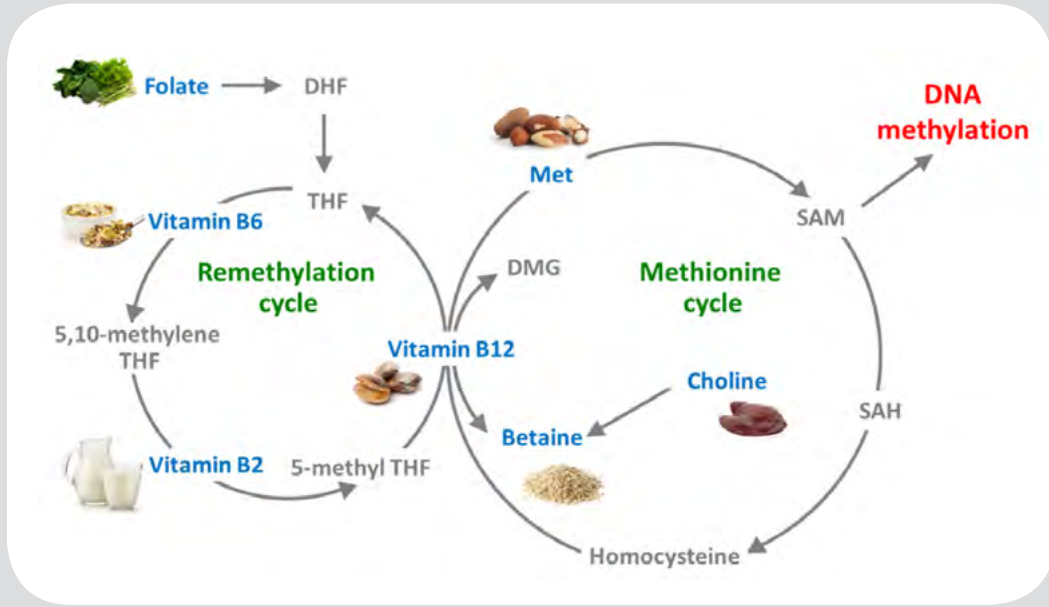
larında, maternal protein alımı az olan hayvanların doğumdan sonra kontrol grubuna göre daha düşük vücut ağırlıkları olduğu, glukoz toleransının bozulduğu ve adacık hücresi boyutlarının küçüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca deney grubundaki yavruların *tat reseptörü tip 1 üye 3 (T1R3)*, *sodyum-glukoz taşıyıcı protein 1 (SGLT1)* ve *glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2)*'nin mRNA ve protein ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı da gösterilmiştir (23, 24).

Embriyonun uterusu yerleşimi ve gelişimi sırasında annenin protein içeriği düşük diyet ile beslenmesi, uterus lösin konsantrasyonlarında %25 azalma ile sonuçlanarak hücre büyümesi ve proliferasyonunfa etkili mTOR1 (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) sinyalini de azaltabilir. Bu durum, sonraki aşamalarda daha fazla histotrofik beslenmeyi arttırarak yavrunun daha hızlı büyümesine ve daha fazla yağ dokusunun artmasına neden olur. Yavruda, epigenetik histon ve DNA modifikasyonlarındaki bozukluklar nedeniyle de kemik değişiklikleri, nöral işlev bozukluğu, hipertansiyon ve kardiyovasküler anomaliler görülebilir (23).

## 3. Maternal Metil Donörü Alımı ve Yavru Sağlığı

Tek karbon metabolizmasında yer alan folat, B<sub>6</sub> vitamini, B<sub>12</sub> vitamini, riboflavin, kolin ve betain, SAM üretimi ile DNA, histon ve diğer proteinlerin metilasyonunda rol oynar. Tek karbon metabolizmasındaki enzim aktivitesinin azalması veya kofaktör eksikliği ara molekül olan homosistein (Hcy) düzeylerinin artmasına neden olur (25). Hcy konsantrasyonlarının artışı nörotoksik, vaskülotoksik ve teratogenik etkiler göstermektedir. Gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde maternal hiperhomosisteinemi, bebeklerde psikomotor skorların azalması ve çocuklukta görülen psikolojik problem riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (26). Hcy'den metil donörü sentezi ise B grubu vitaminlerinin biyoyararlılığına bağlıdır (27, 28).

Anne tek karbon metabolizması, fetal epigenetik istikrarın sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir ve kuşaklar arası etkiler gösterir (29). Folatın maternal dönemde yeterli miktarda alımı nöral tüp defektinin önlenmesinde, nöral gelişimde, DNA, RNA sentezi ve DNA metilasyon süreçlerinde esansiyeldir. Folat aracılı epigenetik değişiklikler yaşam boyu beyin işlevi ve sağlığını potansiyel olarak etkileyebilmektedir.



Şekil 1 Tek karbon metabolizması

Metil donörü besin öğelerinin besin-besin, besin-gen etkileşimlerinde sinerjik bir denge içerisinde olması, tek karbon metabolizması içindeki metilasyon reaksiyonları için önemlidir. Folat, tek karbon metabolizması ağında, DNA metilasyonunu sınırlayabilen çekirdek besin öğesidir. İndirgenmiş folat formları B<sub>12</sub>, B6 vitaminleri ve riboflavine bağımlı yollarda metil donör reaksiyonları için yeniden üretilir (30, 31).

Gebeliğin ilk trimesterında folik asit takviyesinin fetüs beyin gelişimiyle ilişkili genler üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, folik asit takviyesi alan annelerin kordon kanında plaseboya göre *insülin benzeri büyüme faktörü-2* (IGF2), *beyin türevli nörotrofik faktör* (BDNF) ve *uzun aralıklı nükleer element 1* (LINE-1) 'in DNA metilasyon düzeyleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bu durum folik asit takviyesinin yavru beyin gelişimi bilişsel sağlığı üzerinde olumlu etki ile ilişkilendirilmiştir (31).

McKay ve ark. (32) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, folat alımı yetersiz olan annelerde düşük veya doğum sonrası ölüm oranının %64 olduğunu saptamıştır. Folat alımı yetersiz olan annelerin yavrularının folat alımı yeterli olan annelere göre, doğumda ve doğumdan sonra ağırlıklarının daha düşük, dolaşımında bulunan triaçilgliserol (TAG) düzeyinin ise daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

*İnsülin benzeri büyüme faktörü 2* (IGF2) 'nin ekspresyonundaki artış kanser hücreleri oluşumu ile ilişkilendirilir. IGF-2 her biri farklı bir transkripsiyonu başlatan 4 promotör (P1-P4) içerir (30). Ba ve ark., (33) tüm fetal dokularda bulunan ve zengin CpG bölgesi içeren P2 ve P3 promotörleri ile maternal ve kordon kanındaki folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri ilişkisini incelenmiştir. Maternal B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri normal aralıkta olduğunda P3 metilasyon korelasyonu azalırken, B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri normalin altında olanlarda güçlü bir P2 metilasyon korelasyonu gözlemlenmiştir. Maternal veya kordon kanı folat düzeyleri ile metilasyon arasında ise bir ilişki gözlemlenmemiştir.

B<sub>12</sub> vitamini normal büyüme, gelişme ve fizyolojik işlevler için gereklidir, nöral miyelinasyon, sinaptogenez ve nörotransmitter sentezinde önemli bir rol oynar. Gebelik sürecinde B<sub>12</sub> vitamininin yetersiz oluşu bu süreçleri bozarak, nöral hasara ve beyin atrofisine neden olabilmektedir (34).

B<sub>12</sub> vitamini folatla birlikte DNA sentezi ve epigenetik düzenlemeler aracılığıyla hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlar, eksiklikleri Hcy düzeylerinde artış ile sonuçlanır. Gebelik sürecinde B<sub>12</sub> vitamini düzeyinin düşük olması Hcy artışı ile düşük doğum ağırlığı, miadından önce doğum ve intrauterin düşük ağırlık ile iliş-



kili bulunurken, yetişkinlikte T2DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik hastalıklarla ilişkilidir (27).

Maternal ve yeni doğan B<sub>12</sub> vitamini düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, düşük B<sub>12</sub> vitamini düzeyinin yavruda birçok CpG bölgesinde düşük doz metilasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DNA metilasyon düzeylerinin farklılaşması ise doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve çocukluk bilişsel özellikleri ile ilişkilidir (35).

Preterm ve term bebeklerin serum folik asit, B<sub>12</sub> vitamini ve Hcy düzeyleri karşılaştırıldığında, preterm bebeklerde Hcy düzeyleri daha yüksek, B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi olan preterm bebeklerde total antioksidan kapasitesi düşük, malondialdehit düzeyi ile, inflamatuvar belirteç genlerinin ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (36).

Kolin hayvansal ve bitkisel gıdalarda çeşitli formlarda bulunur. En sık bulunan formu fosfatidilkolin, daha az sıklıkta bulunan formları ise serbest kolin, fosfokolin, sfingomiyelin, gliserofosfokolin ve lisofosfatidilkolin'dir. Betain bir kolin türevi olsa da, diyetel kaynağı kolin olarak kabul edilmemektedir. Fosfatidilkolin tüm hücre membranlarında ve lipoprotein sentezinde, merkezi ve periferik sinir sisteminde asetilkolin sentezinde, sfingomiyelin olarak nöronların miyelin kılıfında yer alır (26).

Maternal kolin takviyesi fetüsün beslenme ve büyüme sürecinin yanında immün sisteminin gelişimini de etkiler (37). Yüksek yağlı obezogenik bir diyetle beslenen anne farelere uygulanan kolin takviyesinin, yavruarda fetal ve postnatal lipojenik gen ekspresyonunu azalttığı, plazmajen sentezini iyileştirdiği, aşırı obezite ve karaciğer hasarına karşı koruma sağlayacak antioksidan cevabı arttırdığı bulunmuştur (26, 38). Ancak yavru- ların sütten kesildikten sonra da yüksek yağlı diyetle beslenmeye devam etmeleri glukoz toleransında bozulmayla ilişkilendirilmemiştir (26).

Kolin ve betain, Hcy remetilasyonunu sağlayan metil donörü besin öğeleridir. Betain-homosistein metiltansferaz aracılığıyla Hcyden metiyonin remetilasyonunu gerçekleştirirler (39). Gebelikte kolin eksikliği vasküler endotelial büyüme faktörü C ve anjiyopöietin 2 genlerinin promotöründe metilasyonla beraber hipokampüste vasküler endotel hücrelerin proliferasyon hızında ve kan damarları sayısında önemli bir azalmaya yol açar (14).

Tomizawa ve ark. (40) ratlar üzerinde yaptıkları folat-metiyonin-kolin kısıtlı diyet uygulamasının hipokampusla ilişkili bilişsel disfonksiyonu etkileyebileceğini bulmuşlardır. Metil donörü besin öğelerinin yetersiz alımının hafıza ve sinaptik plastisitede yer alan *glutamat reseptör geni Gria1* metilasyonu ve ekspresyonunda azalmayla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

## Sonuç ve Öneriler

Maternal dönemde epigenetik düzenlemeler yetişkinlik döneminde karşılaşılabilecek hastalıkların azaltılması açısından ele alınması gereken önemli bir konudur. Gebelik öncesi ve gebelik sürecinde annenin beslenme alışkanlıkları, yeterli ve dengeli beslenerek gereksinime uygun enerji, makro ve mikro besin öğelerini alması epigenetik mekanizmalar aracılığı ile yavrunun yaşam boyu sağlığını etkileyebilmektedir. Özellikle tek karbon metabolizması ürünü olan folat, B<sub>12</sub> vitamini ve kolinin gebelik öncesi ve gebelik sürecinde yeterli miktarda alınması nöral tüp defektini önleyip, yavrunun bilişsel fonksiyonlarını arttırmanın yanında, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların oluşum riskini azaltmaktadır.

Received/Geliş Tarihi: 06.09.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 13.02.2025

## Kaynaklar:

1. Quinn, E.B., Hsiao, C.J., Maisha, F.M., Mulligan, C.J. 2003. Prenatal maternal stress is associated with site-specific and age acceleration changes in maternal and newborn DNA methylation. *Epigenetics*.18(1), 2222473.
2. Lindsay, K. L., Milone, G. F., Grobman, W. A., Haas, D. M., Mercer, B. M., Simhan, H. N., ... & Chung, J. H. (2022). Periconceptional diet quality is associated with gestational diabetes risk and glucose concentrations among nulliparous gravidas. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 940870.
3. Abdollahi, S., Soltani, S., De Souza, R. J., Forbes, S. C., Toupchian, O., & Salehi-Abargouei, A. (2021). Associations between maternal dietary patterns and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Advances in nutrition*, 12(4), 1332-1352.

4. Sun, W.X., Shu, Y.P., Yang, X.Y., Huang, W., Chen, J., Yu, N.N., Zhao, M. 2023. Effects of folic acid supplementation in pregnant mice on glucose metabolism disorders in male offspring induced by lipopolysaccharide exposure during pregnancy. *Sci Rep.* 3(1), 7984.
5. Arslan, S., & Yıldırım, H. (2021). Maternal beslenmenin yavrular üzerine etkileri: Fetal programlama ve epigenetik mekanizmalar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 67-74.
6. Hoffman, D. J., Powell, T. L., Barrett, E. S., & Hardy, D. B. (2021). Developmental origins of metabolic diseases. *Physiological reviews*, 101(3), 739-795.
7. Kurtbeyoglu, E., & AKIN, Z. C. (2023). Maternal Beslenme, Mikrobiyot ve Krononütrisyon. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(4), 2059-2067.
8. Hsu, C. N., & Tain, Y. L. (2021). Animal models for DOHaD research: Focus on hypertension of developmental origins. *Biomedicine*, 9(6), 623.
9. Stein, Z. and Susser, M. (1975). "The Dutch Famine, 1944-1945. and the Reproductive Process. I. Effects on Six Indices at Birth". *Pediatric Research*, 9 (2), 70-76.
10. Yeşilirmak, F. (2023). Beslenme ve Epigenetik. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 6(3), 104-120.
11. Fujita, T. (2023). Recent advances in hypertension: epigenetic mechanism involved in development of salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 80(4), 711-718.
12. Anas, M., Diniz, W.J., Menezes, A.C.B., Reynolds, L.P., Caton, J.S., Dahlen, C.R., Ward, A.K.. 2023. Maternal Mineral Nutrition Regulates Fetal Genomic Programming in Cattle: Review. *Metabolites*. 13(5), 593.
13. Cai, S., Quan, S., Yang, G., Chen, M., Ye, Q., Wang, G., Zeng, X. 2021. Nutritional status impacts epigenetic regulation in early embryo development: a scoping review. *Adv Nutr.* 12(5), 1877-1892.
14. Mahmoud, A.M., Ali, M.M. 2019. Methyl donor micronutrients that modify DNA methylation and cancer outcome. *Nutrients*. 11(3), 608.
15. Bekdash, R.A. 2021. Early life nutrition and mental health: the role of DNA methylation. *Nutrients*. 13(9), 3111.
16. Ryznar, R.J., Phibbs, L., Van, Winkle, L.J. 2021. Epigenetic modifications at the center of the Barker Hypothesis and their transgenerational implications. *Int J Environ Res Public Health*. 18(23), 12728.
17. Zhou, L.Y., Deng, M.Q., Zhang, Q., Xiao, X.H. 2020 Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. *Chin Med J*. 133(16), 1961-1970.
18. Cappuccilli, M., Bergamini, C., Giacomelli, F. A., Cianciolo, G., Donati, G., Conte, D., ... & Capelli, I. (2020). Vitamin B supplementation and nutritional intake of methyl donors in patients with chronic kidney disease: a critical review of the impact on epigenetic machinery. *Nutrients*, 12(5), 1234.
19. Bekdash, R.A. 2019. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients*. 11(12), 2995.
20. Harmancıoğlu, B., Kabaran, S.. 2013. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet.* 14, 795.
21. Alba-Linares, J.J., Pérez, R.F., Tejedor, J.R., Bastante-Rodríguez, D., Ponce, F., Carbonell, N.G., Lurbe, E. 2023. Maternal obesity and gestational diabetes reprogram the methylome of offspring beyond birth by inducing epigenetic signatures in metabolic and developmental pathways. *Cardiovasc Diabetol.* 22(1), 44.
22. Calzada, L., Morales, A., Sosa-Larios, T.C., Reyes-Castro, L.A., Rodríguez-González, G.L., Rodríguez-Mata, V., Morimoto, S. 2016. Maternal protein restriction during gestation impairs female offspring pancreas development in the rat. *Nutr Res.* 36(8), 855-862.
23. Wang, N., Lv, B., Guan, L., Qiao, H., Sun, B., Luo, X., Yan, J. 2020. Maternal low protein exposure alters glucose tolerance and intestinal nutrient-responsive receptors and transporters expression of rat offspring. *Life Sci.* 243, 117216.
24. Sosa-Larios, T.C., Ortega-Márquez, A.L., Rodríguez-Aguilera, J.R., Vázquez-Martínez, E.R., Domínguez-López, A., Morimoto, S. 2023. A low-protein maternal diet during gestation affects the expression of key pancreatic  $\beta$ -cell genes and the methylation status of the regulatory region of the MafA gene in the offspring of Wistar rats. *Front Vet Sci.* 10.
25. Rubini, E., Schenkelaars, N., Rousian, M., Sinclair, K.D., Wekema, L., Faas, M.M. Schoenmakers, S. 2022. Maternal obesity during pregnancy leads to derangements in one-carbon metabolism and the gut microbiota: Implications for fetal development and offspring wellbeing. *Am J Obstet Gynecol.* 227(3), 392-400.
26. Korsmo, H.W., Edwards, K., Dave, B., Jack-Roberts, C., Yu, H., Saxena, A. et al. 2020. Prenatal Choline Supplementation during High-Fat Feeding Improves Long-Term Blood Glucose Control in Male Mouse Offspring. *Nutrients*. 12(1): 144.
27. Blasetti, A., Quarta, A., Guarino, M., Cicolini, I., Iannucci, D., Giannini, C., Chiarelli, F. 2023. Role of Prenatal Nutrition in the Development of Insulin Resistance in Children. *Nutrients*, 15(1), 87.
28. Bacon, E.R., Brinton, R.D. 2021. Epigenetics of the developing and aging brain: Mechanisms that regulate onset and outcomes of brain reorganization. *Neurosci Biobehav Rev.* 125, 503-516.
29. Basak, S., Mallick, R., Navya Sree, B., & Duttaroy, A. K. (2024). Placental Epigenome Impacts Fetal Development: Effects of Maternal Nutrients and Gut Microbiota. *Nutrients*, 16(12), 1860.
30. Nishigori, H., Nishigori, T., Obara, T., Suzuki, T., Mori, M., Imaizumi, K., et al. 2023. Prenatal folic acid supplement/dietary folate and cognitive development in 4-year-old offspring from the Japan Environment and Children's Study. *Sci Rep.* 13(1), 1-14.
31. Caffrey, A., Irwin, R.E., McNulty, H., Strain, J.J., Lees-Murdock, D.J., McNulty, B.A., et al. 2018. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled tri-

- al. *Am J Clin Nutr.* 107(4), 566-575.
32. McKay, J.A., Xie, L., Manus, C., Langie, S.A., Maxwell, R.J., Ford, D., et al. 2014. Metabolic effects of a high-fat diet post-weaning after low maternal dietary folate during pregnancy and lactation. *Mol Nutr Food Res.* 58(5), 1087-1097.
  33. Ba, Y., Yu, H., Liu, F., Geng, X., Zhu, C., Zhu, Q. et al. 2011. Relationship of folate, vitamin B<sub>12</sub> and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr.* 65(4), 480-485.
  34. Sourander, A., Silwal, S., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Upadhyaya, S., McKeague, I.W., et al. 2023. Maternal Serum Vitamin B<sub>12</sub> during Pregnancy and Offspring Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* 15(8), 2009.
  35. Monasso, G.S., Hoang, T.T., Mancano, G., Fernández-Barrés, S., Dou, J., Jaddoe, V.W. et al. 2023. A meta-analysis of epigenome-wide association studies on pregnancy vitamin B<sub>12</sub> concentrations and offspring DNA methylation. *Epigenetics.* 18(1), 2202835.
  36. Bala, R., Verma, R., Budhwar, S., Prakash, N., Sachan, S. 2022. Fetal hyperhomocysteinemia is associated with placental inflammation and early breakdown of maternal-fetal tolerance in pre-term birth. *Am J Reprod Immunol.* 88(3), e13589.
  37. Zenobi, M.G., Bollatti, J.M., Lopez, A.M., Barton, B.A., Hixson, C.L., Maunsell, F.P. et al. 2022. Effects of maternal choline supplementation on performance and immunity of progeny from birth to weaning. *J Dairy Sci.* 105(12), 9896-9916.
  38. Korsmo, H.W., Kadam, I.I., Reaz, A., Bretter, R., Saxena, A., Johnson, C.H., et al. 2023. Prenatal Choline Supplement in a Maternal Obesity Model Modulates Offspring Hepatic Lipidomes. *Nutrients.* 15(4), 965
  39. Caffrey, A., Lamers, Y., Murphy, M.M., Letourneau, N., Irwin, R.E., Pentieva, K., et al. 2023. Epigenetic effects of folate and related B vitamins on brain health throughout life: Scientific substantiation and translation of the evidence for health improvement strategies. *Nutr Bull.* 48(2): 267-277.
  40. Tomizawa, H., Matsuzawa, D., Ishii, D., Matsuda, S., Kawai, K., Mashimo, Y., et al. 2015. Methyl-donor deficiency in adolescence affects memory and epigenetic status in the mouse hippocampus. *Genes Brain Behav.* 14(3), 301-309.