

# Maternal Beslenme, Tip 2 Diyabet ve Epigenetik

## Maternal Nutrition, Type 2 Diabetes and Epigenetics

Aslı Akyol Mutlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Tip 2 diyabet farklı etiyolojik mekanizmalara sahip olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Beslenme durumu ve diyet örüntüsünün tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir etmen olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Beslenme ve çevresel etmenlerin gen ekspresyonu ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan epigenetik mekanizmalar da son yıllarda tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmektedir. Epigenetik modifikasyonların temeli büyük oranda fetal yaşamda maruz kalınan rahim içi ortamda belirlenir. Maternal beslenmenin bu noktada önemli bir belirleyici olduğuna dair elde edilen veriler giderek artmaktadır. Elde edilen bulgular hem yetersiz maternal beslenme durumunun hem de gestasyonel diyabet ve fazla beslenmenin sonraki jenerasyonların diyabet etiyolojisinde etkisi olduğu düşünülen gen ekspresyonları üzerinde farklı etkiler ortaya çıkardığını göstermektedir. Epigenetik mekanizmalarda değişikliklere neden olan beslenme ile ilişkili moleküler süreçlerin belirlenmesi, tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesinde, tedavi edilmesinde ve komplikasyonlarının geciktirilmesinde yararlı etkiler sağlayacaktır. Günümüzde gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde ve doğum sonrasında maternal beslenme durumunun, vücut ağırlığının ve gestasyonel diyabete yönelik parametrelerin izlenmesi ve değerlendirilmesi epigenetik mekanizmaların düzenlenmesinde etkin uygulamalardır.

**Anahtar kelimeler:** Epigenetik, maternal beslenme, tip 2 diyabet

### ABSTRACT

Type 2 diabetes is a multifactorial disease with numerous pathways. Large body of evidence has shown that nutritional status and dietary patterns have deterministic effects on the development of type 2 diabetes. Recently, epigenetic mechanisms that occur through the interaction between nutrition and environmental factors are also shown to be associated with type 2 diabetes. The basis of epigenetic modifications is determined during fetal life, largely. Evidence suggests that maternal nutrition may play crucial role on these processes. Both maternal under nutrition in starvation cohorts and obesity in gestational diabetes or over nutrition have been related with different effects on next generation's gene expressions that are associated with diabetes. Understanding the epigenetic mechanisms that underlie the interactions between nutrition and molecular events will significantly contribute to prevention, treatment and retardation of complications in type 2 diabetes. Currently, monitoring nutrition, body weight and prevention or treatment strategies in gestational diabetes during pre-gestation, gestation and post-gestation periods are efficient interventions for regulating epigenetic mechanisms.

**Keywords:** Epigenetics, maternal nutrition, type 2 diabetes

### GİRİŞ

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre 2013 yılında küresel olarak 382 milyon bireyin diyabet hastası olduğu ve bu değerın 2035 yılında 592 milyon kişiye yükseleceği tahmin edilmektedir. 2014 yılında gerçekleşen ölümlerin 4.9 milyonu diyabet ile ilişkilendirilmektedir (1). Diyabet aynı zamanda retinopatinin, kronik böbrek hastalıklarının ve ampütasyonun temel nedenleri arasında yer almaktadır. Avrupa ülkelerinde diyabet için harcanan sağlık hizmetleri masraflarının

yılıda 29 milyar dolardan daha fazla olduğu düşünülmektedir (2). Yaşam tarzı etmenlerine bağlı olarak gelişen tip 2 diyabetin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması hem koruyucu stratejilerin geliştirilebilmesi hem de terapötik uygulamaların iyileştirilebilmesi için elzemdir.

Tip 2 diyabet patogenezindeki heterojenite ve bu süreçle ilişkili uzun dönemli komplikasyonlar her geçen gün daha iyi düzeyde anlaşılmaktadır (3).

#### İletişim/Correspondence:

Doç. Dr. Aslı Akyol Mutlu

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: asli.akyol@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 15.01.2016

Kabul tarihi/Accepted: 31.03.2016

Hiperglisemi gelişimi ve insülin sinyalizasyonunun göreceli olarak azalması kan glikoz düzeylerinde ve hücrelerin glikoz kullanımında belirgin sorunlara neden olur. Bu mekanizmalar, vücuttaki adipoz doku miktarı ile yakından ilişkili olan süreçlerdir ve adipoz doku fazlalığında insülinin enerji substratlarını yönetme işlevini olumsuz yönde etkilenir (4). Diğer taraftan insülin besin alımı kontrolünde görev alan majör hormonlardan birisidir ve özellikle hipotalamustaki reseptörlerine bağlanamadığında besin alımının inhibisyonunda işlev gösteremez (5). Dolayısıyla, adipoz doku fazlalığı hiperglisemi ve insülin direncine neden olan temel etmenlerden biri iken, insülin direnci de aşırı besin alımı ile sonuçlanan obeziteye kısır bir döngü içerisinde neden olur (6). Tip 2 diyabetin önlenmesinde ve tedavi süreçlerinde kişilerin enerji dengesinin ve beslenme örüntüsünün düzenlenmesi en önemli müdahale etmenleri arasında yer almaktadır (7).

Yaşam tarzı modifikasyonlarının ötesinde, günümüze kadar yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetin genetik etmenlerden de etkilendiği vurgulanmaktadır (8,9). Tip 2 diyabeti olan bireylerde ortak gen varyantlarının gözlenmesi diyabetin genetik kökeni konusundaki hipotezleri daha da güçlendirmiş olsa da, genetik ile ilişkili mekanizmaların diyabet riskini tek başına açıklama kapasitesi sınırlı düzeyde kalmaktadır (10). Bu noktada, tip 2 diyabetin genetik kökenlerinin epigenetik gibi çevresel etmenler ile etkileşim gösteren mekanizmalarla açıklanabileceği düşünülmektedir (11).

Epigenetik kavramı ortaya çıktığı ilk yıllarda çevrenin fenotip üzerindeki etkisi olarak tanımlanmıştır (12). Çevresel etmenlerin beklenen fenotipi değiştirerek, aynı genotip üzerinden tamamen yeni bir fenotip geliştirebilme kapasitesi her geçen gün dikkat çeken bir konu haline gelmektedir. Genlerin kendini ifade etmesinde, yani gen ekspresyonundaki farklılığa bağlı olarak ilerleyen mekanizmaların kronik hastalık gelişimi ile ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (13,14). Birçok vücut dokusunda hücreler farklılaşınca veya hücre döngüsüne katılmayı sonlandırdığında epigenetik değişiklikler sabitleşir ve bu nedenle epigenetik genellikle fetal yaşamda maruz kalınan

metabolik ortam ve beslenme çevresi ile yakından ilişkilendirilmektedir (14,15). Bu derleme yazısının amacı maternal beslenme, tip 2 diyabet ve epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişkiyi konu ile ilgili yapılan insan çalışmaları aracılığıyla incelemektir.

### Fetal Beslenme ve Epigenetik Mekanizmalar

Literatürde yer alan epidemiyolojik ve deneysel araştırma sonuçları doğrultusunda, yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan beslenme durumu ve çevresel etmenlerin belirli hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (16). Büyümekte olan fetüsün çevresel uyarılara karşı geliştirdiği bu hassasiyet “gelişimsel plastisite” olarak da tanımlanmaktadır (17). Gelişimsel plastisitenin en temel nedenleri arasında, fetal gelişim döneminde genlerimizin çevresel koşullara karşı farklı düzeylerde fizyolojik ve morfolojik yanıtlar geliştirebilme kapasitesi yer almaktadır. Mevcut sonuçların ortaya çıkmasında maternal beslenme durumuna bağlı olarak değişen enerji substratları düzeyi, plasenta işlevleri, fetal doku yapımındaki değişiklikler ve vasküler yapının bozulması gibi mekanizmaların belirleyici olabileceği farklı deney modellerinde gösterilmiştir (18). İlginç bir şekilde, gebelik döneminde maruz kalınan farklı diyet modifikasyonlarının (yetersiz beslenme, fazla beslenme veya spesifik besin öğelerinin artırılması ya da azaltılmasına yönelik geliştirilen diyet türleri) yavrularda benzer metabolik yanıtlar oluşturarak obezite, tip 2 diyabet, glikoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperfaji, karaciğer yağlanması, karaciğer ve böbrek işlev bozuklukları gibi aynı kronik hastalıkların gelişimine yol açtığı gözlenmektedir (19). Maternal beslenme ile ilintili farklı stres etmenlerinin yetişkin yavrularda aynı fenotip ile sonuçlanması bu etmenlerin ortak bir metabolik etki mekanizmasına sahip olabilecekleri düşüncesini gündeme getirmiştir. Epigenetik mekanizmalar, bu ortak etki mekanizmasının en güçlü adaylarından biri olarak değerlendirilmektedir (20).

Bir metil grubunun (-CH<sub>3</sub>) sitozin nükleotidine eklenmesi olarak tanımlanan DNA metilasyonu, ilk belirlenen epigenetik mekanizmalardan

biridir (21). Metil grubu alan DNA normal koşullarda inaktif iken, metil grubu almayan DNA aktif olarak transkripsiyona katılan DNA bölgeleridir (21). Dolayısıyla, DNA metilasyonu gen transkripsiyonunu aktif şekilde etkileyen bir mekanizma konumuna gelmektedir. DNA metilasyonunda kullanılan metil grupları endojen sentez yolu ve daha da önemli olarak diyet kaynakları ile vücuda alınmaktadır. Bu nedenle, global (bir gene özgü olmayan) metilasyon reaksiyonları üzerinde tek karbon metabolizması ile ilişkili olan besin öğelerinin büyük bir etkisi mevcuttur (22). Deney modellerinde yapılan çalışmalar, gebelik süresince değişen folik asit, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, kolin ve betain gibi mikro besin öğelerinin hızlı bir hücre çoğalması ve farklılaşması sürecinde olan fetüsün metilasyon işlemleri üzerinde önemli etkilere neden olabileceğini ve bu etkilerin yetişkinlik dönemine taşınabileceğini göstermektedir (23).

Histon modifikasyonu ve RNA regülasyonu (mikro RNA) epigenetik ile ilişkilendirilen diğer mekanizmalardır (21). İnsan hücrelerinde DNA, histon proteinlerinin etrafında paketlenerek kromatin yapılarını oluşturur ve kromatin yapısı transkripsiyon etmenlerinin ya da diğer regülatör moleküllerin DNA'ya ulaşabilmelerinde belirleyici role sahiptir (20). Maternal diyetin yağ içeriğinin, glisemik yükünün ve izotiyosiyanat, kurkumin, epigallokateşin-3-gallat ve bağırsak mikrobiyotasının ürünü olan bütirat gibi biyoaktif bileşenlerinin fetüsün histon modifikasyonları üzerinde değişikliğe yol açarak kronik hastalık riskini etkileyebileceği gösterilmiştir (24). RNA regülasyonunun epigenetik ile ilişkisi, kodlamayan RNA (ncRNA) yapılarının insan genomunda keşfedilmesi ile ortaya çıkmıştır (21). Maternal beslenme, yetişkinlik dönemi kronik hastalık riski ve RNA regülasyonu ilişkisini gösteren benzer etkileşimlere dair bulgular da literatürde mevcuttur (25,26).

## **Tip 2 Diyabet Gelişiminde Beslenme ile İlişkili Epigenetik Etkiler**

Yukarıdaki bilgiler ışığında, epigenomun embriyogenez ve erken gelişim dönemlerinde çevresel etkiler altında bilgi depolayan bir arşiv gibi çalıştığı düşünülebilir (27). Depolanan

bilgilerin daha sonra yetişkinlik döneminde sağlık ve hastalık parametreleri ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, maternal diyetin metil donörleri ile desteklenmesinin, protein sınırlamasının, rahimde çift yönlü arter bağlaması ile sınırlı besin ögesi geçişinin yavruların epigenomunu etkilediğine dikkat çekmektedir (28). Epigenetik kavramının ortaya çıkması ile beraber maternal beslenmenin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkisini gösteren insan çalışmaları her geçen gün artmakta, ancak bu çalışmaların zorlayıcı koşulları nedeniyle sınırlı sayıda kalmaktadır.

Gebelikte kötü beslenme süreçlerinin doğacak bebeklerin hastalık ve sağlığı üzerine etkilerine dair en iyi kanıt II. Dünya Savaşı döneminde meydana gelen Hollanda Açlık Kışı kohortunda gözlenmektedir. İkinci Dünya Savaşı sırasında, Ekim 1944'ten itibaren Hollanda'nın bir bölümünün Nazi güçleri tarafından işgal edilmesi ve yoğun kış şartlarına bağlı olarak besin ulaşımının engellenmesi sonucunda yetişkinlerin enerji alımı 1400 kkal/gün'den 400-800 kkal/gün'e düşmüş ve protein alımı ciddi miktarda sınırlanmıştır (29). Mayıs 1945'te savaş koşullarının ortadan kalkması ile besin alımı normale dönmüş ve bir yaşın altındaki çocuklar açlıktan korunurken, açlık süresince gebe ya da emzikli olan annelerin çocukları tam olarak korunamamıştır. İlerleyen süreçte, anne karnında açlığa maruz kalan çocukların yetişkinlik dönemindeki sağlık durumları değerlendirildiğinde bu bireylerin glikoz intoleransı, bozulmuş insülin salınımı ve obezite gibi hastalıklara yakalanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (29). Heijmans ve arkadaşlarının (30) aynı kohort üzerinde yapmış oldukları bir izlem çalışmasında, bu bireylerin insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF2) metilasyonunun anne karnında açlığa maruz kalmayan bireylere kıyasla %5 daha düşük olduğu saptanmıştır. IGF2 proteini normal şartlarda fetüsün pankreatik beta hücreleri gelişimini uyardığı için, diyabet ile yakından ilişkilendirilmektedir (31). Dolayısıyla, Hollanda Açlık Kışı retrospektif bir çalışma düzeninde annenin yetersiz beslenmesinin tip 2 diyabet ile ilişkili epigenetik mekanizmaları bir sonraki jenerasyonda etkileyebileceğine dikkat çekmektedir.

Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada, doğum anında göbek kordonu doku örneği alınan çocuklar dokuz yaşına kadar izlenmiş ve anne beslenmesi, adipozite düzeyleri ve hedef genlerdeki metilasyon düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (32). Sonuçlar retinoid X reseptör- $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) metilasyonu, çocukluk dönemi adipozitesi ve erken dönem gebelikteki karbonhidrat alımı ile dolaylı bir ilişki göstermiştir. Metabolizmada RXR $\alpha$ , peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) ile dimerizasyon oluşturarak karbonhidrat ve lipit metabolizmasının regülasyonunda görev almaktadır (33). Bu çalışmadan elde edilen bulgular da tip 2 diyabet gibi bir metabolik hastalık gelişim riski açısından önemli olan bir bileşenin etki mekanizmasının, doğum öncesi dönemde gelişimsel bir temele dayanabileceğini göstermektedir. Ayrıca, adölesan dönemdeki beslenme durumunun da sonraki jenerasyonların tip 2 diyabet gibi metabolik hastalık gelişim riskini etkileyebileceğine dair veriler mevcuttur. Bu kapsamda yapılan çalışmaların birinde 1890, 1905 ve 1920 yıllarında kuzey İsveç bölgesindeki üç kohortun verileri incelenmiştir (34). Elde edilen veriler, çocukluk döneminde aşırı derecede fazla beslenen kişilerin torunlarında tip 2 diyabet ile ilişkili mortalite oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle epigenetik ile ilişkili bir mekanizma önerilememiş olsa da, gözlenen etkiler jenerasyonlar arası geçiş gösterdiği için araştırmacılar bu etkilerin epigenetik kökenli olabileceğine dikkat çekmiştir.

Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ), metabolik strese ve glikoz homeostazının sağlanmasında  $\beta$  hücreleri replikasyonu açısından önemli bir transkripsiyon etmenidir (27). HNF4 $\alpha$ 'da meydana gelen mutasyonların insanlarda gençlerin erişkin tipi diyabetine (MODY1) neden olduğu gösterilmiştir (35). Gebelik döneminde düşük proteinli diyet ile beslenen ratların yavrularında HNF4 $\alpha$  ekspresyonunun daha düşük olduğu belirlenmiştir (36). Buradan yola çıkarak, HNF4 $\alpha$  gen ekspresyonundaki değişikliklerin de tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Gestasyonel diyabet maternal enerji substratlarının kullanımındaki homeostatik süreçleri etkileyen

bir metabolik durum olduğu için, anne beslenmesi ile beraber epigenetik mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (37). Gestasyonel diyabeti olan annelerin çocukları (1. grup) ve doğum öncesi büyüme geriliği olan ve sonrasında büyümeyi yakalayan çocukları (2. grup), normal çocuklar (3. grup) ile kıyaslayan bir çalışmada DNA metilasyon örüntüleri incelenmiştir (38). Büyüme ve diyabet ile ilişkili olan toplam yetmiş iki genin 1. ve 2. gruplarda 3. gruba kıyasla farklı düzeyde metilasyon işlemi geçirdiği saptanmıştır. Daha ileri analizlerde metilasyon süreçlerinde farklılık gösteren bu genlerin maternal glikoz maruziyeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ortaya çıkan bu sonuçlar gestasyonel diyabet, doğum ağırlığı ve doğum sonrası vücut ağırlığı artışı gibi etmenlerin de epigenetik mekanizmalar üzerinde belirleyici etkilere sahip olabileceğine dikkat çekmektedir.

Epigenetik etkilerin maternal diyet ile tip 2 diyabet gelişim riskine olan katkısı konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalar oldukça sınırlı düzeydedir, ancak retrospektif ya da prospektif çalışmaların dışında tip 2 diyabeti olan bireylerin gen ekspresyonlarının normal bireylere kıyasla farklı olduğunu gösteren veriler mevcuttur (39). Tip 2 diyabetli bireylerin pankreatik hücrelerindeki peroksizom proliferatör aktive reseptör  $\gamma$  koaktivatör 1 $\alpha$ 'da (PPARGC1A) DNA hipometilasyon gözlenmiş ve bu bireylerin iskelet kaslarında da benzer farklılıklar saptanmıştır (40), %90 düzeyinde oluşan hipometilasyon, insülin sekresyonundaki azalma ile de korelasyon göstermiştir. PPARGC1A geninin ekspresyonu son dönemlerde insülin sekresyonu ile ilişkilendirilen önemli bir mekanizmadır (41). Tip 2 diyabetli bireylerde gözlenen farklı epigenetik parametreler ve bunların beslenme ile ilişkisi konusunda daha ileri analiz ve çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Modern dünyanın karşılaştığı en önemli sağlık sorunlarından biri olan tip 2 diyabetin mevcut prevalansı göz önüne alındığında, bu hastalıklara olan yatkınlığın yaşamın en erken dönemlerinde belirlenmesinin ve ilgili önlemlerin alınmasının büyük önem taşıdığı ortaya çıkmaktadır. Beslenmenin epigenom üzerinde yaşam boyu

süren etkisinin ve bu etkinin tip 2 diyabet parametrelerine yatkınlık oluşturabilme potansiyeli konusunda her geçen gün yeni veri ve bilgiler elde edilmektedir. Bu bilgiler ışığında gelecek yıllarda anne karnında maruz kalınan metabolik ortama yanıt olarak gelişen belirli epigenetik parametrelerin erken tanı ve müdahale yöntemleri arasında değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Henüz bu aşamaya kadar beslenme ve epigenetik mekanizmalar arasında belirlenmesi gereken birçok parametre mevcuttur, ancak günümüz koşullarında da konu ile ilgili olarak alınabilecek önlem ve stratejiler bulunmaktadır. Öncelikle gebelik öncesi ve gebelik dönemlerindeki en uygun beslenmenin ve beslenme durumunun önemi vurgulanmalıdır. Gebelikte beslenme her ne kadar oldukça geniş ve kapsamlı bir konu olsa da özellikle gebelik öncesi ve gebelik dönemi vücut ağırlığı denetimi, gestasyonel diyabeti önleme ve tedavi stratejileri ile doğum sonrası dönemde beslenme durumunun izlenmesi ulusal ve uluslararası düzeyde kritik bir strateji haline getirilmelidir.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-149.
- Jones S, Castell C, Goday A, Smith HT, Nicolay C, Simpson A, Set al. Increase in direct diabetes-related costs and resource use in the 6 months following initiation of insulin in patients with type 2 diabetes in five European countries: data from the INSTIGATE study. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:383-393.
- Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169-181.
- Mohammad S, Ahmad J. Management of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Metab Syndr* 2016 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.017.
- Mithieux G. Crosstalk between gastrointestinal neurons and the brain in the control of food intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:739-744.
- Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 2015;418 Pt 1:55-65.
- Liebhauser M, Ofner M, Mittermayer F. Successful management of type 2 diabetes with lifestyle intervention: a case report. *Int J Vitam Nutr Res* 2014;84:133-139.
- Lyssenko V, Groop L, Prasad RB. Genetics of type 2 diabetes: it matters from which parent we inherit the risk. *Rev Diabet Stud* 2015;12:233-242.
- Leong A, Meigs JB. Type 2 diabetes prevention: implications of hemoglobin A1c genetics. *Rev Diabet Stud* 2015;2:351-362.
- Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:707-715.
- Keating ST, E-Osta A. Epigenetics and metabolism. *Circ Res* 2015;116:715-736.
- Wallack L, Thornburg K. Developmental origins, epigenetics, and equity: moving upstream. *Matern Child Health J* 2016;20:935-940.
- Pasquier J, Hoarau-Véchet J, Fakhro K, Rafii A, Abi Khalil C. Epigenetics and cardiovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep* 2015;15:108.
- Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:633-641.
- Estampador AC, Franks PW. Genetic and epigenetic catalysts in early-life programming of adult cardiometabolic disorders. *Diabetes Metab Syndr* 2014;7:575-586.
- Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*. 2010;19:87-98.
- Wells JC. Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity: Implications for the programming of obesity. *Evol Med Public Health* 2014;2014:109-121.
- Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat* 2009;215:36-51.
- Jasoni CL, Sanders TR, Kim DW. Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Front Neurosci* 2015;8:455.
- Saffery R. Epigenetic change as the major mediator of fetal programming in humans: Are we there yet?. *Ann Nutr Metab* 2014;64:203-207.
- Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol* 2015;218:59-70.
- Xu J, Sinclair KD. One-carbon metabolism and epigenetic regulation of embryo development. *Reprod Fertil Dev* 2015 [Epub ahead of print] doi: 10.1071/RD14377.
- Padmanabhan N, Watson ED. Lessons from the one-carbon metabolism: passing it along to the next generation. *Reprod Biomed Online* 2013;27:637-643.
- Pham TX, Lee J. Dietary regulation of histone acetylases and deacetylases for the prevention of metabolic diseases. *Nutrients* 2012;4:1868-1886.
- Krakowsky RH, Tollefsbol TO. Impact of nutrition on non-coding RNA epigenetics in breast and gynecological cancer. *Front Nutr* 2015;2:16.
- Xiao X, Zheng J. MicroRNAs: crucial modulators of fetal epigenetic programming in nutrition and glucose metabolism. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:3521-3523.
- Bramswig NC, Kaestner KH. Epigenetics and diabetes treatment: an unrealized promise? *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:286-291.
- Simmons R. Epigenetics and maternal nutrition: nature V. nurture. *Proc Nutr Soc* 2011;70:73-81.
- de Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Michels RP, Godland IF, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care* 2006;29:1897-1901.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17046-17049.
- He J, Zhang A, Fang M, Fang R, Ge J, Jiang Y, et al. Methylation levels at IGF2 and GNAS DMRs in infants born to preeclamptic pregnancies. *BMC Genomics* 2013;14:472.
- Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011;60:1528-1534.

33. Gilbert ER, Liu D. Epigenetics: the missing link to understanding  $\beta$ -cell dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Epigenetics* 2012;7:841-852.
34. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10:682-688.
35. Gupta RK, Gao N, Gorski RK, White P, Hardy OT, Rafiq K, et al. Expansion of adult beta cell mass in response to increased metabolic demand is dependent on HNF-4alpha. *Genes Dev* 2007;21:756-769.
36. Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, Ackers-Johnson M, Uribe-Lewis S, Ito Y, et al. Constância enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:5449-5454.
37. Ma RC, Tutino GE, Lillycrop KA, Hanson MA, Tam WH. Maternal diabetes, gestational diabetes and the role of epigenetics in their long term effects on offspring. *Prog Biophys Mol Biol* 2015;118:55-68.
38. Quilter CR, Cooper WN, Cliffe KM, Skinner BM, Prentice PM, Nelson L, et al. Impact on offspring methylation patterns of maternal gestational diabetes mellitus and intrauterine growth restraint suggest common genes and pathways linked to subsequent type 2 diabetes risk. *FASEB J* 2014;28:4868-4879.
39. El-Osta A. Redox mediating epigenetic changes confer metabolic memories. *Circ Res* 2012;111(3):262-264.
40. Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Granhall C, Luthman H, et al. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia* 2008;51:615-622.
41. Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Gaede PH, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, et al. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus *Diabetologia* 2001;44:2220-2226.