

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Επιγενετική και μεταβολικό σύνδρομο Από την κατανόηση των επιγενετικών μηχανισμών στην πρόληψη και στη θεραπεία των μεταβολικών διαταραχών

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών με ολοένα αυξανόμενο επιπολασμό και σημαντικές συνοδές επιπλοκές. Πολλαπλοί γενετικοί, περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες ενέχονται στην εμφάνισή του, με τους τελευταίους να αποτελούν πεδίο συνεχιζόμενης έρευνας λόγω του αναγνωρισμένου πλέον ρόλου τους τόσο στη διατήρηση της υγείας όσο και στην εκδήλωση νόσου. Οι καλύτερα έως τώρα μελετημένοι επιγενετικοί μηχανισμοί αφορούν στη μεθυλίωση του DNA, στην τροποποίηση των ιστονών και στον ρόλο που διαδραματίζουν τα μη κωδικοποιούντα RNAs ως ρυθμιστές βασικών κυτταρικών διαδικασιών. Σημεία αναφοράς αποτελούν αφ' ενός η αμφίδρομη επικοινωνία και αλληλορρύθμιση των επιγενετικών τροποποιήσεων που θα οδηγήσουν στη δημιουργία του επιγενετικού προφίλ και αφ' ετέρου η επιγενετική κληρονομικότητα. Στον επιγενετικό προγραμματισμό φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλο μικρο- και μακροθρεπτικά συστατικά, η σωματική άσκηση και γενικά ο τρόπος ζωής, καθώς και περιβαλλοντικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες. Η επιγενετική κληρονομικότητα φαίνεται να ακολουθεί διαγενεαλογικό ή διαγενεακό πρότυπο μέσω των επιμεταλλάξεων που κληροδοτούνται στους απογόνους και χαρακτηρίζεται από πλαστικότητα. Τα παραπάνω οδήγησαν στην ανάδειξη επιγενετικών στόχων που μέσα από τη χρήση βιοδεικτών και επιφαρμάκων θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην πρόληψη, στην έγκαιρη διάγνωση και στην εφαρμογή στοχευμένων προσωποποιημένων θεραπειών σε πρώιμα στάδια της νόσου και επί πλέον θα στερούσαν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στη συνήθη αγωγή.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο συνίσταται στη συνύπαρξη μεταβολικών διαταραχών, όπως η κεντρική παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Τα παραπάνω ευοδώνουν την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), η καρδιαγγειακή νόσος και διάφορες μορφές καρκίνου.¹ Τα βασικά χαρακτηριστικά του είναι η αυξημένη περιμετρος μέσης, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα μειωμένα επίπεδα HDL, η υπέρταση και οι αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας. Η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών από τα παραπάνω οδηγεί στη διάγνωση του συνδρόμου.²

Παρ' όλο που ο συνδυασμός των πιο πάνω μεταβολικών διαταραχών είχε αναγνωριστεί ως σύνδρομο εδώ και περίπου έναν αιώνα³ με την ονομασία «σύνδρομο X» ή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(4):482-490
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(4):482-490

Γ. Μπέλλος,¹
Λ. Κοκολάτου,¹
Σ. Λιάππα,¹
Α. Παπαζαφειροπούλου,²
Α. Μελιδώνης³

¹Κέντρο Υγείας Κορωπίου, Αθήνα
²Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»,
Πειραιάς
³Metropolitan Hospital, Αθήνα

Epigenetics and metabolic syndrome: From the comprehension of epigenetic mechanisms to the prevention and treatment of metabolic disorders

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιγενετικοί μηχανισμοί
Επιγενετικοί στόχοι
Επιφάρμακα
Μεταβολικό σύνδρομο

Υποβλήθηκε 28.4.2021
Εγκρίθηκε 14.8.2021

«σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη», τα τελευταία 50 έτη ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2 έχει λάβει πανδημικές διαστάσεις. Βάσει μελέτης των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)⁴ ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή και το φύλο, υποστηρίζοντας τον ρόλο των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια του συνδρόμου. Η επίδραση όμως των περιβαλλοντικών παραγόντων αναδείχθηκε καθοριστική, καθώς με την πάροδο του χρόνου και την ταυτόχρονη αύξηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου περίπου το 1/3 του υπό μελέτη πληθυσμού πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης, ανεξαρτήτως δημογραφικών χαρακτηριστικών.⁵⁻⁷ Επιπρόσθετα, οι περίπου 400 γενετικοί τόποι οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση παχυσαρκίας και ΣΔτ2 εξηγούν μόνο ένα μικρό ποσοστό της γενετικής προδιάθεσης που υπάρχει στον

πληθυσμό.⁸ Είναι πλέον γνωστό ότι πολλαπλοί γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες καθορίζουν την εμφάνιση του συνδρόμου και των συνοδών καρδιαγγειακών επιπλοκών.⁹

Η επιγενετική αφορά σε αλλαγές στη δραστηριότητα και στην έκφραση των γονιδίων που κληρονομούνται μέσω των γαμετοκυττάρων στους απογόνους χωρίς να προκληθεί αλλαγή στην αλληλουχία του DNA. Θεωρείται ένας ενδογενής μηχανισμός που ουσιαστικά συνδέει τη γενετική παρακαταθήκη με την επίδραση του περιβάλλοντος, τόσο στη διατήρηση της υγείας όσο και στην εκδήλωση νόσου.¹⁰

Το επιγονιδίωμα, το σύνολο δηλαδή των αλλαγών στο DNA και στις ιστόνες ενός οργανισμού, περιλαμβάνει τη μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση των ιστονών και τα μη κωδικοποιούντα RNAs (ncRNAs), όπως είναι τα μικρο-RNAs (micro RNAs), τα μακρά μη κωδικοποιούντα RNAs (lncRNAs) και τα κυκλικά RNAs (cirRNAs).¹¹ Οι επιγενετικοί μηχανισμοί λειτουργούν ως ρυθμιστές βασικών διαδικασιών, όπως είναι η κυτταρική διαφοροποίηση, η έκφραση διαφορετικών γονιδίων σε κάθε κυτταρική σειρά, οι μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις, καθώς και η σταθερότητα της δομής των χρωματινών.

Οι διάφορες επιγενετικές τροποποιήσεις δεν συμβαίνουν ανεξάρτητα η μια από την άλλη, αλλά κατόπιν αμφίδρομης επικοινωνίας και αλληλορύθμισης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός επιγενετικού προφίλ, το οποίο μεταβάλλοντας τη δομή της χρωματίνης αλλάζει τελικά και την έκφραση των γονιδίων. Κάθε επιγενετικό προφίλ μπορεί να οδηγήσει είτε σε ενεργοποίηση γονιδίων χαλαρώνοντας τη δομή της χρωματίνης (ευχρωματίνη) και επιτρέποντας έτσι στον μεταγραφικό μηχανισμό την πρόσβαση στο DNA, είτε στην αποσιώπηση του γονιδίου συμπυκνώνοντας τη δομή της χρωματίνης (ετεροχρωματίνη) και παρεμποδίζοντας την πρόσβαση στο DNA. Με τον παραπάνω τρόπο το επιγενετικό προφίλ τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων σε διάφορους τύπους κυττάρων και σε διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας αλλά και στην εκδήλωση νόσου.

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες σημάτων που καθορίζουν τον επιγενετικό μηχανισμό: οι επιγενέτορες, οι επιγενετικοί εκκινητές και οι επιγενετικοί διατηρητές. Το έναυσμα του επιγενέτορα προέρχεται από την επίδραση του περιβάλλοντος και, κατόπιν, πυροδοτώντας ενδοκυττάρους μηχανισμούς τροποποίησης ή αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών, ενεργοποιείται ο επιγενετικός εκκινητής. Αυτός με τη σειρά του μεταφράζει το σήμα το οποίο έχει δεχθεί, εκκινώντας τους μηχανισμούς που απαιτούνται για την τροποποίηση της δομής της χρωματίνης. Ο ρόλος του επιγενετικού διατηρητή είναι να διατηρήσει την τροποποιημένη μορφή της

χρωματίνης στις επόμενες γενεές και επίσης να διατηρήσει το επιγενετικό προφίλ στα διαφοροποιημένα κύτταρα καθ' όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, όπως π.χ. συμβαίνει στη μεθυλίωση του DNA στα νησιδία CpG.¹²

Η κληρονομικότητα της επιγενετικής πληροφορίας, σε αντίθεση με αυτή της γενετικής πληροφορίας, χαρακτηρίζεται από πλαστικότητα. Υπό την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων οι επιγενετικές αλλαγές μπορούν να εξελιχθούν ή να αναστραφούν μετά από απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα. Αυτή η αναστρεψιμότητα παρέχει το πλεονέκτημα ανάδειξης επιγενετικών στόχων που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν τόσο στην κατανόηση όσο και στη θεραπεία χρόνιων νοσημάτων.¹³

Παράδειγμα επιγενετικού μηχανισμού που ενέχεται στην κληρονομικότητα είναι η γονιδιακή αποτύπωση, η οποία ρυθμίζεται από τον επιγενετικό μηχανισμό μεθυλίωσης των βάσεων κυτοσίνης των νησιδίων CpG του ενός από τα δύο αλληλόμορφα γονίδια, με αποτέλεσμα την αναστολή έκφρασης αυτού, ενώ η τελική έκφραση της γενετικής πληροφορίας εξαρτάται από τη γονική προέλευση του αλληλόμορφου γονιδίου. Πρέπει να τονιστεί ότι πρόκειται για έναν αναστρέψιμο μηχανισμό, ο οποίος με τη διαδικασία της απομεθυλίωσης μπορεί να διαγραφεί κατά τη γαμετογένεση και με μια εκ νέου μεθυλίωση να επανεμφανιστεί. Κλασικό παράδειγμα γονιδιακής αποτύπωσης είναι ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) και ο υποδοχέας του (IGF2r). Ο IGF2 εκφράζεται μόνο από το πατρικό αλληλόμορφο γονίδιο, ενώ ο IGF2r μόνο από το μητρικό. Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένα επίπεδα IGF2. Οι απόγονοι οι οποίοι προέρχονται από παχύσαρκο πατέρα έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν σημαντικές επιγενετικές αλλαγές στην περιοχή ελέγχου της αποτύπωσης του IGF2 σε σχέση με εκείνους που προέρχονται από λεπτόσωμο πατέρα.¹⁴

Επιγενετικός μηχανισμός ενέχεται κατά την επίδραση του μητρικού περιβάλλοντος, γονοτύπου ή φαινοτύπου, στον φαινότυπο του απογόνου. Η επίδραση αυτή είναι ανεξάρτητη από τον γονότυπο του απογόνου. Έχει παρατηρηθεί ότι παιδιά που έχουν κυοφορηθεί από παχύσαρκες μητέρες αναπτύσσουν συχνότερα παχυσαρκία και μεταβολικές διαταραχές και αυτό επειδή το περιβάλλον της ενδομήτριας ανάπτυξης επηρεάζει –εκτός από την ενδομήτρια ανάπτυξη αυτή καθ' εαυτή– και τη μετέπειτα ανάπτυξη έως την ενηλικίωση καθορίζοντας την επιρρέπεια στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου.¹⁵

Είναι γνωστό πλέον ότι επιγενετικές μεταβολικές αλλαγές του γονέα μπορούν να επηρεάσουν όχι μόνο την πρώτη αλλά και επόμενες γενεές. Αυτή η επιγενετική κληρονομικότητα ενδέχεται να ακολουθήσει ένα διαγενεαλογικό (inter-

generational) ή ένα διαγενεακό (transgenerational) πρότυπο. Στη διαγενεαλογική κληρονομικότητα, οι επιμεταλλάξεις που έχουν συντελεστεί στους γαμέτες παραμένουν κατά την πρώτη φάση του επιγενετικού επαναπρογραμματισμού κατά την ανάπτυξη πριν από την εμφύτευση, ενώ στη διαγενεακή παραμένουν και στη δεύτερη φάση του επαναπρογραμματισμού των αρχέγονων γαμετοκυττάρων, η οποία λαμβάνει χώρα αργότερα στην εμβρυογένεση. Πρέπει να τονιστεί ότι η διαγενεαλογική επιγενετική κληρονομικότητα αφορά μόνο σε αλλαγές στον φαινότυπο που έχουν κληρονομηθεί μέσω επιμεταλλάξεων στα γαμετοκύτταρα και δεν πρέπει να συγχέεται με άλλες μορφές μη γενετικής κληρονομικότητας που προκύπτουν από συμβάματα κατά την ενδομήτρια ανάπτυξη ή την περιγεννητική περίοδο, καθώς και από την αλληλεπίδραση με τους γονείς, τις επίκτητες συμπεριφορές ή από το μικροβίωμα που μοιράζεται μια οικογένεια.¹⁶

2. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Φαίνεται ότι μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον επιγενετικό προγραμματισμό των απογόνων. Τόσο η ένδεια όσο και η αυξημένη προσφορά τροφής μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών που θα επιμείνουν και σε επόμενες γενεές. Παραδείγματα αποτελούν ο ολλανδικός λιμός και ο μεγάλος κινέζικος λιμός, κατά τους οποίους ήταν εμφανής η συσχέτιση του υποσιτισμού της μητέρας κατά την κυοφορία των ατόμων που γεννήθηκαν εκείνη την περίοδο με την ανάπτυξη αργότερα μεταβολικού συνδρόμου, παχυσαρκίας, ΣΔτ2 και, επιπρόσθετα στην περίπτωση του μεγάλου κινέζικου λιμού, σχιζοφρένειας.^{17,18} Και στις δύο περιπτώσεις, οι ίδιες μεταβολικές διαταραχές είχαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και στην επόμενη γενεά συγκριτικά με άτομα που προέρχονταν από γονείς χωρίς διαταραχές θρέψης.^{19,20}

Μια σουηδική μελέτη της σχέσης της διαθεσιμότητας τροφής με τη θνησιμότητα ανέδειξε τη διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα που σχετιζόταν με τη διατροφή. Ο υπερσιτισμός κατά τα τελευταία έτη της παιδικής ηλικίας είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των θανάτων στην ενήλικη ζωή από επιπλοκές καρδιαγγειακών νοσημάτων ή ΣΔτ2, επηρεάζοντας και τις δύο επόμενες γενεές. Κάτι αντίστοιχο παρατηρήθηκε στους Ινδιάνους Pima και στους κατοίκους του Nauru. Η γενετική τους προδιάθεση σε συνδυασμό με την αλλαγή της διατροφής και του τρόπου ζωής οδήγησαν στη μεγαλύτερη αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη παγκοσμίως.¹⁶

Αναφορικά με μελέτες σε τρωκτικά έχει αποδειχθεί ότι

η πλούσια σε λιπαρά δίαιτα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και στις επόμενες γενεές.²¹ Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ο υπερσιτισμός των γονέων συσχετίζεται με επιγενετικές αλλαγές κυρίως όσον αφορά στη μεθυλίωση του DNA, καθώς και στην έκφραση και στην τροποποίηση των μικρών RNAs στα σπερματοζώαρια,²² ενώ έχει δειχθεί αναστροφή των εν λόγω αλλαγών μετά από τροποποίηση της διατροφής και άσκηση.²³

Όσον αφορά στα μικροθρεπτικά συστατικά, δότες μεθυλικών ομάδων, όπως είναι η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεθυλίωση του DNA επηρεάζοντας τόσο τη μεταβολική όσο και την ψυχική υγεία.²⁴

Επιγενετικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την υγεία των απογόνων είναι και οι ενδοκρινικοί διαταράκτες. Πρόκειται για περιβαλλοντικές συνθετικές χημικές ουσίες που επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα. Σε μελέτες σε τρωκτικά, η παροδική έκθεση της μητέρας κατά την κύηση στη βινκλοζολίνη, ένα μυκητοκτόνο με αντι-ανδρογονικές ιδιότητες, επηρέασε τη γονιμότητα των αρρένων απογόνων στις επόμενες τέσσερις γενεές.²⁵ Ένα άλλο παράδειγμα ενδοκρινικού διαταράκτη είναι η βισφενόλη Α (BPA), που λόγω της ευρείας χρήσης της είναι ανιχνεύσιμη σε μεγάλο τμήμα του πληθυσμού. Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια έκθεση σε BPA αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης μεταβολικών νοσημάτων και υπογονιμότητας, ενώ μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν τη συνεχιζόμενη επίδραση της συγκεκριμένης έκθεσης και σε επόμενες γενεές.²⁶

3. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Όπως προαναφέρθηκε, η επιγενετική μελετά μηχανισμούς που τροποποιούν την έκφραση των γονιδίων χωρίς αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, καθώς και τα αποτελέσματα αυτών, και οι οποίοι κληρονομούνται από γενεά σε γενεά. Παράγοντες που μπορούν να ενεργοποιήσουν τους εν λόγω μηχανισμούς και να οδηγήσουν στην εμφάνιση τόσο του ΣΔτ2 όσο και του μεταβολικού συνδρόμου είναι η διατροφή, οι συνθήκες στην ενδομήτρια ζωή, η παχυσαρκία της μητέρας, το χαμηλό βάρος γέννησης και η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (intrauterine growth retardation, IUGR). Οι κυριότεροι μηχανισμοί επιγενετικών μεταβολών του γονιδιώματος είναι η τροποποίηση των ιστονών, η μεθυλίωση του DNA και η ύπαρξη μη κωδικοποιούντων RNAs.

3.1. Τροποποίηση των ιστονών

Οι ιστόνες είναι οκταμερή, 8 πρωτεϊνών, γύρω από τις

οποίες περιτυλίσσεται το DNA. Εάν το DNA είναι τυλιγμένο χαλαρά γύρω τους εκφράζεται, ενώ, αντίθετα, αν είναι τυλιγμένο σφικτά δεν εκφράζεται.

Σε αυτό συμβάλλουν ειδικά ένζυμα τα οποία καταλύουν την προσθήκη ή την αφαίρεση ομάδων ακετυλίου και μεθυλίου, αλλά και φωσφορυλιώσεις, ADP ριβοσυλιώσεις, βιοτινυλιώσεις στα μόρια ιστόνης, τροποποιώντας έτσι τη δομή του DNA που είναι τυλιγμένο και προάγοντας ή καταστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την έκφρασή του. Οι κύριοι μηχανισμοί –και οι πιο καλά μελετημένοι– είναι η ακετυλίωση και η μεθυλίωση στο αμινοξύ λυσίνη στο αμινοτελικό άκρο της ιστόνης. Η ακετυλίωση προάγει τη μεταγραφή, ενώ η μεθυλίωση έχει συσχετιστεί τόσο με την προαγωγή όσο και με την ελάττωση της μεταγραφής. Ένας άλλος μηχανισμός τροποποίησης, ο οποίος έχει μελετηθεί λιγότερο όσον αφορά στην εκδήλωση φαινοτύπου μεταβολικού συνδρόμου, είναι αυτός της φωσφορυλίωσης των ιστονών, που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη γονιδιακή έκφραση.²⁷

3.1.1. Μεθυλίωση ιστονών. Η μεθυλίωση διαμεσολαβείται από τις μεθυλοτρανσφεράσες των ιστονών, οι οποίες εγκαθιστούν ομάδες μεθυλίου, ενώ η απομεθυλίωση από τις απομεθυλάσες, που αφαιρούν ομάδες μεθυλίου. Η υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναίμια προάγουν αλλαγές στη μεθυλίωση των ιστονών των λιποκυττάρων μέσω των απομεθυλασών, οι οποίες προκαλούν μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης που οδηγούν σε ΣΔτ2. Έλλειψη των απομεθυλασών H3K9 και JHDM2A συνεπάγεται μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων στον λευκό και στον φαιό λιπώδη ιστό στους σκελετικούς μυς, οι οποίες οδηγούν σε παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία και υπερινσουλιναίμια.²⁸ Σημειακές μεταλλάξεις στη μεθυλοτρανσφεράση MLL2 έχουν ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναίμια, υπερλιπιδαιμία στα ποντίκια και έχουν επίσης συσχετιστεί με υπερινσουλιναίμια στον άνθρωπο.²⁹

3.1.2. Ακετυλίωση ιστονών. Η ακετυλίωση των ιστονών, ιδιαίτερα των H3 και H4, έχει σχετιστεί με αυξημένη μεταγραφή των γειτονικών γονιδίων.³⁰ Ομάδες ακετυλίου τοποθετούνται από τις ακετυλοτρανσφεράσες και αφαιρούνται από τις αποακετυλάσες. Οι αποακετυλάσες των ιστονών έχει δειχθεί ότι διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην παθολογία του μεταβολικού συνδρόμου. Η κατανάλωση υψηλής σε λιπαρά διατροφής (HFD) αυξάνει την υποθαλαμική έκφραση των αποακετυλασών και, συγκεκριμένα, της HDAC5, η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αντίσταση στη λεπτίνη και στην εμφάνιση παχυσαρκίας.³¹ Ακόμη, κάποιες αποακετυλάσες, όπως η HDAC11, φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην προαγωγή της αγγειακής βλάβης και της αθηρωματογένεσης.³² Αναστολή της δράσης

των αποακετυλασών στα διαβητικά ποντίκια ή στα ποντίκια που τρέφονται με υψηλή σε λιπαρά δίαιτα μπορεί να μειώσει την καρδιακή υπερτροφία, να αναστείλει τη φλεγμονή του ενδοθηλίου και να βελτιώσει το οξειδωτικό stress, αλλά και την κατανάλωση ενέργειας του καρδιακού μυός. Επίσης, στην ίδια έρευνα δείχθηκε ότι τα πειραματόζωα παρουσίασαν απώλεια σωματικού βάρους, μείωση της γλυκόζης ορού, αλλά και της αντίστασης στην ινσουλίνη.^{33–35} Επίσης, η αυξημένη έκφραση της αποακετυλάσης HDAC9³⁶ μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση λιπιδίων σε έκτοπες θέσεις, ενώ η μείωση της έκφρασης του γονιδίου αυξάνει την αδιπονεκτίνη, δρα ευεργετικά στη διατήρηση της ομοιόστασης των λιπιδίων και αυξάνει τον πληθυσμό των φαιών λιποκυττάρων έναντι των λευκών.³⁶ Ακόμη, η αποακετυλάση SIRT6 δρα προστατευτικά στην καρδιαγγειακή νόσο.³⁷ Με τα δεδομένα που έχουμε συλλέξει από τα πειραματικά μοντέλα σε τρωκτικά, η χρήση αναστολέων της αποακετυλίωσης των ιστονών για θεραπευτικούς σκοπούς στο μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται ότι θα ήταν πολλά υποσχόμενη παρέμβαση. Μέχρι τώρα οι αναστολείς αποακετυλασών έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου και των φλεγμονωδών νοσημάτων. Είναι γνωστό ότι η μητρική υπερφαγία, η παχυσαρκία και ο διαβήτης πριν ή και κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνουν τον κίνδυνο των απογόνων για εκδήλωση παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη. Ακόμη, η διατροφή των προγόνων, τόσο του πατέρα όσο και της μητέρας, συμβάλλουν στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου των απογόνων. Στα τρωκτικά, για παράδειγμα, ενδομήτρια έκθεση σε υψηλή σε λιπαρά διατροφή είχε σημαντικό αντίκτυπο στον μεταβολισμό των απογόνων. Έτσι, οι απόγονοι εμφάνισαν υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερλιπιδαιμία.³⁸ Τα παραπάνω σχετίστηκαν τόσο με τροποποίηση των ιστονών, όσο και με αλλαγές στην DNA μεθυλίωση. Ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι ότι ο εν λόγω μεταβολικός φαινότυπος κληρονομήθηκε μέχρι και σε δύο συνεχόμενες γενεές, αλλά έπαψε να κληρονομείται μετά από τρεις συνεχόμενες γενεές και εφόσον τις προηγούμενες δύο γενεές η μητρική δίαιτα ήταν κανονική σε λιπαρά, υποδηλώνοντας έτσι τον κληρονομικό χαρακτήρα των επιγενετικών τροποποιήσεων μέσω της διατροφής ανά γενεά.^{38,39} Επίσης, έχει δειχθεί πειραματικά ότι η έκθεση του εμβρύου σε μητρική δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδήγησε σε αλλαγές στην ακετυλίωση και στη μεθυλίωση των ιστονών στις δύο επόμενες γενεές του λιπώδους ιστού, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης.⁴⁰

3.2. Μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση του DNA είναι ένας άλλος πολύ καλά

μελετημένος επιγενετικός μηχανισμός. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη μεθυλίωση του DNA ένα μεθύλιο (CH₃) προσκολλάται σε κυτοσίνη των δινουκλεοτιδίων CpG, σιωπώντας ή υπερεκφράζοντας γονίδια χωρίς να τροποποιεί την υπάρχουσα αλληλουχία του γονιδίου. Ωστόσο, αυτές οι επιγενετικές αλλαγές αποδείχθηκε ότι κληρονομούνται και έχουν άμεσο αντίκτυπο στον φαινότυπο. Η μεθυλίωση του DNA στην περιοχή του προμότορα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της γονιδιακής έκφρασης, ενώ η μεθυλίωση του DNA μέσα στην αλληλουχία του γονιδίου οδηγεί στην αύξηση της γονιδιακής έκφρασης. Μελέτες αναδεικνύουν την υπερμεθυλίωση των γονιδίων INS, Pdx1, PPARGC1A και GLP1R των β-κυττάρων σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΔτ2. Συγκεκριμένα, τα Pdx1 και INS έχει δείχθει ότι υπερμεθυλιώνονται ως απάντηση στην υπεργλυκαιμία.⁴¹⁻⁴⁵ Μελέτη επίσης έδειξε ότι η DNA μεθυλίωση συσχετίζεται με την παχυσαρκία αλλά και την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, καθώς η έκθεση των ποντικών σε υψηλή σε λιπαρά διατροφή, μέσω της μεθυλίωσης του DNA σε συγκεκριμένους γενετικούς τόπους, προάγει την εναπόθεση λίπους. Ειδικότερα, έχει δείχθει ότι τα ηπατοκύτταρα των πειραματόζων που έλαβαν υψηλή σε λιπαρά διατροφή και εμφάνισαν παχυσαρκία είχαν διαφορές στη μεθυλίωση των γονιδίων που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων.⁴⁶ Οι αλλαγές στον τρόπο μεθυλίωσης φαίνεται να προάγουν όχι μόνο την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη⁴⁷ αλλά και την ταχύτερη εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου, ενώ σχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.^{48,49} Τέλος, ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τροποποιήσεις που αφορούν στη μεθυλίωση του γονιδιώματος μέσω της διατροφής στα πειραματόζωα φαίνεται να εντοπίζονται πανομοιότυπα και στους παχύσαρκους ανθρώπους,⁴⁷ γεγονός που όχι μόνο επιβεβαιώνει την επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων στην ανάπτυξη επιγενετικών αλλαγών αλλά ενθαρρύνει ταυτόχρονα τη μελέτη των γενετικών μοτίβων της μεθυλίωσης. Έτσι, είναι εφικτό αφ' ενός να αναγνωριστούν έγκαιρα οι ασθενείς που εμφανίζουν κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου και αφ' ετέρου να κατανοηθεί πληρέστερα η επίδραση του κάθε διατροφικού παράγοντα ξεχωριστά (είτε ευεργετικού, είτε βλαπτικού) στην εμφάνιση ΣΔτ2 και να τεθούν νέοι θεραπευτικοί στόχοι.

3.3. Μη κωδικοποιούντα RNAs

Τα miRNAs (20–40 νουκλεοτίδια) και τα piRNAs (26–31 νουκλεοτίδια) καθώς και τα lncRNA (>200 νουκλεοτίδια) έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση. Τα piRNAs έχουν συσχετιστεί με την DNA μεθυλίωση. Τα miRNAs στοχοποιούν mRNA για αποδόμηση, ελαττώνοντας έτσι την αντίστοιχη πρωτεϊνική έκφραση. Πολλά miRNAs έχουν ενεργό ρόλο στη διαταραχή της ομοιόστασης των

μεταβολικών διεργασιών. Για παράδειγμα, τα επίπεδα του miR-34a ενισχύονται σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων.⁵⁰ Το miR-155 αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και στην υπερτροφία του λιπώδους ιστού.⁵¹ Το miR-146a αυξάνει τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα και συμμετέχει και αυτό στην ενεργοποίηση της φλεγμονής.⁵² Από την άλλη πλευρά, κάποια miRNAs φαίνεται ότι ασκούν προστατευτικό ρόλο επειδή εμποδίζουν την αποθήκευση ελεύθερων λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα (miR-126)⁵³ ή έχουν ρυθμιστικές λειτουργίες αναφορικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ομοιόσταση της γλυκόζης στα λιποκύτταρα (miR-150, miR-181b).⁵⁴ Τέλος, η IL19 καθυστερεί τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης μέσω της επαγωγής του miR-133a, το οποίο δρα προστατευτικά αναστέλλοντας τη συσσώρευση των λιπιδίων στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.⁵⁵

Τα lncRNAs έχουν συσχετιστεί με τη διαμόρφωση της δομής της χρωματίνης αλλά ρυθμίζουν και μια ποικιλία σημαντικών βιολογικών διαδικασιών. Επίσης, εμπλέκονται στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου και του ΣΔτ2, όπως για παράδειγμα το lncRNA Meg3, το οποίο σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση γονιδίων που ενέχονται στην ηπατική γλυκονογένεση και στην αντίσταση στην ινσουλίνη των ηπατικών κυττάρων.⁵⁶ Όσον αφορά στον ΣΔτ2, πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν δείξει ότι τα lncRNAs διαδραματίζουν ρόλο στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών, προάγοντας τη φλεγμονή, την ίνωση, το οξειδωτικό stress και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ως απάντηση στην υπεργλυκαιμία. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του lncRNAMal1, το οποίο βρέθηκε αυξημένο στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς προάγοντας την αμφιβληστροειδοπάθεια στους διαβητικούς ασθενείς.^{57,58} Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι τα lncRNAs θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως διαγνωστικοί βιοδείκτες, προβλεπτικοί της ανάπτυξης προδιαβήτη ή και ΣΔτ2.

3.4. Αλλαγές στη δομή της χρωματίνης μέσω πρωτεϊνικών μορίων

Η δομή της χρωματίνης ενδέχεται να επηρεάσει το χρονικό διάστημα αλλά και την ποσότητα με την οποία μπορεί να εκφραστεί ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Αυτό προκαλείται από πρωτεΐνες οι οποίες προσδένονται στο DNA και αλλάζουν τη στερεοδομή του, προκαλώντας συμπίκνωση της χρωματίνης και καταστολή της μεταγραφής. Μια τέτοια πρωτεΐνη που συμμετέχει στη διαμόρφωση της ετεροχρωματίνης είναι και η HMGA1.⁵⁹ Η HMGA1 ρυθμίζει τη δομή της χρωματίνης στην ενδομήτρια ζωή, αλλά και

σε άλλες καταστάσεις όπως στην ογκογένεση, σε διάφορες επαγόμενες φλεγμονώδεις καταστάσεις, καθώς και στη λιπογένεση.⁶⁰ Υψηλή σε λίπη διατροφή οδηγεί σε αυξημένη έκφρασή της. Πιο συγκεκριμένα, ο ρόλος της στην εκδήλωση του ΣΔτ2 είναι μάλλον ευεργετικός, αφού φαίνεται να καταστέλλει τη λιπογένεση και να μειώνει την πρόσληψη βάρους. Επίσης, βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη. Οι δομικές τροποποιήσεις παραμένουν ακόμη και μετά την εναλλαγή της διαίτας από υψηλά σε χαμηλά λιπαρά, επιβεβαιώνοντας έτσι τον επιγενετικό χαρακτήρα των μεταβολών από την επίδραση της διατροφής.^{61,62}

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των επιγενετικών μηχανισμών στην εμφάνιση και στην κληρονομικότητα των μεταβολικών νοσημάτων και των επιπλοκών τους. Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες και συμπεριφορές αλληλεπιδρούν με το γονιδίωμα, δημιουργώντας ένα επιγενετικό προφίλ που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας ή στην εμφάνιση νόσου. Το επιγενετικό αυτό προφίλ χαρακτηρίζεται από αναστρεψιμότητα ανάλογα με τη συνεχιζόμενη ή όχι επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων, καθώς και από πλαστικότητα όσον αφορά στα πρότυπα κληρονομικότητας που ακολουθεί. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά προσδίδουν ιδιαίτερη σημασία στην περαιτέρω μελέτη των επιγενετικών μηχανισμών, καθώς θα μπορούσαν να προσφέρουν έγκαιρη, στοχευμένη και εξειδικευμένη διάγνωση και δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης σε χρόνια νοσήματα. Η ανεύρεση βιοδεικτών πριν από την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων των νοσημάτων σε συνδυασμό με στοχευμένες θεραπείες σε πρώιμα στάδια της νόσου που θα στερούνταν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της συνήθους αγωγής, συνιστούν ένα ιδιαίτερα ελκυστικό πεδίο έρευνας. Για παράδειγμα, ανεύρεση συγκεκριμένων lncRNAs σε βιολογικά υγρά θα μπορούσε να αποτελεί ένα πολύτιμο και εύχρηστο βιοδείκτη για την πρώιμη διάγνωση των διαβητικών επιπλοκών. Αντίστοιχα, τα lncRNAs GAS5 (growth arrest-specific, 5) και lncRNA ENST00000550337, που παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση στον σακχαρώδη διαβήτη, θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην πρώιμη διάγνωσή του. Παρομοίως, οι ταυτοποιημένες αλλαγές στο προφίλ της μεθυλίωσης του DNA συγκεκριμένων γονιδίων θα μπορούσαν να βρουν εφαρμογή στη δημιουργία εργαλείων ανίχνευσης κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ2 στον γενικό πληθυσμό ή σε ειδικούς πληθυσμούς.

Υπάρχει μια μακρά σειρά γονιδίων, όπως τα INS, Pdx1,

PPARGC1A, CLP1R κ.ά., στα οποία οι αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση του διαβήτη. Ως εκ τούτου, η μεθυλίωση του DNA των παραπάνω γονιδίων θα μπορούσε να συνιστά επιγενετικό στόχο επιφαρμάκων με σκοπό τη βελτιστοποίηση της παραγωγής και της απέκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα και τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.¹² Η μεθυλίωση φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιήσει τις επιγενετικές διαδικασίες, αν και δεν υπάρχουν ακόμη αρκετές μελέτες σχετικά με αυτό το θέμα.⁶³ Επίσης, είναι γνωστό ότι η άσκηση του γονέα πιθανόν να επηρεάσει τους απογόνους, καθώς άσκηση της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης συνδέεται με μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης παχυσαρκίας στους απογόνους και με διαφοροποίηση στους τόπους μεθυλίωσης των αποτυπωμένων γονιδίων των απογόνων.⁶⁴

Οι επιγενετικές μεταβολές συνίστανται κυρίως σε τροποποίηση των ιστονών και του DNA, που έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στον φαινότυπο και, όπως έχει ήδη αναφερθεί, χαρακτηρίζονται από αναστρεψιμότητα. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι τροποποιήσεις των ιστονών οδηγούν κατά κύριο λόγο στη μεθυλίωση των νησιδίων CpG, η οποία σχετίζεται με διάφορες επιγενετικές ρυθμίσεις. Με αυτόν τον τρόπο, ένας επιγενετικός κώδικας κυριαρχεί στην έκφραση των γονιδίων και μπορεί να λειτουργήσει ως «διακόπτης» επηρεάζοντας την κυτταρική λειτουργία. Έχουν αναγνωριστεί ήδη μόρια που ενέχονται σε αυτή τη διαδικασία και έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με την επιγενετική επίδρασή τους. Έχουν χαρακτηριστεί ως επιφάρμακα και εφόσον χρησιμοποιούνται στοχευμένα ως προς τους αντίστοιχους «διακόπτες» θα μπορούσαν να αναστρέψουν τις φαινοτυπικές αλλαγές, ιδιαίτερα κατά τα πρώιμα στάδια της μεταβολικής διαταραχής. Όσον αφορά στις τροποποιήσεις της χρωματίνης, ως επιφάρμακα χρησιμεύουν αναστολείς της ακετυλοτρανσφεράσης των ιστονών, αναστολείς της αποακετυλίωσης των ιστονών και μόρια σχετιζόμενα με το RNA.

Για παράδειγμα, η ακετυλίωση (HAT) και η αποακετυλίωση των ιστονών (HDAC) σχετίζεται με τη σηματοδότηση της ινσουλίνης, την απόπτωση και τη φλεγμονή. Ο μοριακός μηχανισμός της μεταγραφής της ινσουλίνης μεσολαβείται από τον μεταγραφικό παράγοντα παγκρεατική και δωδεκαδακτυλική ομοιοακολουθία (pancreatic and duodenal homeobox 1, Pdx1). Σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας αυξάνεται η σύνδεση του Pdx1 με τον p300HAT, με αποτέλεσμα ακετυλίωση των ιστονών και μεταγραφή της ινσουλίνης. Αντίστοιχα, σε περίπτωση υπογλυκαιμίας προάγεται η σύνδεση του Pdx1 με τα μόρια HDAC, με αποτέλεσμα μείωση στη μεταγραφή της ινσουλίνης. Μετάλλαξη του Pdx1 οδηγεί σε διαταραγμένη λειτουργία του β-κυττάρου και στην εμφάνιση ΣΔτ2. Τα παραπάνω

εξηγούν γιατί τα μόρια HDAC μπορούν να αποτελέσουν επιγενετικό στόχο με τη χρήση των αναστολέων των HDAC (HDACi) ως επιφαρμάκων. Παραδείγματα HDACi αποτελούν η τριχοστατίνη A, το βαλπροϊκό οξύ, το βουτυρικό κάλιο και η γκιβινιστάτη.⁶⁵

Τα μεταβολικά νοσήματα παρουσιάζουν έναν συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό και οι ήδη χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις αδυνατούν

να τα ελέγξουν αποτελεσματικά. Όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν την καθοριστική συμμετοχή των επιγενετικών μηχανισμών τόσο στην εμφάνιση όσο και στην αναστροφή τους. Απαιτείται περισσότερη έρευνα ως προς την κατανόηση των εν λόγω μηχανισμών, την ανακάλυψη βιοδεικτών που θα συμβάλλουν στην πρόωμη ανίχνευσή τους στον γενικό πληθυσμό και την ανάπτυξη στοχευμένων, εξατομικευμένων θεραπειών.

ABSTRACT

Epigenetics and metabolic syndrome: From the comprehension of epigenetic mechanisms to the prevention and treatment of metabolic disorders

G. BELLOS,¹ L. KOKOLATOU,¹ S. LIAPPA,¹ A. PAPAZAFEIROPOULOU,² A. MELIDONIS³

¹Primary Care Health Center of Koropi, Koropi, Attika, ²“Tzanneio” General Hospital of Pireus, Pireus,

³Metropolitan Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(4):482–490

The metabolic syndrome is a sum of metabolic disorders with severe complications and a constantly rising prevalence. Multiple genetic, environmental and epigenetic factors contribute to its development, with epigenetic mechanisms being under intensive research, because of their acknowledged part in both the maintenance of health and manifestation of disease. To date, the most commonly studied epigenetic mechanisms include DNA methylation, histone modification and non-coding RNAs as regulators of basic cellular processes. Key points are, on the one hand, crosstalk and inter-regulation of epigenetic modifications leading to the formation of an epigenetic profile, and on the other hand, epigenetic inheritance. It appears that epigenetic programming is dependent on micro- and macronutrients, physical exercise and lifestyle in general, as well as on environmental endocrine disruptors. Epigenetic inheritance appears to follow either an intergenerational or a transgenerational pattern, through epimutations passed on to descendants, and it is characterized by plasticity. The above observations led to the emergence of epigenetic targets that, along with the use of biomarkers and epidrugs, could contribute to the prevention, timely diagnosis and targeted personalized treatment in early stages of the metabolic syndrome, without the adverse effects of the usual medication.

Key words: Epidrugs, Epigenetic mechanisms, Epigenetic targets, Metabolic syndrome

Βιβλιογραφία

1. FORD ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005, 28:1769–1778
2. ALBERTI KG, ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ, CLEEMAN JI, DONATO KA ET AL. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120:1640–164
3. MARUMO T, YAGI S, KAWARAZAKI W, NISHIMOTO M, AYUZAWA N, WATANABE A ET AL. Diabetes induces aberrant DNA methylation in the proximal tubules of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2015, 26:2388–2397
4. MOORE JX, CHAUDHARY N, AKINYEMIJU T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis* 2017, 14:E24
5. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287:356–359
6. FORD ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005, 28:2745–2749
7. AGUILAR M, BHUKET T, TORRES S, LIU B, WONG RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*

- 2015, 313:1973–1974
8. FUCHSBERGER C, FLANNICK J, TESLOVICH TM, MAHAJAN A, AGARWALA V, GAULTON KJ ET AL. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016, 536:41–47
 9. LOOS RJF, BOUCHARD C. FTO: The first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 2008, 9:246–250
 10. KUBOTA T, MIYAKE K, HIRASAWA T. Epigenetic understanding of gene-environment interactions in psychiatric disorders: A new concept of clinical genetics. *Clin Epigenetics* 2012, 4:1
 11. PESCHANSKY VJ, WAHLESTEDT C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics* 2013, 9:3–12
 12. AHMED SAH, ANSARI SA, MENSAH-BROWN EPK, EMERALD BS. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epigenetics* 2020, 12:104
 13. SARKAR S, HORN G, MOULTON K, OZA A, BYLER S, KOKOLUS S ET AL. Cancer development, progression, and therapy: An epigenetic overview. *Int J Mol Sci* 2013, 14:21087–21113
 14. CARSON C, LAWSON HA. Epigenetics of metabolic syndrome. *Physiol Genomics* 2018, 50:947–955
 15. BARKER DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007, 261:412–417
 16. KASPAR D, HASTREITER S, IRMLER M, DE ANGELIS MH, BECKERS J. Nutrition and its role in epigenetic inheritance of obesity and diabetes across generations. *Mamm Genome* 2020, 31:119–133
 17. LUMEY LH, STEIN AD, KAHN H. Food restriction during gestation and impaired fasting glucose or glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus in adulthood: Evidence from the Dutch Hunger Winter Families Study. *J Dev Orig Health Dis* 2009, 1:S164
 18. LI C, LUMEY LH. Exposure to the Chinese famine of 1959–61 in early life and long-term health conditions: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017, 46:1157–1170
 19. LI J, LIU S, LI S, FENG R, NA L, CHU X ET AL. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: A population-based cohort study of families in Suihua, China. *Am J Clin Nutr* 2017, 105:221–227
 20. VEENENDAAL MVE, PAINTER RC, DE ROOIJ SR, BOSSUYT PMM, VAN DER POST JAM, GLUCKMAN PD ET AL. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG* 2013, 120:548–553
 21. BARBOSA TC, ALM PS, KROOK A, BARRÈS R, ZIERATH JR. Paternal high-fat diet transgenerationally impacts hepatic immunometabolism. *FASEB J* 2019, 33:6269–6280
 22. BARBOSA TC, INGERSLEV LR, ALM PS, VERSTEYHE S, MASSART J, RASMUSSEN M ET AL. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab* 2015, 5:184–197
 23. McPHERSON NO, OWENS JA, FULLSTON T, LANE M. Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015, 308:E805–E821
 24. SHORTER KR, FELDER MR, VRANA PB. Consequences of dietary methyl donor supplements: Is more always better? *Prog Biophys Mol Biol* 2015, 118:14–20
 25. MAAMAR MB, SADLER-RIGGLEMAN I, BECK D, McBIRNERY M, NILSSON E, KLUKOVICH R ET AL. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA expression, and histone retention mediate vinclozolin-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet* 2018, 4:dvy010
 26. MANIKKAM M, TRACEY R, GUERRERO-BOSAGNA C, SKINNER MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2013, 8:e55387
 27. BREHOVE M, WANG T, NORTH J, LUO Y, DREHER SJ, SHIMKO JC ET AL. Histone core phosphorylation regulates DNA accessibility. *J Biol Chem* 2015, 290:22612–22621
 28. INAGAKI T, TACHIBANA M, MAGOORI K, KUDO H, TANAKA T, OKAMURA M ET AL. Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHDM2a-deficient mice. *Genes Cells* 2009, 14:991–1001
 29. YAP KL, JOHNSON AEK, FISCHER D, KANDIKATLA P, DEML J, NELAKUDITIV ET AL. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: Clinical and molecular characterization of 9 affected individuals. *Genet Med* 2019, 21:233–242
 30. BANNISTER AJ, KOUZARIDES T. Reversing histone methylation. *Nature* 2005, 436:1103–1106
 31. FUNATO H, ODA S, YOKOFUJITA J, IGARASHI H, KURODA M. Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. *PLoS One* 2011, 6:e18950
 32. ZHOU B, ZENG S, LI N, YU L, YANG G, YANG Y ET AL. Angiogenic factor with G patch and FHA domains 1 is a novel regulator of vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017, 37:675–684
 33. CHEN Y, DU J, ZHAO YT, ZHANG L, LV G, ZHUANG S ET AL. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2015, 14:99
 34. OOI JYY, TUANO NK, RAFEHI H, GAO XM, ZIEMANN M, DU XJ ET AL. HDAC inhibition attenuates cardiac hypertrophy by acetylation and deacetylation of target genes. *Epigenetics* 2015, 10:418–430
 35. ZHANG L, DU J, YANO N, WANG H, ZHAO YT, DUBIELECKA PM ET AL. Sodium butyrate protects against high fat diet-induced cardiac dysfunction and metabolic disorders in type 2 diabetic mice. *J Cell Biochem* 2017, 118:2395–2408
 36. CHATTERJEE TK, BASFORD JE, YIEW KH, STEPP DW, HUI DY, WEINTRAUB NL. Role of histone deacetylase 9 in regulating adipogenic differentiation and high fat diet-induced metabolic disease. *Adipocyte* 2014, 3:333–338
 37. ZHANG ZQ, REN SC, TAN Y, LI ZZ, TANG X, WANG TT ET AL. Epigenetic regulation of NKG2D ligands is involved in exacerbated atherosclerosis development in Sirt6 heterozygous mice. *Sci Rep* 2016, 6:23912
 38. RANDO OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016, 6:a022988
 39. MASUYAMA H, HIRAMATSU Y. Effects of a high-fat diet exposure *in utero* on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology* 2012, 153:2823–2830
 40. MASUYAMA H, MITSUI T, NOBUMOTO E, HIRAMATSU Y. The effects of high-fat diet exposure *in utero* on the obesogenic and diabetogenic traits through epigenetic changes in adiponec-

- tin and leptin gene expression for multiple generations in female mice. *Endocrinology* 2015, 156:2482–2491
41. YANG BT, DAYEH TA, KIRKPATRICK CL, TANEERA J, KUMAR R, GROOP L ET AL. Insulin promoter DNA methylation correlates negatively with insulin gene expression and positively with HbA_{1c} levels in human pancreatic islets. *Diabetologia* 2011, 54:360–367
 42. YANG BT, DAYEH TA, VOLKOV PA, KIRKPATRICK CL, MALMGREN S, JING X ET AL. Increased DNA methylation and decreased expression of *PDX-1* in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol Endocrinol* 2012, 26:1203–1212
 43. KANETO H, MIYATSUKA T, KAWAMORI D, YAMAMOTO K, KATO K, SHIRAIWA T ET AL. *PDX-1* and *MafA* play a crucial role in pancreatic beta-cell differentiation and maintenance of mature beta-cell function. *Endocr J* 2008, 55:235–252
 44. LING C, DEL GUERRA S, LUPI R, RÖNN T, GRANHALL C, LUTTMAN H ET AL. Epigenetic regulation of *PPARGC1A* in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia* 2008, 51:615–622
 45. HALL E, DAYEH T, KIRKPATRICK CL, WOLLHEIM CB, DEKKER NM, LING C. DNA methylation of the glucagon-like peptide 1 receptor (*GLP1R*) in human pancreatic islets. *BMC Med Genet* 2013, 14:76
 46. YOON A, TAMMEN SA, PARK S, HAN SN, CHOI SW. Genome-wide hepatic DNA methylation changes in high-fat diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract* 2017, 11:105–113
 47. MULTHAUP ML, SELDIN MM, JAFFE AE, LEI X, KIRCHNER H, MONDAL P ET AL. Mouse-human experimental epigenetic analysis unmasks dietary targets and genetic liability for diabetic phenotypes. *Cell Metab* 2015, 21:138–149
 48. VALENCIA-MORALES MP, ZAINA S, HEYN H, CARMONA FJ, VAROL N, SAYOLS S ET AL. The DNA methylation drift of the atherosclerotic aorta increases with lesion progression. *BMC Med Genomics* 2015, 8:7
 49. CAMPANELLA G, GUNTER MJ, POLIDORO S, KROGH V, PALLI D, PANICO S ET AL. Epigenome-wide association study of adiposity and future risk of obesity-related diseases. *Int J Obes (Lond)* 2018, 42:2022–2035
 50. FU T, SEOK S, CHOI S, HUANG Z, SUINO-POWELL K, XU HE ET AL. MicroRNA 34a inhibits beige and brown fat formation in obesity in part by suppressing adipocyte fibroblast growth factor 21 signaling and SIRT1 function. *Mol Cell Biol* 2014, 34:4130–4142
 51. GAUDET AD, FONKEN LK, GUSHCHINA LV, AUBRECHT TG, MAURYA SK, PERIASAMY M ET AL. miR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity. *Sci Rep* 2016, 6:22862
 52. FENG B, CHEN S, GORDON AD, CHAKRABARTI S. miR-146a mediates inflammatory changes and fibrosis in the heart in diabetes. *J Mol Cell Cardiol* 2017, 105:70–76
 53. LIANG T, LIU C, YE Z. Deep sequencing of small RNA repertoires in mice reveals metabolic disorders-associated hepatic miRNAs. *PLoS One* 2013, 8:e80774
 54. LIN X, QIN Y, JIA J, LINT T, LIN X, CHEN L ET AL. MiR-155 enhances insulin sensitivity by coordinated regulation of multiple genes in mice. *PLoS Genet* 2016, 12:e1006308
 55. GABUNIA K, HERMAN AB, RAY M, KELEMEN SE, ENGLAND RN, DeLACADENA R ET AL. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAP1 and reduces oxLDL uptake in VSMC. *J Mol Cell Cardiol* 2017, 105:38–48
 56. YOON A, TAMMEN SA, PARK S, HAN SN, CHOI SW. Genome-wide hepatic DNA methylation changes in high-fat diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract* 2017, 11:105–113
 57. LEUNG A, NATARAJAN R. Long noncoding RNAs in diabetes and diabetic complications. *Antioxid Redox Signal* 2018, 29:1064–1073
 58. LIU JY, YAO J, LI XM, SONG YC, WANG XQ, LI YJ ET AL. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death Dis* 2014, 5:e1506
 59. VOGEL B, LÖSCHBERGER A, SAUER M, HOCK R. Cross-linking of DNA through HMGA1 suggests a DNA scaffold. *Nucleic Acids Res* 2011, 39:7124–7133
 60. ARCE-CEREZO A, GARCÍA M, RODRÍGUEZ-NUEVO A, CROSA-BONELL M, ENGUIX N, PERÓ A ET AL. HMGA1 overexpression in adipose tissue impairs adipogenesis and prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Sci Rep* 2015, 5:14487
 61. LEUNG A, PARKS BW, DU J, TRAC C, SETTEN R, CHEN Y ET AL. Open chromatin profiling in mice livers reveals unique chromatin variations induced by high fat diet. *J Biol Chem* 2014, 289:23557–23567
 62. LEUNG A, TRAC C, DU J, NATARAJAN R, SCHONES DE. Persistent chromatin modifications induced by high fat diet. *J Biol Chem* 2016, 291:10446–10455
 63. BRIDGEMAN SC, ELLISON GC, MELTON PH, NEWSHOLME P, MAMOTTE CDS. Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 2018, 20:1553–1562
 64. McCULLOUGH LE, MENDEZ MA, MILLER EE, MURTHA AP, MURPHY SK, HOYO C. Associations between prenatal physical activity, birth weight, and DNA methylation at genomically imprinted domains in a multiethnic newborn cohort. *Epigenetics* 2015, 10:597–606
 65. SINGH R, CHANDEL S, DEY D, ARIJIT GHOSH A, ROY S, RAVICHANDIRAN V ET AL. Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Biosci Rep* 2020, 40:BSR20202160
- Corresponding author:*
- G. Bellós, Primary Care Health Center of Koropi, 7 Vasileos Konstantinou Ave., 194 41 Koropi, Attika, Greece
e-mail: geobellos1010@yahoo.gr