

## Epigenetics and Kidney Diseases

Ümüþ ÖZBEY YÜCEL<sup>1</sup>, Aslı AKYOL MUTLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health, Ankara University, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup>Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health, Hacettepe University, Ankara, TURKEY

ORCIDS: <sup>1</sup> 0000-0002-1438-0791; <sup>2</sup> 0000-0001-6301-6358

### ABSTRACT

Epigenetics is defined as hereditary changes that occur in the expression of a gene without a change in the DNA sequence. Studies in this area are often concerned with fetal origins of diseases and investigate the effects of uteroplacental exposures, which are mediators of environmental factors, on disease. In recent years, the number of epigenetics studies related to kidney diseases has been increasing and it has been reported that the nutritional profile affects epigenetic variations related to kidney diseases. These studies focus on the effects of fetal kidney function on maternal insufficiency or over nutrition, obesity and gestational diabetes. Accordingly, the nutritional habits of the mother directly or indirectly changes the nephron number, glomerulofiltration rate (GFR) and renin-angiotensin system (RAS) of the offspring and affects both in the post-natal period and later in life. In this review, we aimed to investigate the effect of maternal nutrition on the epigenetic parameters associated with renal function and nephropatic complications of the offspring.

**Key words:** Epigenetic, Kidney diseases, Maternal nutrition.

## Epigenetik ve Böbrek Hastalıkları

### ÖZET

Epigenetik DNA diziliminde bir değişiklik olmadan gen ifadenmesinde meydana gelen kalıtsal değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, çoğunlukla hastalıkların fetal orijinleri ile ilgilenmekte ve çevresel faktörlerin aracı olduğu rahim içi maruziyetlerin hastalıklar üzerindeki etkilerini araştırmaktadır. Son yıllarda böbrek hastalıkları ile ilişkili olarak yapılan epigenetik çalışma sayısı giderek artmakta ve beslenme şeklinin böbrek hastalıkları ile ilişkili epigenetik varyasyonları etkilediği bildirilmektedir. Bu çalışmalar maternal olarak yetersiz-aşırı beslenme veya gestasyonel diyabetin yavrunun böbrek fonksiyonları üzerine etkisine yoğunlaşmaktadır. Buna göre annenin beslenme şekli doğrudan veya dolaylı olarak yavrunun nefron sayısı, glomerulofiltrasyon hızı (GFR) ve renin-angiotensin sistemini (RAS) değiştirmekte ve hem doğum sonrası erken dönemde hem de yaşamın ilerleyen yıllarında etkisini göstermektedir. Bu derlemede, maternal beslenme şeklinin yavrunun böbrek fonksiyonları ile bağlantılı epigenetik parametreler üzerine ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek hastalıkları, Epigenetik, Maternal beslenme.

## GİRİŞ

Böbrek hastalıkları, böbreklerdeki glomerül filtrasyon hızındaki düşümlere ek olarak, renal fonksiyonlardaki geri dönüşümsüz ve patolojik değışimler olarak tanımlanmaktadır (Thomas ve ark. 2009). Artan yaşla birlikte görölme sıklığı da artan böbrek hastalıkları ortalama olarak Amerika'da %15.45, Avrupa'da ise %18.38 oranında görölmektedir ve böbrek hastalıklarının global ölümcül hastalıklar listesindeki sırası ve hastalık maliyeti giderek yükselmektedir (Hill ve ark. 2016).

Böbrek hastalıkları klinik olarak glomerül filtrasyon hızı (GFR) derecesine göre 1. aşama (GFR>90 ml/dk) , 2. aşama (60-89 ml/dk), 3. aşama (59-30 ml/dk), 4. aşama (15-29 ml/dk) ve 5. aşama (<15 ml/dk) olarak sınıflandırılmaktadır (Thomas ve ark. 2009). Renal fonksiyonlardaki hasarlarla birlikte glomerüler filtrasyon hızı da düşmekte ve böbrek hastalıklarının ilerlemesi ve derecesi artmaktadır (Redon ve ark. 2015). Bu artışlara paralel olarak son yıllarda böbrek hastalıklarına neden olan faktörlerle ilgili yapılan çalışmaların sayısı da artmakta ve hastalığa yönelik güncel tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir (Hildebrandt 2010). Özellikle genetik incelemeler tabanlı olarak yapılan GWAS (Genome-wide association studies) çalışmaları bu güncel yaklaşımların büyük kısmını içermektedir ve hangi gen alanındaki varyasyonların böbrek hasarına neden olduğu ilişkisini incelemektedir (Böger ve ark. 2011). Konu ile ilgili yapılan GWAS çalışmaları DNA hasarı ile bazı böbrek hastalıkları ilişkisini açıklasa da, özellikle heterozigot varyasyonları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu durum araştırmacıları ileri GWAS çalışmaları olarak adlandırılan ve 'genetik üzeri, epigenetik' olarak da tanımlanan epigenom tabanlı EWAS (Epigenome-wide association studies) çalışmalarına yönlendirmektedir. EWAS çalışmaları böbrek hasarı ve renal fibrözlere neden olan ve maternal dönemden itibaren başlayan epigenetik faktörleri ele almaktadır (Chu ve ark. 2017). Bu faktörler genetik çalışmaların doğasına uygun olarak incelenen DNA diziliminin aksine; DNA diziliminde bir değışiklik olmadan ilgili CpG alanındaki metilasyon ve histon modifikasyonu faktörleri ile böbrek fonksiyonlarındaki hasarı ilişkilendirmekte; bu faktörlerin GFR hızı üzerindeki etkisini değerlendirmektedir (Ligthart 2016). Yani temel olarak epigenetik çalışmalar; DNA diziliminde değışiklik yapmayan fenotipik varyasyonların hastalıklarla ilişkisini incelemektedir

(Chu ve ark. 2017).

Bu derlemede, maternal dönemden başlayarak böbrek hasarına neden olan, beslenme kaynaklı epigenetik değışimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 1.Plesantal Yetersizlikler ve Maternal Malnutrisyon

Rahim içi ortamda oluşan beslenme kaynaklı sorunlar yaşamın ilerleyen yıllarında böbrek hastalıkları ile ilişkilendirilen en önemli faktörlerden biridir. Gelişmiş batı toplumlarında vitamin-mineral yetersizliği ve yüksek yağlı-yüksek enerjili beslenme sonucu ortaya çıkan bu sorun, gelişmemiş toplumlarda daha çok maternal enerji-protein yetersizliği sonucu karşımıza çıkmaktadır. Fetusa yeterli besin veya oksijenin iletilmemesi durumunda oluşan bu yetersizlikler dünya genelindeki gebeliklerin yaklaşık %10.0'unu etkilemektedir (Richter ve ark. 2016). Yetersiz beslenme ile böbrek hasarı ilişkisinin altında yatan temel etken ise böbreğin kendi fizyolojik süreci ile açıklanmaktadır. Embriyonik dönemde nefrojenesis (pronefron, mezonefron, metanefron oluşumu) ve yeniden modellenme süreci insanlarda gestasyonun 34-36. haftasına kadar sürmekte ve üçüncü trimesterin sonunda tamamlanmaktadır (Gallo ve ark. 2018). Yani sürecin tamamlanması ile nefronlar yaşamın ilerleyen süreçlerinde yeniden oluşmamakta, bu da doğuştan gelen düşük nefron sayısının ömür boyu devam edeceği anlamına gelmektedir. Besin kaynaklı uteroplasental yetersizlikler ise böbrekteki apoptotik faktörlerin artmasına neden olarak nefrojenesis etkilemekte ve yavrunun nefron sayısının düşük olmasına yol açmaktadır (Moritz ve ark. 2009).

Fetusun kan dolaşımına dışardan müdahale edilerek besin akışının yavaşlatıldığı çalışmalar ile plesantal yetersiz beslenmenin böbrek fonksiyonlarındaki etkisi doğrudan gözlenebilmektedir (Richter ve ark. 2016). Cerrahi teknikler ile plesantada besin ve oksijen akışının engellendiği bu çalışmaların sonucunda yavruların nefron sayısı düşmekte ancak bu durumun aksine GFR fizyolojisini devam ettirmek için kan basıncı artmaktadır. Bu teknikte yapılan bir çalışmada; anne karnında yetersiz beslenen yavruların 6. aydaki nefron sayılarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Wlodek ve ark. 2008). Black ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında ise gebelik ve laktasyon süresi boyunca düşük proteinli diyetle (%8.7 kazein) beslenen

**Tablo 1.** Uteroplental yetersizliklerin renal değişimler üzerine etkileri (Richter ve ark. 2016).

	Doğum ağırlığı	Nefron üretimi	Glomerüler hipertrofi	Değişmiş RAS	Renal apoptozis	Düşmüş renal vazodilatasyon
Uteroplental yetersizlik	↓	↓	↑	↓renin mRNA	↑	+
Maternal malnütrisyon	↓	↓	?	↓renin mRNA	↑	+
Gestasyonel diyabet	↑↔	↓	↑	↑intrarenal ANG2	↑	+
Maternal obezite	↑↔↓	↓	↑	↓renin aktivitesi	?	+

ratların yavrularının böbrek ağırlığı ve GFR hızı, normal proteinli diyetle (%20.0 kazein) beslenen ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Her iki çalışma sonucuna göre, gebelik ve laktasyon dönemindeki enerji ve protein yetersiziği nefron sayısını ve GFR hızını düşürmektedir.

Plesental ve maternal malnutrisyon nedeniyle oksijen seviyesindeki düşüşler ve pro-apoptopik mRNA gen ekspresyonlarındaki artışlar da renal gelişimi yavaşlatmaktadır (Wagener ve ark. 2009). Tafti ve arkadaşlarının (2011) maternal beslenme ile nefron apoptozisi ilişkisini inceledikleri çalışmalarında; gebeliğin 10. gününden itibaren standart diyetin %50'si ile beslenen ratların yavrularının böbreklerdeki programlı hücre ölümüne neden olan bazı apoptotik faktörlerin (P53, bax, fas ligand ve caspase 3) ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Tafti ve ark. 2011). Buna göre yetersiz enerji alımı düşük nefron sayısı ile ilişkilendirilmiştir.

Uteroplental yetersizlikler renin-angiotensin (RAS) sistemini de etkileyerek renal disfonksiyonlara neden olmaktadır. RAS sistemi, vücut kan basıncı ve sıvı dengesini doğrudan etkilemekte ve fazla veya az çalışması durumunda böbrek fonksiyonları hasar görmektedir (Grigore ve ark. 2007). Beslenme yetersizlikleri nedeniyle yavrunun nefron sayılarının azalması da RAS sistemini indükleyerek anjiyotensin 2 tip 1 reseptör (AT1R) ekspresyonunu arttırmakta; dolaylı olarak yüksek kan basıncına neden olmaktadır. Bu yüksek kan basıncı yavrunun metabolik hafızası aracılığıyla yaşamının

ilerleyen dönemlerinde de devam edebilmektedir (Mata-Greenwood ve ark. 2017). Grigore ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında gebeliğinin 14. gününde uterus perfüzyonu düşürülen ratların erkek yavrularının, 4. ay sonundaki renin ve anjiyotensin ekspresyonları ve kan basınçları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yine bir başka çalışmada da hem gebelik hem de doğum sonrası dönemde yüksek tuzlu diyetle beslenen yavru ratların vücut ağırlığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve arteriel kan basıncının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Gallo ve ark. 2018).

Yavrunun RAS sistemini etkileyerek renal fonksiyonlar ve kan basıncı üzerine etki eden bir diğer önemli faktör de maternal sodyum alımıdır. Annenin düşük veya yüksek sodyum alımı böbreklerden suyun geri emilim sürecini etkileyerek RAS sistemini uyarmakta ve yavrunun böbrek oluşum sürecindeki nefron sayılarını etkilemektedir (Alias ve ark. 2015). Koleganova ve arkadaşlarının (2011) gebelik ve laktasyon sürecindeki tuz tüketiminin renal fonksiyonlar üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, yüksek veya düşük oranda tuz tüketen rat yavrularının doğum sonrası dönemdeki kan basıncı, renin seviyesi, kreatin klirensi ve AT1R ekspresyonu orta derecede tuz tüketen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Buna göre maternal yetersiz beslenme veya fazla tuz tüketimi, yavru da böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir.

## 2. Maternal Yüksek Enerji Alımı ve Obezite

Gebelikte beslenme şeklinin böbrek hastalıkları ve epigenetik varyasyonlar üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar

çoğunlukla maternal veya fetal yetersiz beslenmenin nefron sayıları üzerine etkilerine odaklanmaktadır. Ancak obezitenin global epidemisi ve sağlık üzerine olan negatif etkileri düşünüldüğünde, maternal yüksek enerji alımı ve obezitenin yavru üzerindeki olumsuz etkileri de kaçınılmazdır (Fleagl ve ark. 2010). Günümüzde batı tarzı beslenme şeklinin gelişmesiyle birlikte günlük diyetle alınan toplam enerji, yağ ve basit şeker oranı yükselmektedir. Yaşamın her döneminde bireyleri olumsuz etkileyen bu yükseliş, gebelik dönemindeki kadınları da etkilemekte; anneyi ve dolayısıyla fetusu bu durumun meydana getirdiği metabolik sağlık sorunlarıyla yüz yüze bırakmaktadır (Broek ve ark. 2015). Günümüzde gebelik obezitesi giderek yükselmekte ve Avrupa ve Amerika'daki gebelerin yaklaşık %20.0-40.0'ünün önerilenin üzerinde ağırlık kazandığı tahmin edilmektedir. Annenin fazla enerji alması veya hızlı ağırlık artışı da yavrunun arteriyel kan basıncını arttırmakta ve GFR hızı ile böbrek fonksiyonlarını düşürmektedir (Macumber ve ark. 2017). Jackson ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada gebelik ve laktasyon süresince yüksek yağlı-yüksek fruktozlu diyetle beslenen anne ratların yavrularının GFR hızı normal beslenen annelere göre daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonunda annenin yüksek enerjili, yüksek fruktozlu beslendiği gruplardaki yavruların böbrek hasarı ve plazma insülin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Altunkaynak ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında da benzer şekilde yüksek yağlı (%30.0 yağ) diyetle beslenen ratların glomerül sayıları ve hacimleri kontrol grubundaki ratlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum çoğunlukla yüksek yağlı beslenme sonucu düzeyi artan inflamatuvar sitokinler, leptin ve dönüşüm büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile ilişkilendirilmiştir. Prior ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları bir başka çalışmada da, gebelik ve laktasyon süresince yüksek yağlı diyetle beslenen tavşanların yavrularının leptin seviyesi, arteriyel kan basıncı ve renal inaktivitelerinin normal yağlı diyetle beslenenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da yukarıdakilerle paralel olarak yüksek yağlı diyet içeriğinin, leptin seviyesini ve böbrek hasarını arttırdığı bulunmuştur (Armitage ve ark. 2012).

### 3. Gestasyonel Diyabet

Tip 1 ve tip 2 diyabet prevalansı dünya genelinde giderek

artmakta ve diyabetli bireylerin yaklaşık olarak %40'ında farklı seviyelerde diyabetik nefropati semptomları görülmektedir. Tedavi edilmeyen diyabet ve dolaylı olarak hiperglisemi ve hiper-hipoinsülineminin yol açtığı mikroalbüminüri glomerül kanallarını kalınlaştırarak böbrekte damar içi sertleşmelere neden olmaktadır (Bahar ve ark. 2013). Aynı zamanda hiperglisemi nedeniyle artmış TGFB1 ve NF-kB (nükleer faktör kappa); lipid metabolizması ve inflamasyonda görevli bazı genlerin (SLC22A12, TRPM6, AQP9, AGXT) metilasyonunda azalmaya yol açarak glomerül filtrasyon hızını düşürmektedir (Vander ve ark. 2015). Benzer şekilde gestasyonel diyabet prevalansı da giderek yükselmekte ve annenin bozulmuş glikoz toleransı yavruyu etkilemektedir. Gebelik süresince yüksek olan kan glikozu, enzimatik olmayan glikozillenme araçları ile reaktif oksijen ve nitrojen türlerini arttırarak, yavrudaki etkilerini hem erken doğum sonrası dönemde hem de yaşamın ilerleyen yıllarında gösterebilmektedir (Ihnat ve ark. 2007). Metabolik hafıza olarak adlandırılan bu sürece göre, annenin yüksek kan glikozunun yol açtığı nefropatik etkiler yavrunun yetişkinlik döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Özellikle belli bir dönem annede yüksek seyreden kan glikozu, ardından tedavi edilerek normal sınırlara getirilse bile, yavrudaki nefropatik etkilerini ilerleyen dönemlerde gösterebilmektedir (Kato ve ark. 2014). Yan ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada gebeliğin ilk günü streptozotocin ile orta derecede hiperglisemik yapılan ratların erkek yavrularında, 26. hafta sonunda böbrek ağırlığının böbrek hasarının arttığı geliştiği bulunmuştur. Benzer yöntemle anne ratlarda gestasyonel diyabetin geliştirildiği başka bir çalışmada, yavruların üreter kanallarının gelişmediği, morfogenez sürecinin yavaşladığı ve nefron sayılarının azaldığı gözlenmiştir (Hokke ve ark. 2014). Wu ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada ise gestasyonel dönemde %20 sükröz içeren su tüketen ratların 5. aydaki aort ANGII seviyesi ve AT1aR mRNA ekspresyonu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Buna göre gestasyonel dönemde basit şekerlerden yüksek oranda tüketme yaşamın ilerleyen dönemlerinde böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir.

Nefropatinin diyabetin başlıca kronik komplikasyonlarından olduğu düşünüldüğünde, artan diyabet prevalansı ile nefropatik komplikasyonların da artması kaçınılmazdır (Kato ve ark. 2014). Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü

gibi gebelik ve laktasyon dönemindeki yüksek kan glikozu, yavrunun GFR hızı, nefron sayısı ve RAS sistemini negatif etkilemektedir.

### SONUÇ

Genetik çalışmaların böbrek hastalıklarının etiolojisini açıklamada yetersiz kaldığı göz önüne alındığında epigenetik çalışmaların konu üzerindeki etkisi büyük önem göstermektedir. Özellikle böbrek hastalıklarının maternal ve fetal kökenleri incelendiğinde; gebelik ve laktasyon dönemindeki beslenmenin bu hastalıklarla doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir. Fetusun yalnızca yetersiz beslenmeye değil aşırı beslenmeye maruz kalması da yavrunun nefron sayılarını etkilemektedir. Ayrıca çağımızın epidemik hastalıklarından olan obezite ile diyabet de böbrek fonksiyonlarını etkilemekte; bu hastalıklara sahip annelerin yavrularında nefropatik komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. Epigenetik çalışmaların bu hastalıkların ilişkisine ışık tuttuğu ve yeni bir alan olduğuna düşünüldüğünde, konu ile ilgili yapılan çalışmaların artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

### KAYNAKLAR

- Alias NA, Aziz W, Amn WS, Mohamad C, Anuar C, Roslan R, Mohd Noor N. (2015). Effects of high and low maternal dietary sodium intake during pregnancy on the offsprings' glomerular number in rats. *587(11)*, 2635-2646.
- Altunkaynak ME, Özbek E, Altunkaynak BZ, Can İ, Unal D, Unal B. (2008). The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. *Journal of anatomy*, 212(6), 845-852.
- Armitage JA, Burke SL, Prior LJ, Barzel B, Eikelis N, Lim K, Head GA. (2012). Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a high-fat diet. *Hypertension*, 60,163-171.
- Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, Kashi Z, Abediankenari S. (2013). Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephro-urology monthly*, 5(2), 741.
- Black MJ, Lim K, Zimanyi MA, Sampson AK, Bubbs KJ, Flower RL, Denton KM. (2015). Accelerated age-related decline in renal and vascular function in female rats following early-life growth restriction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(9), 1153-1161.
- Böger CA, Gorski M, Li M, Hoffmann M.M, Huang C, Yang Q, Wichmann H.E. (2011). Association of eGFR-related loci identified by GWAS with incident CKD and ESRD. *PLoS genetics*, 7(9), e1002292.
- Broek M, Leermakers ET, Jaddoe VW, Steegers EA, Rivadeneira F, Raat H, Kiefte-de Jong JC. (2015). Maternal dietary patterns during pregnancy and body composition of the child at age 6 y: the Generation R Study, 2. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(4), 873-880.
- Chu AY, Tin A, Schlosser P, Ko YA, Qiu C, Yao C, Liu C. (2017). Epigenome-wide association studies identify DNA methylation associated with kidney function. *Nature Communications*, 8(1), 1286.
- Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. (2008). The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(1), 142-148.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama*, 303(3), 235-241.
- Gallo LA, Walton SL, Mazzuca MQ, Tare M, Parkington HC, Wlodek ME, Moritz KM. (2018). Uteroplacental insufficiency temporally exacerbates salt-induced hypertension associated with a reduced natriuretic response in male rat offspring. *The Journal of Physiology*, 587(11), 2635-2646.
- Grigore D, Ojeda NB, Robertson EB, Dawson A S, Huffman CA, Bourassa EA, Alexander BT. (2007). Placental insufficiency results in temporal alterations in the renin angiotensin system in male hypertensive growth restricted offspring. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(2), R804-R811.
- Hildebrandt F. (2010). Genetic kidney diseases. *The Lancet*, 375(9722), 1287-1295.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FR. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(7), e0158765.
- Hokke SN, Armitage JA, Puelles VG. (2014). Altered ureteric branch-ing morphogenesis and nephron endowment in offspring of diabetic and insulin-treated pregnancy. *Plos one*, (8): 58243.
- Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. (2007). Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabetic Medicine*, 24(6), 582-586.
- Jackson CM, Alexander BT, Roach L, Haggerty D, Marbury DC, Hutchens ZM, Maric-Bilkan C. (2011). Exposure to

- maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 302(6), F774-F783.
- Kato M, Natarajan R. (2014). Diabetic nephropathy—emerging epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*, 10(9), 517.
- Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Becker LE, Müller A, Weckbach M, Gross-Weissmann M L. (2011). Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 301(2), F344-F354
- Ligthart S. (2016). DNA methylation signatures of chronic low-grade inflammation are associated with complex diseases. *Genome Biol.* 17, 255.
- Macumber I, Schwartz S, Leca N. (2017). Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatric Nephrology*, 32(4), 635-642.
- Mata-Greenwood E, Sands L, Xiao D, Zhang L, Arlin B. (2017, March). Role of Renin-Angiotensin System Activation in a Rat Model of Placental Insufficiency and Pregnancy-Induced Hypertension. In *reproductive sciences*. 24: 153A-153A.
- Moritz KM, Mazzuca MQ, Siebel AL, Mibus A, Arena D, Tare M, Wlodek ME. (2009). Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *The Journal of physiology*, 587(11), 2635-2646.
- Prior LJ, Davern PJ, Burke SL, Lim K, Armitage, JA, Head GA. (2014). Exposure to a High-Fat Diet During Development Alters Leptin and Ghrelin Sensitivity and Elevates Renal Sympathetic Nerve Activity and Arterial Pressure in Rabbit sNovelty and Significance. *Hypertension*, 63(2), 338-345.
- Redon J, Pichler G, Martinez F. (2015). Glomerular Filtration Rate in Renal Damage. In *Assessment of Preclinical Organ Damage in Hypertension* , 165-170.
- Richter VFI, Briffa JF, Moritz KM, Wlodek ME, Hryciw D.H. (2016). The role of maternal nutrition, metabolic function and the placenta in developmental programming of renal dysfunction. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 43(1), 135-141.
- Rietveld CA, Medland SE, Derringer J, Yang J, Esko T, Martin NW, Albrecht E. (2013). GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science*, 340(6139), 1467-1471.
- Tafti SA, Nast CC, Desai M, Amaya KE., Ross, MG, Magee TR. (2011). Maternal undernutrition upregulates apoptosis in offspring nephrogenesis. *Journal of developmental origins of health and disease*, 2(4), 226-235.
- Thomas C, Thomas L. (2009). Renal failure—measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch. Arztebl. Int*, 106: 849-54.
- Vander Jagt, TA, Neugebauer MH, Morgan M, Bowden DW, Shah VO. (2015). Epigenetic profiles of pre-diabetes transitioning to type 2 diabetes and nephropathy. *World Journal of Diabetes*, 6(9), 1113.
- Wagener FA, Dekker D, Berden JH, Scharstuhl A, Van der Vlag J. (2009). The role of reactive oxygen species in apoptosis of the diabetic kidney. *Apoptosis*, 14(12), 1451-1458.
- Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.* (74): 187-95
- Wu L, Shi A, Zhu D, Bo L, Zhong Y, Wang J, Mao C. (2016). High sucrose intake during gestation increases angiotensin II type 1 receptor-mediated vascular contractility associated with epigenetic alterations in aged offspring rats. *Peptides*, 86:133-144.
- Yan J, Li X, Su R, Zhang K, Yang H. (2014). Long-term effects of maternal diabetes on blood pressure and renal function in rat male offspring. *Plos one*, 9: e88269.59.