

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA TCF7L2 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim Halil DEMİRSOY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurcan ARAS

MERSİN – 2014

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA TCF7L2 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim Halil DEMİRSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan ARAS

Bu tez Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-SBE
TTB (İHD) 2013-4 YL kodlu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 250

MERSİN – 2014

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan "Tip 2 Diyabetli Hastalarda *TCF7L2* Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 21/04/2014



Prof. Dr. Nurcan ARAS
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Özlem İzci AY,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. Ebru DERİCİ
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 24.04.2014 tarih ve 2014/117. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda desteğini, anlayışını ve emeklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurcan ARAS'a,

Yüksek lisans eğitim sürecinde akademik katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Emin ERDAL'a ve anabilim dalımız değerli hocalarına; Tıp 2 diyabet tanısı almış bireylerden kan örneklerinin toplanmasını organize eden ve çalışmamıza destek veren Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı hocalarından Sayın Doç. Dr. Kerem Sezer'e ve Yrd. Doç. Dr. M. Ümit Çinkır'a; Deney sonuçlarımın istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve yorumlanmasında bilgi ve katkılarını sunan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. H.Didem Ovla; Tezimin hazırlanmasında yardımlarını eksik etmeyen Arş. Gör. Duygu Yolal, Harika Topal, Arş. Gör. Badel ARSLAN MAMUR ve birbirinden değerli çalışma arkadaşlarıma,

Doğru ve mutlu bir insan olmam için emek veren, sevgileri ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

Kabul ve Onay.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tip 2 Diyabet.....	3
2.2 Tip 2 Diyabetin Sınıflandırılması.....	3
2.3 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	7
2.4.Diyabet Hastalığının Tanısı.....	8
2.4.1. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGGT).....	9
2.4.2. Tanı Testi olarak Hemoglobin A _{1c}	10
2.4.3. Diğer Tarama Testi.....	11
2.5. İnsülin Sinyali.....	13
2.5.1. Parandiyel Şeker Seviyesi Sirkülasyonu.....	15
2.5.2. GLP1'in Beta Hücreleri Üzerindeki Etkileri.....	16
2.6. Tip 2 Diyabetin Patogenezi.....	18
2.6.1. İnsülinin Kas Dokusundaki Etkileri.....	20

2.6.2. Pankreatik β -hücrelerinin Harabiyeti.....	21
2.6.3. Glikoz Metabolizmasının Düzenlenmesinde Karaciğerin Önemi.....	22
2.6.4. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) İnsülin Rezistansına Etkisi.....	22
2.6.5. Obezite ve Fiziksel Olarak Hareketsizlik.....	23
2.7. Tip 2 Diyabet Hastalığında Genetik Analizler.....	24
2.8. Tüm Genom Assosiyasyon Çalışmaları.....	25
2.9. <i>TCF7L2</i> Geninin T2DM İle İlişkisi ve Fonksiyonları.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	32
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
3.1.3. DNA İzolasyonu.....	34
3.1.4. Hücre Duvarının Parçalanması.....	34
3.1.5. DNA İzolasyonunda İzlenen Yol.....	35
3.1.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	36
3.2. <i>TCF7L2</i> Geninde rs12255372 Gen Polimorfizmi G/T ile rs7903146 Gen Polimorfizminin Belirlenmesi.....	36
3.2.1. <i>TCF7L2</i> Geninin rs12255372 SNP Bölgesi ile rs7903146 SNP Bölgesinin Özgül Primerlerle Amplifikasyonu.....	36
3.2.2. SNP Özellikleri.....	37
3.2.2.1. Real Time- PCR Reaksiyon Ortamının Hazırlanması.....	37
3.3. İstatiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	47

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7.KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil.1 İnsülin sinyal yolağı ile GLUT4 translokasyonunun memeli iskelet kaslarında düzenlenmesi	13
Şekil.2 Parandiyal şeker seviyesinin sirkülasyonunun şematik Görünümü.....	15
Şekil.3 Pankreatik β -hücrelerinin insülin salgılanmasının uyarılmasında rol oynayan hücresel işlemlerin şematik görünümü.....	17
Şekil.4 <i>TCF7L2</i> geninin lokalizasyonu.....	27
Şekil.4.1 <i>TCF7L2</i> G/T (rs12255372) Polimorfizmine Ait Genotip Oranlarının Kontrol Grubu ile T2DM Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı.....	41
Şekil 4.2 <i>TCF7L2</i> C/T (rs7903146) Polimorfizmine Ait Genotip Oranlarının Kontrol ile T2DM Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı.....	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. TCF7L2 genine ait Primerler.....	36
Çizelge 3.2 TCF7L2 genine ait rs12255372.....	36
Çizelge 3.3 TCF7L2 genine rs7903146.....	37
Çizelge 3.4 Real Time PCR şartları, kullanılan malzemeler ve miktarları.....	37
Çizelge 4.1 T2DM hasta ve kontrol grubu yaş ortalamasına göre dağılımı.....	40
Çizelge 4.2 Hardy Weinberg Denge Kontrolü (TCF7L2).....	41
Çizelge 4.3 TCF7L2 (rs12255372) Polimorfizmi Genotip ve Allel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı.....	42
Çizelge 4.4 Hardy Weinberg Denge Kontrolü (rs7903146).....	44
Çizelge 4.5 TCF7L2 (rs7903146) Polimorfizmi Genotip ve Allel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı.....	46

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Adenin Bazı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Federasyonu
APG	: Açlık Plazma Glikozu
DPP4	: Dipeptidil Peptidaz 4
EXT	: Introns of Exostin-2
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GAP	: GTPaz aktive edici Protein
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLP1	: Glukagon-like Peptide 1
GLUT2	: Glucose Transporter 2
HLA	: Doku Uygunluk Antijenleri
IAA	: İnsülin Otoantikor
IA2	: Anti Tirozin Fosfataz
ICA	: Islet Cell Antibody
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IGF2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
IRS1	: Insulin receptor substrat 1
IGF2	: İnsülin benzeri büyüme Faktörü 2
IRS1	: İnsülin Reseptör Substrat-1
LADA	: Late Onset Autoimmune Diabetes of the Adult
MCR4	: Melakokortin-4
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
NSF	: N-ethylmaleimide-sensitif faktör
N	: Birey Sayısı
OR	: Odds Ratio

PPAR- gamma	: Peroxisome Proliferator activated reseptor
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PKA	: Protein kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PIP₂	: Plazma membran fosfolipid fosfatidilinositol
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RT-PCR	: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
SNP	: Tek bir nükleotid polimorfizmi
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TCF7L2	: Transcription factor 7- like 2
µl	: Mikrolitre

ÖZET

Tip 2 diyabetli Hastalarda TCF7L2 ve Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Tip 2 diyabetin (T2DM) patogeneğinde, beta hücrelerindeki fonksiyon ve kütle kaybı önemli rol oynamaktadır. *TCF7L2* (Transkripsiyon Faktörü 7-like 2) geninin pankreatik beta hücre adacıkları üzerinde insülin salgılanmasında önemli etkileri bulunmaktadır. Bu gendeki polimorfizmler; özellikle tip 2 diyabette yüksek risk taşımaktadır. Bu çalışmada, Türk popülasyonu için Mersin örnekleminde *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin T2DM ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, kontrol grubundan yaş ortalaması 51,32 olan 100 sağlıklı birey ile T2DM grubundan yaş ortalaması 54,24 olan 100 birey dahil edilmiştir. Kontrol ve hasta grubundaki bireylerden alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmış ve genotipler Real-Time PCR yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Hastalık ile genotiplerin ve allellerin ilişkileri 'ki-kare trend' testleri ile incelenmiştir. Yapılan genotip ve allel dağılımları değerlendirmeleri sonucunda; *TCF7L2* rs7903146 C/T polimorfizmi için T2DM hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,0172$). Hastalarda TT genotip sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir ve TT genotipinin 2.05 oranında tip 2 diyabet olma riskini arttırdığı saptanmıştır (OR=2,051 , (1,11 -3,80), $p=0,0226$). *TCF7L2* gen rs12255372 G/T polimorfizmi için ise; hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,1041$). Örnek sayısı artırılarak yapılacak olan diğer çalışmalar, bu sonuçların doğrulanması açısından önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: T2DM, TCF7L2, Polimorfizm

ABSTRACT

The Investigation of TCF7L2 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes Patients

Loss of beta cell function and mass are crucial in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'s pathogenesis. *TCF7L2* gene has a significant effect on pancreatic islands at secreting of insulin. Thus, polymorphisms in *TCF7L2* gene have higher risks at type 2 diabetes. In this study, it was aimed to investigate *TCF7L2* gene polymorphisms (rs12255372 and rs7903146) effects on T2DM patients in Turkish population. The study includes the average age is 51,32 of 100 healthy individuals and the average age 54,24 of 100 individuals having T2DM diagnosis as patient group. DNA isolation of control and patients's blood was performed and genotypes of samples were identified by Real-Time PCR method. Relationships between diseases and genotypes and also alleles were examined by chi-square trend test. As a result of the genotype and allele distributions; significant differences in the *TCF7L2* rs7903146 C/T gene polymorphism, in terms of genotype distribution between the T2DM patients and control group were statistically determined ($p=0,0172$). The frequency of TT genotype in patients is more than compared to the control group and TT genotype was found 2.05 percent increase the risk of type two diabetes ((OR=2,051 , (1,11 -3,80), $p=0,0226$). However, there was no statistically significant difference between the T2DM patients and control group ($p=0,395$) for the *TCF7L2* rs12255372 G/T gene polymorphisms. By being increased of number of samples with other studies, it will confirm that result and contribute more to literature.

Key words: T2DM, TCF7L2, Polymorphism.

1. GİRİŞ

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hiperglisemi ile karakterize olan bir hastalıktır. Hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde insülin salımının yetersizliği ve üretilen insüline karşı direncin oluşmasının önemi büyüktür (1,2). Hastalık kronik bir hastalık olduğu için ve beraberinde kardiyovasküler ve endotelyal hastalıkları oluşturduğu için, hastalığın ömür boyu takibinin yapılması gerekmektedir (3,4). Hastalığın oluşmasında; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, fiziksel olarak hareketsizlik, uygunsuz beslenme ve obezite etkili olup hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Hastalığın patogenezinde ise beta hücrelerinin fonksiyon ve kütle kaybına ek olarak, karbonhidrat homeostazisi ile ilgili sistemlerin bozulmasının rolü büyüktür (5,6).

Tip 2 diyabet bugün tüm dünyada insan sağlığı için ciddi tehditleri olan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre sadece 2005 yılında 1.1 milyon kişi diyabet hastalığı sonucu hayatını kaybetmiştir. 2012 yılına geldiğimizde ise, rakamlar çok daha ciddi sayılara ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) 2012 için yayınladığı sonuçlara göre, tam 4.8 milyon insan diyabet hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Türkiye'de ise 2008 ile 20012 yılları arasında diyabet hasta sayısı her yıl ortalama yüzde 17 artmıştır. Diyabet hasta sayısı 2 milyon 500 binden, 5 milyon 200 bine ulaşmıştır. Yine IDF' ten alınan verilere göre 2011'de tüm dünyada 366 milyona ulaşan diyabet hasta sayısının, 2030'da bu sayının daha da artarak 552 milyona ulaşması beklenmektedir. Dolayısıyla diyabet, tüm ülkelerde dikkat çeken hastalıkların başında gelmektedir (7,8).

Tip 2 diyabetin genetik faktörleri tanımlanırken ilk zamanlarda monogenik olarak kalıtıldığı düşünülmüştür. MODY (Maturity Onset Autoimmune Diabetes of the Adult) genlerinde yapılan çalışmalarda otozomal dominant kalıtım gösteren birçok aile belirlenmiştir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda MODY genlerinin tip 2 diyabette sadece % 10 luk bir katkısının olduğu görülmüştür. Bu yüzden hastalığın oluşmasında birçok genin katkısı olduğu görüşü güçlenmiştir (9,10).

Tüm genom boyunca yapılan taramalar sonucunda ise, 20 tane genetik varyasyonun T2DM ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında birçok lokusun insülin direncini dengelemek için beta hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlediği rapor edilmiştir. Bu regülasyonla ilgili 8 tane gen bulunmuştur. Bu genlerden biri de *TCF7L2* genidir. Fransız ve Hint populasyonunda yapılan çalışmalarda *TCF7L2* geninde yer alan varyasyonların tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (11,12).

TCF7L2 geni, 10 nolu kromozom üzerinde yer alıp, hücre içinde önemli bir transkripsiyon faktörüdür. *TCF7L2* geni ayrıca Wnt/ β -katenin sinyal yolağında yer almakta ve β -katenin ile oluşturduğu nükleer kompleks, hücre proliferasyonunda ve apoptozunda yer alan genlere bağlanarak ekspresyonunu regüle etmektedir (13,14).

TCFL2 genindeki polimorfizmler tip 2 diyabette yüksek risk taşımaktadır. *TCF7L2* geni adipogenez, miyogenez ve pankreatik adacıklarının gelişiminde rol almaktadır ve proglukagon genlerinin transkripsiyonel olarak regüle edilmesinde önemli rol oynamaktadır. *TCF7L2* gen polimorfizmlerini taşıyan bireylerde; proinsülin işlenmesinde bir azalma, glikoz metabolizmasında bir bozukluk olduğu görülmüştür. Bu bulgular *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin pankreatik beta hücre adacıkları üzerinde insulin salgılanmasında etkili olabileceğini kanıtlamaktadır. *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin hangi mekanizmayla tip II diyabet hastalığına sebep olduğu hala açıklık getirilmiş değildir. Fakat mevcut bilgiler bu gendeki polimorfizmlerin zayıflatılmış glikoz toleransından tip II diyabete geçişte önemli rol oynadığını göstermektedir (15-17).

Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli hastalarda, *TCF7L2* {rs7903126} ve {rs12255372} gen polimorfizmleri ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışma Türk toplumunda tip 2 diyabet ile *TCF7L2* gen polimorfizminin araştırılması konusunda ilk çalışma olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus ya da diyabet hastalığı, insülin üretiminin yetersizliği ya da insülin fonksiyonlarındaki bozukluk sonucu meydana gelen ve kandaki glikoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesi (hiperglisemi) ile karakterize olan bir hastalıktır. Hastalık şeker metabolizmasını kontrol eden pankreastaki beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonunun yetersizliği ya da insülin üretimine karşı direncin gelişmesi ile ortaya çıkmaktadır (18,19).

Hastalık beraberinde hipertansiyon ve metabolizma bozuklukları gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Diyabet hastalığında uzun süren hiperglisemi, birçok organın fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Özellikle sinir sisteminde ve böbreklerde önemli tahribatlara neden olur (4).

Diyabet hastalarında ayrıca, kardiyovasküler hastalıkların sıklığının arttığı görülmüştür. Bu nedenle diyabet hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Diyabet hastalığı kronik bir hastalık olduğu için ve beraberinde komplikasyonları da getirdiği için sürekli hastalığın takibinin yapılması gerekmektedir (20).

2.2.Diyabet Sınıflandırılması:

Tip 2 diyabetin sınıflandırılmasına yönelik bilgiler, Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından 2013 yılında yayınlanan “ Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu”nda yer almaktadır (21). Bu sınıflandırmaya göre;

- I. Tip 1 diyabet** (İnsülin eksikliğine bağlı olarak β -hücre yıkımı vardır)
 - A.** İmmun aracılıklı
 - B.** İdiyopatik
- II. Tip 2 diyabet** (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β - hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20.Kromozom, HNF-4 α (MODY1)
- 7.Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12.Kromozom, HNF-1 α (MODY3)
- 13.Kromozom, IPF-1(MODY4)
- 17.Kromozom, HNF-1 β (MODY5)
- 2.Kromozom, NeuroD1(MODY6)
- 2.Kromozom, KLF11(MODY7)
- 9.Kromozom, CEL(MODY8)
- 7.Kromozom, PAX4(MODY9)
- 11.Kromozom, INS(MODY10)
- 8.Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11.Kromozom, Neonatal DM(kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Tip A insülin direnci
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi

- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya Kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β - adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -interferon
- Nikotirik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti –insülin reseptör antikorları
- “Stiff –man” sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle İlişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader –Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri(adenovirus,kabakulak)

2.3.Tip 1 Diabetes Mellitus:

Tip 1 diyabet hastalığı, pankreasta bulunan ve insülin üretiminden sorumlu beta hücrelerinin otoimmün bir süreç sonunda hasarı ile oluşmaktadır (22,23). Otoimmün hastalıklar; virüs, aşılama, ilaç, fiziksel veya stres gibi nedenlerle, bağışıklık sisteminin kendi hücrelerinin yabancı olarak algılaması, onlara saldırması ve tahrip etmesi sonucu oluşmaktadır (24,25).

Beta hücrelerinin tahribatına neden olan sebepler kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın çevresel, genetik ve otoimmün faktörlerin birleşimi ile oluştuğu düşünülmektedir. Tahribata uğrayan beta hücrelerinden çok az insulin ya da hiç insulin üretimi olmadığı için kandaki glikoz seviyesi yükselmektedir. Tip 1 diyabet hastalığı ömür boyu süren kronik bir hastalık olduğu için bu hastalar ömür boyu dışarıdan insülin almak zorundadır. Bu nedenle bu hastalık insuline bağımlı diyabet (Insulin dependent diabetes mellitus=IDDM) hastalığı olarak da adlandırılmaktadır. Tip 1 diyabet hastalığı çocukluk çağında daha çok görülmekle birlikte herhangi bir yaşta da görülebilir (26,27). Tip 1 diyabetin başlıca belirtileri arasında: Ağız kuruluğu, susama, bulanık görme, sık ve aşırı acıkma, istem dışı kilo kaybetme, yorgunluk ve halsizlik, ayaklarda hissizlik veya uyuşma, karıncalanma, sık idrara çıkma görülmektedir (22,24).

Diyabet hastalığının oluşmasında, yeni geçirilmiş enfeksiyonların büyük etkisi bulunmaktadır. Virüs enfeksiyonları arasında konjenital rubella, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, hepatit, kabakulak, koksakivirus beta enfeksiyonları gösterilebilir. Bu enfeksiyonlarla ilgili semptomların görülmesiyle beraber hastaların dolaşım sisteminde pankreastaki adacık hücrelerine karşı otoantikörler ICA (islet cell autoantibodies) oluştuğu tespit edilmiştir. Vücudun kendi antijenleri yapısal açıdan yabancı antijenlere benzediği için, bu da immün yanıtın oluşmasına neden olmakta ve bunun sonucunda beta hücrelerinin harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir. Bir diğer faktör ise virüsün kendisi pankreastaki adacık hücrelerini doğrudan hedef alabilir. Yapılan çalışmalarda tip I diyabet hastalığının çevresel faktörlerden çok otoimmünitinin daha baskın olduğu görülmüştür (23,24).

Yapılan in vivo deneylerde Lan5 geninin tip 1 diyabet hastalığına neden olduğu gözlenmiştir. Lan5 geninin timus üzerinde etkisi bulunmaktadır. Buradan kodlanan T hücreleri beta hücrelerini yabancı antijenler sanarak saldırmaktadır. Bunun sonucunda β -hücreleri zarar görüp, tip 1 diyabet hastalığını meydana getirdiği düşünülmektedir (28,29).

Yapılan çalışmalarda tip 1 diyabetli hastaların bazı doku uygunluk antijenlerinde (HLA) bir artış gözlenmiştir. Bu antijenleri kodlayan genler insanlarda 6'ncı kromozom üzerinde lokalizedir. Buradaki genlerin beta hücrelerinin yıkımı ile ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. Lan5 geninin %40 etkisi bulunurken HLA genlerinin tip 1 diyabetin oluşmasında %60 katkısı bulunduğu belirtilmiştir (29).

Bir diğerk önemli faktör ise D vitamini eksikliği. Tip 1 diyabete karşı D vitamininin koruyucu etkisi olduğu düşünölmektedir. Süt, önemli bir D-vitamini kaynağıdır. Yaşamın ilk üç ayında inek sütü ile beslenen çocuklarda tip 1 diyabetin arttığı görölmüştür (30,31) . Tip 1 Diyabet hastalığı; annesinde ya da babasında tip 1 diyabet hastalığı olanlarda, Tip 2 diyabet hastalığı bulunan yakını olanlarda, gebelik sırasında diyabet hastalığına yakalanan kadınlarda, gelişme riski daha yüksektir(30).

2.4. Diyabet Hastalığının Tanısı:

Diyabet hastalığının tanısında açlık kan şekerinin önemi büyüktür. Normalde sağlıklı bir bireyin açlık kan şekeri düzeyi 100 mg/dl altındadır. Eğer kişide pre-diyabet (gizli şeker) varsa açlık kan şekeri 100 – 125 mg/dl arasındadır. Eğer kan şekeri düzeyi 126 mg/dl ve üzeri olursa kişi diyabet hastası olarak kabul edilmektedir (23).

Diyabet hastalığının tanısı sadece kan şekereine bağlı değildir. 2011 Ulusal Diyabet Kongresi'nde yayınlanan diyabet tanı ve tedavi rehberinde ayrıca bu kriterlere de yer verilmiştir.

Tablo-1. UDK 2011 kılavuzuna göre tip 2 diyabet kriterleri(32)

Kriter-1	Açlık Plazma Glikozu (APG) ^{1,2}	≥ 126 mg/dl
Kriter-2	Rastlantısal Plazma Glikozu ³ + Diyabet semptomları	≥200 mg/dl
Kriter-3	Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glikozu ^{4,5}	≥ 200 mg/dl
Kriter-4	HbA1C ^{6,7}	≥% 6.5

Yukarıdaki kriterlerden herhangi biri diyabet tanısı için yeterlidir.

2.4.1. Oral glikoz tolerans testi (OGGT):

Açlık kan şekeri düzeyi 100 mg/dl üzerinde bulunan ve 126 mg/dl altında bulunan kişiler diyabet açısından riskli bireyler olarak kabul edilmektedir. OGGT testi için hasta bireyin, test öncesi 3 gün yeteri kadar karbonhidrat alması gerekir (En az 150 gr/gün

karbonhidrat). Testten önce 10-12 saatlik gece açlığından sonra yapılmalı, herhangi bir ilaç kullanılmamalı ve sigara içilmemelidir (32,33).

Diyabet açısından riskli bireylerin 75 gram glikoz ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılması Amerikan Diyabet Cemiyeti(ADA) tarafından önerilmektedir. ADA kriterlerine göre OGTT sonuçları; DM, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı olarak kategorize edilmektedir (32,34).

Tablo-2. OGTT testi sonrası glikoz metabolizmasındaki bozukluklarının değerlere göre tanımlanması (32).

Açlık plazma Glikozu (mg/dl)	OGTT 2.saat plazma Glikozu (mg/dl)	Tanımlama
< 100	< 140	Normal
100-126	<140	Bozulmuş açlık Glikozu
< 100	140-199	Bozulmuş Glikoz Toleransı
100-125	140-199	Bozulmuş Açlık Glikozu + Bozulmuş Glikoz Toleransı
≥ 126	≥ 200	Diyabet

OGTT testini oldukça hassas bir test olup dikkatli yapılması gerekmektedir. Testin standardize edilmesinde karşılaşılan güçlükler ve hastaların tam olarak hazırlanmadan gelmeleri hatalı değerlendirmelere yol açmaktadır. Ayrıca testin maliyetli olması nedeniyle rutin çalışmalarda kullanımını zorlaştırmaktadır (35).

2.4.2.Tanı Testi olarak hemoglobın A_{1c} :

Hemoglobın A_{1c} testi de tıpkı OGTT testi gibi standardizasyonunda sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle uzun yıllar kullanımı önerilmemiştir. Fakat son yıllarda A_{1c}'nin tüm dünyada standardizasyonu önündeki engellerin kaldırılması ve tanı yönündeki kanıtların artması bu testin tekrar kullanılabilceğini gündeme getirmiştir (36).

Tablo-4. HbA1c düzeylerine göre ortalama plazma glikozu tahmini(36)

Hb1C (%)	Ortalama PG (mg/dl)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

2.4.3.Diğer Tarama Testleri:

Adacık Otoantikoları:

- Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti- GAD)
- Adacık hücresi sitoplazmik antikoru(ICA)
- İnsülin otoantikoru(insülin autoantibody: IAA)
 - anti-tirozin fosfataz (IA2),
 - antifogrin antikoları (IA2- β)
 - çinko transporter- 8 antikoru (antiZnT8)'dur(30).

Çinko transporter- 8'e karşı (Anti-ZnT8) otoantikoru son yıllarda bu panele eklenmiştir. Tip 1 diyabetin tanısında sürekli olarak otoantikoların ölçülmesine gerek yoktur yalnız MODY ya da LADA (Late Onset Autoimmune Diabetes of the Adult) gibi otoimmün durumunun belirlenmesinde kullanılabilir(32).

C-peptid düzeyi:

Pankreas beta hücrelerinde biriken endojen insülin miktarını yansıtmaktadır. Tip 1 diyabetin tanısında rutin olarak kullanılmasına gerek yoktur. LADA gibi otoimmün durumunun belirlenmesinde kullanılabilir. Ayrıca insülin tedavisine başlayacak olan tip 2 diyabet hastalarının açlık ve uyarılmış C- peptid düzeyleri ölçülebilir. Fakat aşırı hiperglisemi durumunda glikoz toksisitesinin pankreas β -hücrelerine etkisi nedeniyle gerçek endojen insülin miktarını yansıtmayabilir (32,37).

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD): Tip1 ve tip 2 diyabetin ayırımında, otoimmün tip 1 diyabet oluşması durumunda ihtiyaç duyulan testlerden biridir. GAD antikoru; GAD65 ve GAD 67 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Diyabet hastalığında GAD65'e karşı gelişen antikolar daha sıktır. Yeni tanı konan tip 2 diyabetli hastaların % 70- 80'inde görülür. Diyabetli kişinin yakınlarında ise % 3-5 oranında bir pozitiflik saptanmıştır (32,37).

Adacık sitoplazmik otoantikolar: Adacık beta hücresi sitoplazmik otoantikoları hücre sitoplazmasında bulunan antijenlerle reaksiyona girmektedir (37,38).

Adacık hücre otoantikoları (ICA): Farklı tip adacık antijenlerine karşı geliştirilen poliklonal antikolar olup, IgG yapısındadır. Bu antikolar tanı anında hastaların % 90 'ında pozitifdir. Antikorum varlığı devam etmekte olan beta hücre harabiyetini göstermektedir. Zamanla antikor oranı düşmeye başlar. Tanıdan 10 yıl sonra ise yaklaşık %5-10'a düşer. Eğer diyabeti olmayan kişilerde ICA antijen pozitif bulunursa bu hastalığa yakalanma riskinin yüksek olduğunu gösterir. Ayrıca bu test tip 1 ve 2'nin ayırımında kullanılmaktadır (37,38).

İnsülin otoantikoları (IAA): Tip 1 diyabetli yakınlarında ilk olarak ortaya çıkan antikolarlardır ve yeni tanı hastaların %50'sinde pozitifdir. Zamanla titrelerinde azalma görülmektedir. İnsülin otoantikoları bakımında bir kişinin pozitif olması beta hücrelerindeki yıkımın devam ettiğinin ve insüline bağımlı (IDDM) diyabetin geliştiğini göstermektedir. Anti- insülin antikoları ise (AIS) dışarıdan alınan insüline karşı gelişen antikolarlardır. İnsülin tedavisinden bir hafta sonra pozitif hale gelirler (32,37,38).

İnsülinoma assosiyе- 1(IA-2): Merkezi sinir sistemi ve endokrin bezlerden sentezlenmektedir. Protein tirozin fosfataz ailesine üye bir antijendir. İnsülinoma assosiyе-2 (IA-2) antikoları beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinmek için

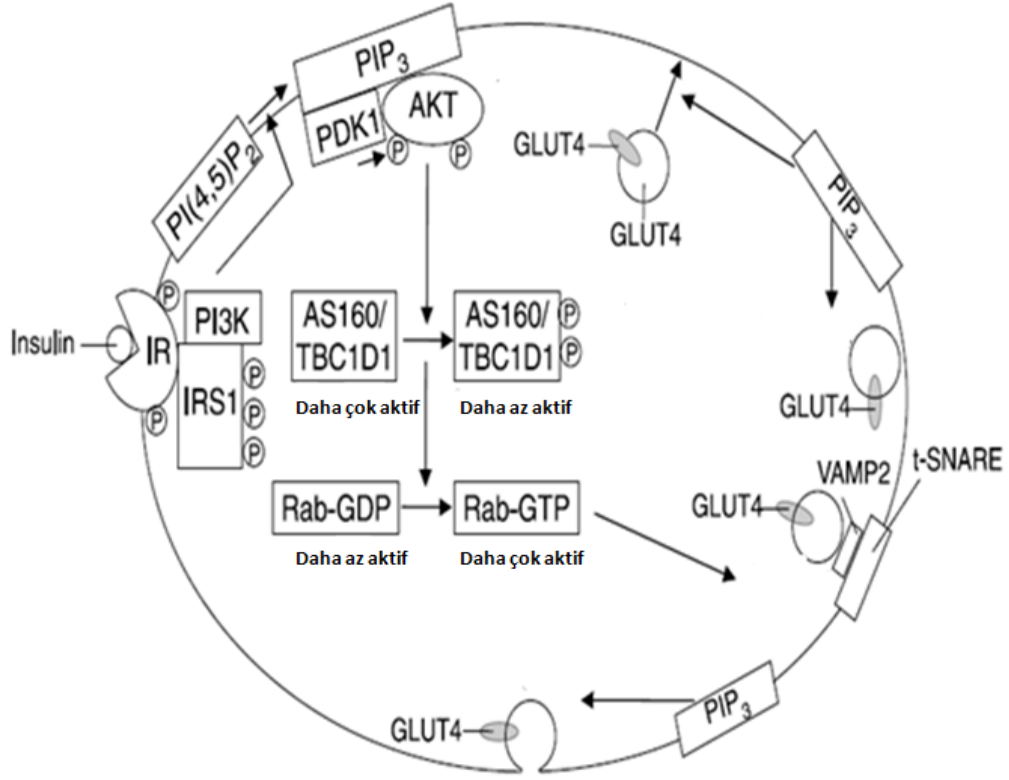
kullanılır. Eğer titrasyonu yüksek bulunursa hızlı progresyon olduğunu göstermektedir. Yeni tanı diyabet hastalarının %60'ında IA-2 antikorunu pozitif bulunmuştur (32,37).

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM):

Tip 2 diyabet; insülin üretimi ve fonksiyonlarındaki bozukluk ile karakterize olan bir metabolizma hastalığıdır (1,2). Hastalığın meydana gelmesinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin yanında birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden biri de yaşam tarzıdır. Tip 2 diyabetin gelişmesinde yaşam tarzının önemi büyüktür. Bunlar; fiziksel olarak hareketsizlik, sigara bağımlılığı, aşırı miktarda alkol tüketimi ve obezitedir. Obezite yapılan araştırmalara göre tip 2 diyabetin gelişmesinde %55 katkı sağladığı görülmüştür. Özellikle çocukluk çağındaki obezitedeki artış yetişkinlik döneminde tip 2 diyabetin oluşmasında büyük rol oynamaktadır (5,6).

2.5. İnsülin Sinyali:

İnsanlarda bulunan insülin reseptörü bir heterodimer olup, ekstrasellüler iki α -subünitesinden ve transmembran iki β -subünitesinden oluşmaktadır (39). Bunlardan α -subünitesi ekstrasellüler ligand bağlanma bölgesi içermektedir. Bu bölge aynı zamanda hücre içi β -subünitesinin tirozin kinaz aktivitesini düzenlemektedir. Memelilerde insülin reseptör genlerinde 22 adet ekzon bulunmaktadır (40-42). Bu genlerden 11'inci ekzonda alternatif splicing ile iki tane insülin reseptörünün izoformu oluşturulmaktadır (IRa ve IRb). IRb insüline daha sıkı bağlanmaktadır. Bunlar insüline hassas olan; karaciğer, kas ve adipoz gibi dokularda daha baskın olarak bulunmaktadır. IRa ise, insülin-benzeri büyüme faktörü-2 (IGF2)'ye bağlanmakta ve insüline orta derecede afinitesi bulunmaktadır. Fetal dokularda ve merkezi sinir sisteminde daha baskın olarak bulunmaktadır (43).



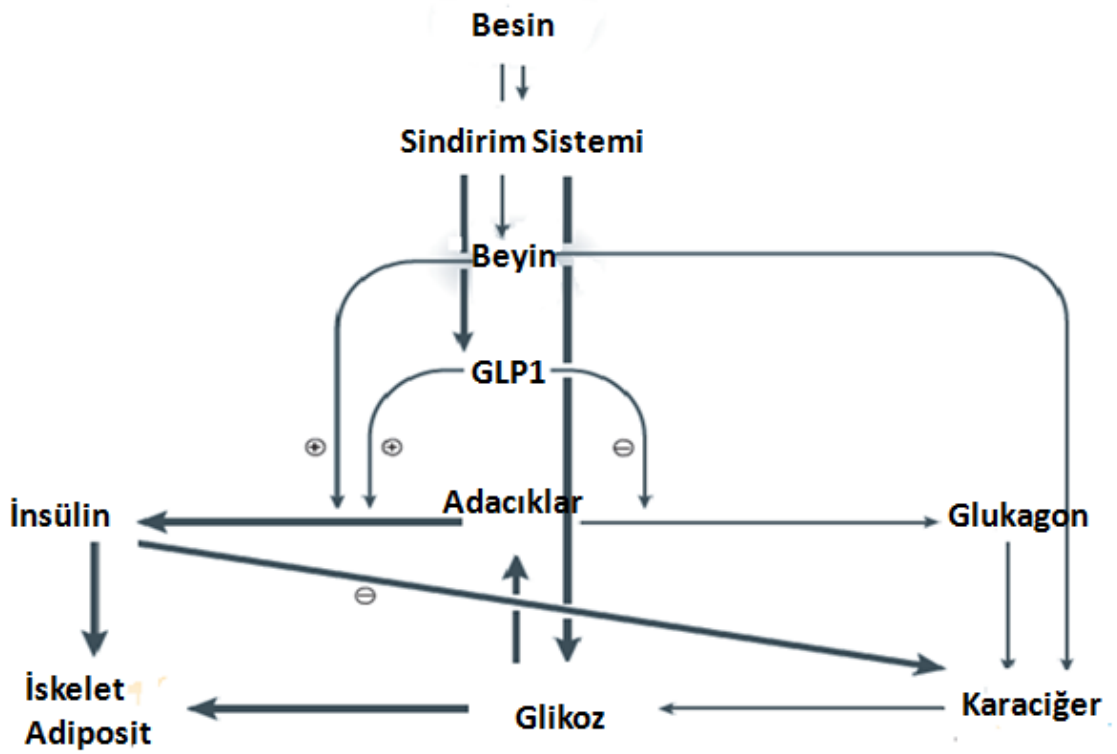
Sekil .1 İnsülin sinyal yoluğı ile GLUT4 translokasyonunun memeli iskelet kaslarında düzenlenmesi (44).

İnsülin hormonu insülin reseptörünün α -subünitesine bağlanarak insülin reseptörü tirozin kinazı aktifleştirir (şekil-1). Aktive olan insülin reseptörü hem kendisini hem de insülin reseptör substrat-1 (IRS1)'i fosforiller. Fosforillenen IRS1 fosfatidilinositol-3-kinaza (PI3K) bağlanır ve PI3K'i plazma membranına dahil eder. Burada PI3K, fosfatidilinositol -4, 5-bifosfat(PIP₂)'i fosfatidilinositol-3,4,5- trifosfat(PIP₃)'a çevirir (şekil-1). Artan PIP₃ miktarı plazma membranına fosfatidilinositol'e bağlı kinaz-1(PDK1) ve AKT'yi dahil eder. Burada AKT PDK1 aracı fosforilasyon ile aktive edilir. Aktive olan AKT, AS160/TBC1D1'i fosforiller ve aynı zamanda Rab GTPaz-aktive edici protein (GAP)'i inhibe eder (şekil-1). GAP inhibisyonunun artması daha az aktif olan Rab-GDP'yi daha aktif olan Rab-GTP'ye dönüştürür (44). Aktive olan Rab-GTP'inin artması glikoz transport (GLUT4) veziküllerinin hareket etmesini ve plazma membranı ile birleşmesini sağlar. GLUT4 vezikülleri VAMP2 (vesicle associated membrane protein 2), syntaksin4 ve NSF (N-ethylmaleimide-sensitif faktör) bağlı protein 23 etkileşimi vasıtası ile hedef "SNARE" kompleksine bağlanır (şekil-1). GLUT4 vezikülleri hücrenin periferi kısmına mikrotübüller boyunca transport edilir.

SNARE kompleksi, SM genleri (Sec1p/Munc18) tarafından regüle edilir. Özellikle Munc18c GLUT4'ün trafiğinden ve Syntaksin'in stabilize olmasından sorumludur (44-45).

Glikoz hücreye glikoz transport proteinleri (GLUTs) yardımı ile kolaylaştırılmış difüzyon ile girerler. En az 12 tane tanımlanan GLUT transportu bulunmaktadır. İskelet kas hücrelerinde ve adipoz dokularında GLUT1 glikoz transportunu sağlarken, GLUT4 ise insulin aracı glikoz alımından sorumludur(46).

2.5.1.Parandiyel şeker seviyesinin Dolaşımı: Yemeklerin mideye gelmesiyle birlikte GLP1 (glucagon-like peptide1) serbest bırakılır ve glikoz kan damarları tarafından absorbe edilir. Glikozlar ve GLP1 daha sonra insulini uyarır ve glukagon sentezini pankreatik adacıklarında inhibe eder (47). Böylece insülin sirkülasyon seviyesi artmış olur. Ayrıca karaciğerden glikoz salgılanmasını azaltır. İnsülin ayrıca glikoz salımını karaciğer hücrelerinde azaltırken, kas hücrelerinde ve adipoz dokularında glikoz alımını arttırarak kan damarlarındaki glikoz seviyesi düşürülmüş olur (şekil-2). Son olarak da yemeklerin sindirilmesi ile bağlantılı olarak, beyinden gelen sinyaller sephalik fazı boyunca insülin salımını daha da arttırır (48,49). Damar içindeki glikoz miktarını düşürür.



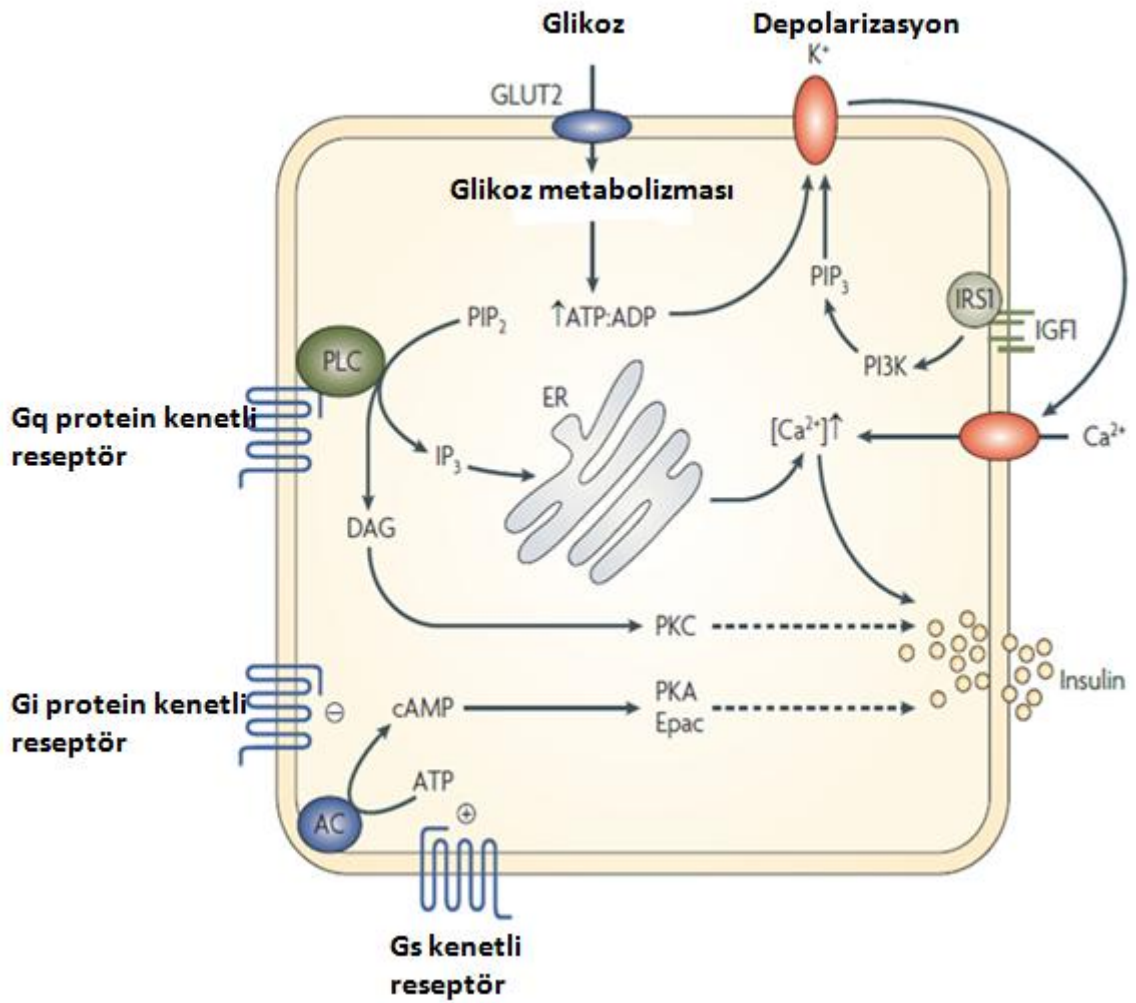
Şekil 2. Parandiyel şeker seviyesinin dolaşımının şematik görünümü (50)

Yemeklerin sindirimi sonrası kan damarlarındaki glikoz seviyesi beyinden gelen sinyallerle ve GLP1 ile insülin salınımı uyarılır ve glukagon sentezi yine inhibe edilir (şekil-2). Tip 2 diyabet hastalarında ise pankreas adacıklarında fonksiyonel bozukluğa bağlı olarak insülin salınımı engellenir ve glukagon sentezi artar böylelikle dolaşımdaki glikoz miktarı artmış olur (50,51).

2.5.2. GLP1'in beta hücreleri üzerindeki etkileri:

GLP1, yemeklerden sonra sindirim sisteminden serbest bırakılmaktadır. GLP1 doygunluğu indükleyerek beyni, gastrik boşluğu geciktirerek mideyi, insülin salgılanmasını uyararak ve glukagon salınımını engelleyerek adacıkları etkilemektedir. GLP1; β - hücre proliferasyonunu artırır ve aynı zamanda β - hücrelerinde apoptozu inhibe eder. Bu etkilerle beraber glikoz seviyesi düşürülüp, parandiyel glisemiye geliştirilmekte ve vücut ağırlığında bir düşme ile sonlandırılmaktadır. GLP1 etkisi çok kısa sürmektedir. GLP1, hızlı bir şekilde dipeptidil peptidaz 4(DPP4) enzimi tarafından inaktive edilmektedir (52,53).

Tedavi yöntemleri GLP1'in exenatide, liraglutide, albiglutide, taspoglutide, AVE0010, ya da CJC1134 kullanılarak direk aktive edilmesi üzerinden yapılmaktadır. Bir diğer yolda sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin gibi DPP4 inhibitörlerinin kullanılarak hormonların inaktivasyonunun önlenmesidir. GLP1 bazlı terapiler GLP1'in bağırsak ya da mideden serbest bırakılmasını uyarıcı etkileri içermektedir. Bu da G protein- aracı reseptörlerin GPR119, GPR40 ya da GPR120 aktive edilmesi ile başarılabilir (54,55).



Şekil 3. Pankreatik β -hücrelerinden insülin salgılanmasının uyarılmasında rol oynayan hüresel olayların şematik görünümü (50).

İnsülin salımının ana tetikçisi, glikozun β - hücrelerine GLUT2 (glucose transporter 2) tarafından hücre içine alınmasıdır. β - hücrelerinin içinde glikoz metabolize olur ve ATP oluşturulur. ATP:ADP oranındaki artış K^+ geçirgenliğini, ATP ile regüle edilen K^+

kanallarının kapanması ile engeller (şekil-3) . Bunu da K^+ iyonlarının β - hücrelerinde birikmesi seyreder. Bununla beraber, plazma membranının depolarizasyonu bir değişime neden olur, bu da voltaja bağlı Ca^{+2} kanallarının açılmasını sağlar (şekil-3). Daha sonraki Ca^{+2} iyonlarının hücre içinde birikmesi ile, serbest sitoplazmik Ca^{+2} iyonlarının artışına neden olur. Sitozolik Ca^{+2} birkaç yolla insülinin depolanmış granüllerden ekzositozunun hızını artırır (56,57). Ca^{+2} iyonları; protein kinaz C (PKC) ve protein kinaz A (PKA) aktivasyonu için gereklidir. Bu proteinlerin aktivasyonu, spesifik proteinlerin fosforillenmesi ve aynı zamanda insülin ekzositozunun başlanması için gereklidir. Ca^{+2} aynı zamanda PLC(receptor- coupled enzim fosfolipaz)'ın kofaktörüdür (58). PLC'nin aktivasyonu, PIP_2 (plazma membran fosfolipid fosfatidilinositol)'nin DAG (diacylglycerol) ve IP_3 (Inositol trifosfat)'a hidrolizine neden olur. DAG, PKC'nin aktivasyonunu sağlar. IP_3 hücre içinde depolanan Ca^{+2} serbest bırakır. Bir diğer sinyal yolağı ise AC (Adenylate cyclase)'nin aktivasyonudur. Bu da hücre içi siklik AMP seviyesini artırır (şekil-3). Bu artış protein kinaz A(PKA) ve Epac (Exchange protein cAMP tarafından aktive edilen exchange proteinleri)'ni aktive eder. PKA ve PKC ekzositozda rol oynayan kinazları aktive eder (58). Bir diğer sinyal yolu ise IRS1 tarafından indüklenen sinyal yolağıdır. IRS1 fosfoinozimid 3 kinaz (PI3K) aktive ederek fosfatidilinositol-3,4,5- trifosfat (PIP_3) oluşumuna sağlamakta bu da K^+ kanallarını aktive etmektedir (şekil-3). Çeşitli G protein- kenetli reseptörler (G protein coupled receptors) β hücrelerindeki G proteinlerine bağlanarak sinyal yolağını etkilemektedir. Ayrıca G protein- aracılı reseptörleri PLC'yi aktive etmektedir (şekil-3). G_i cAMP oluşumunu inhibe ederken G_s cAMP oluşumunu uyarmaktadır (59,60).

2.6.Tip 2 Diyabetin Patogenezi:

Fizyolojik olarak pankreatik β - hücreleri; kan şekeri miktarına bakılmaksızın sürekli olarak insülin sentezlemektedir. Üretilen insülinler vakuollerde depolanır ve kandaki şeker oranı arttığı anda, insülinler serbest bırakılır. İnsülinler iskelet hücrelerinden adipositlere kadar, birçok hücre tipinde kan şekerinin hücre içine alınmasını sağlayan, en önemli hormondur. Kandaki glikoz seviyesi düştüğü anda, β - hücrelerinden insülin salınımı azalır ve α - hücrelerinden glukagon sentezi artar. Bu da glikojenden glikoza dönüşümü uyarır (61,62) .

Tip 2 diyabet hastalığının patogenezinin baktığımızda; özellikle β -hücrelerindeki değişim dikkat çekmektedir. Normal pankreatik β -hücreleri aşırı yemek yeme durumunda daha fazla insulin salgılayarak, normoglisemiya, yani kan şekerini normal değerlerde tutmaya çalışmaktadır. İnsüline karşı direnç olduğu durumda, pankreatik adacıklar buna daha fazla insulin salgılayarak, cevap vermektedir. Buna β -hücre kompenzasyonu denilmektedir. Mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir (63,64). Fareler üzerinde yapılan deneylerde insulin rezistansına karşılık β -hücrelerinde hem kütle artışı hem de fonksiyonunda bir artış gözlenmiştir. Zamanla β -hücre adacıkları insulin rezistansını dengeleyememektedir. İlk olarak β -hücrelerinde fonksiyon kaybı meydana gelmektedir. Buradan normal glikoz toleransından, bozulmuş glikoz toleransına bir geçiş oluşmaktadır. Hastalığın daha da ilerlemesi ya da apoptozis nedeniyle β -hücre kütlelerinde bir azalma meydana gelmektedir. Bu da β -hücre fonksiyonlarını daha da azaltmakta ve zayıflatılmış glikoz toleransından, tip 2 diyabete geçişine neden olmaktadır. Artık insulin rezistansına karşı koyamamaktadır (65,66).

Tip 2 diyabet hastalarında önemli 3 tane bozukluk vardır. Bunlar:

1. İnsülin salgılanmasında azalma
2. Hepatik glikoz üretiminde artış
3. İnsüline karşı direncin gelişmesi ya da duyarlılığın azalmasıdır(67).

1. İnsülin salgılanmasında azalma

Beta hücrelerinin fonksiyonları hipergliseminin toksik etkisi ya da kanda artan yağ asitleri gibi faktörlerle bozulmaktadır. İnsülinin yetersiz salgılanmasında beta hücrelerindeki fonksiyon kaybı ya da kütledeki azalma ile ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastaların beta hücrelerinde % 40-60 oranında bir azalma görülmüştür (67).

2. Hepatik Glikoz üretiminde artış

İnsülinin karaciğer üzerindeki yetersizliği ve buna bağlı olarak glukagon hormonlarının karaciğer üzerinde glikoneogenezi arttırıcı etkisi nedeniyle hepatik glikoz üretimini ve kan şekerini arttırmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda tip 2 diyabet hastalarında karaciğerin insüline karşı duyarlılığında bir azalma olduğu ve buna bağlı olarak glikoz salınımı arttığı gözlenmiştir. Bunun yanında glikoz taşıyıcı proteinleri kodlayan genlere ait kusurlar sonucu olduğu da düşünülmektedir. Ayrıca karaciğerde yağ asitleri, insülinin etkisine karşı bir direnç oluşturmaktadır (68).

3. İnsüline karşı direncin gelişmesi

İnsülin direnci, herhangi bir dokuda belli bir miktardaki insülinin göstermesi gereken etkiden daha az etki göstermesidir. Tip 2 diyabetin gelişmesinde en önemli faktör insülin direncinin oluşmasıdır (49).

İnsülinin hedef bölgesi karaciğerde, kas ve yağ dokusudur. İnsülin karaciğerde glikoneogenezi baskılar ve hepatik glikozun çıkışını engeller. Yağ ve kas dokusunda ise glikozun hücre içine alınmasını sağlar, fakat insülin direnci oluştuğunda hepatik glikoz çıkışı engellenemez. Kas ve yağ dokusunda glikoz alımı azalır. Bunun sonucu olarak hiperglisemi meydana gelir. β -hücreleri, hiperglisemiyi önlemek için kütle ve fonksiyonlarındaki artışla beraber daha fazla insülin üretir. Bir süre sonra beta hücreleri bu dirence karşı koyamaz ve diyabet hastalığı oluşur (69-71).

İnsülin direncinin oluşmasında, reseptör düzeyindeki görülen kusurların önemi büyüktür. Yapılan çalışmalarda; insülin reseptör kinazın aktivitesinin azalması, glikoz transportunda ve fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma ve sinyal ileti sistemindeki defektleri gibi hücreysel bozuklukların insülin direncinin oluşmasında etkin rol oynadığı görülmüştür. Stres, yaşlılık ve obezite insülin direncinin oluşmasında görülen diğer faktörlerdir. Özellikle obezitenin yapılan çalışmalar sonucunda tip 2 diyabetin gelişmesinde %55 katkı sağladığı görülmüştür (72,73).

2.6.1. İnsülinin kas dokusundaki etkileri:

Tüm vücutta insülin tarafından uyarılan glikozun alınmasından kas dokuları yaklaşık % 75 sorumlu olduğu için, buradaki herhangi bir kusur, T2DM hastalarının glikoz homeostazında önemli rol oynamaktadır. İnsülin reseptör tirozin fosforilasyonu T2DM hastalarında daha düşük olarak görülmektedir (74).

Farelerde yapılan deneylerde; IRS1 geni ortadan kaldırıldığında, periferal insülin resistansının oluştuğu görülmüştür. Buradaki hataların insülin sinyal transdüksiyonu için IRS1'den bağımsız sinyal yolları ile kısmi olarak dengelendiği görülmüştür. Bu kısmi olarak dengelenen sinyal yolağının IRS2 tarafından aracı olduğu gözlenmiştir (75,76).

IRS2 geni ortadan kaldırılmış farelerde; IRS1 genine oranla, T2DM hastalığının gelişmesinde daha büyük katkı sağladığı görülmüştür. Ayrıca kas dokusunda insülin rezistansının oluştuğu görülmüştür (76) .

Tip 2 diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda, IRS1'in kas dokusu hücrelerinde PI3K fosforilasyonunda bir bozulma görülmüştür. Yine bir başka çalışmada obez ratlarda zayıflatılmış PI3K ekspresyon seviyesinde bir bozulma görülmüştür(77).

İnsülin reseptöründeki fonksiyonların bozulması insülin rezistansının oluşmasındaki ana etkenlerden biridir (78) . Bu bozunma için oluşan mekanizmalardan biri de tümör nekrozis faktör α -(TNF α) aracılı;

- mRNA transkripsiyonundaki regülasyonun düşmesini,
- Kinaz aracı serin-tironin fosforilasyonunu,
- Proteozom aracılı degradasyonunu,
- Fosfataz aracılı difosforilasyonun düşmesini içermektedir (78).

Bu sinyallerdeki anomaliler bozulmuş glikoz transportu ile sonuçlanmaktadır. Tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, kas dokusunda insülin uyarıcı glikoz transportunun zayıflamış olduğu görülmüştür (79).

Tip 2 diyabet hastalarında görünen bir diğer önemli belirti de yağlardaki oksitadif kapasitesindeki düşüş ve dolaşımdaki serbest yağ asitleri seviyesinin yükselmesidir(80). Ayrıca T2DM hastalarının yağ dokusunda GLUT4 ekspresyonunun regülasyonunda bir düşüklük olduğu görülmüştür (80,81).

2.6.2. Pankreatik β -hücrelerinin harabiyeti:

Birçok mekanizma T2DM gelişmesinde katkıda bulunduğu gibi, bu mekanizmalar β -hücrelerinin apoptozuna ve β -hücrelerinin kütlelerinde bir azalmaya ya da insülin rezistansını kompanse etme kabiliyetinde azalmaya sebep olabilir (82,83). Bu mekanizmaları sıralayacak olursak;

- ❖ Endoplazmik retikulumda stress
- ❖ Kronik hiperglisemi
- ❖ Kronik lipidemi
- ❖ Oksidatif stres
- ❖ İnflamatuvar sitokinler

IRS2 ekspresyonundaki azalma, β - hücrelerinde apoptoza neden olmaktadır. T2DM patogenezi ile ilgili birkaç mekanizma, IRS2 serin-tironin fosforilasyonunu arttırabilir. Bunun sonucunda IRS2 ubiquitinasyonu ve proteozomal yıkılımı görülmekte bu da insülin sinyalinde ve insülin üretiminde kusurlara neden olmaktadır (84).

β -hücre fonksiyonlarına azalan insulin sensitivitesi bağlamında bakacak olursak; T2DM'ün patogenezinin erken sürecinde insülin salınımında başarısızlığa neden olduğu, birçok çalışma ile desteklenmiştir. Hayvan modelleri de bu görüşü desteklemektedir. Normal β -hücreleri kompenzasyonuna neden olan sinyaller ve bu kompenzasyonda yer alan mekanizmalar ve bunların tip 2 diyabetin patogenezindeki etiyolojisi hala gizemini korumaktadır. İnsanlarda T2DM bakıldığında insülin sensitivitesi ve salınımının bozulduğu görülmüştür (84,85).

2.6.3. Glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde karaciğerin önemi:

Karaciğer glikoz ve lipidlerin üretilbildiği, tüketildiği ve depo edildiği önemli bir organdır. Hepatik glikoz metabolizması; kısa dönem enerji deposu için glikojenin formasyonunu ve şeker olmayan karbon substratlarından glikoz yapımını içermektedir. Yağ asitlerinin oksidasyonu, de novo yağ asitlerinin sentezi, kolesterol ve safra tuzlarının sentezi, buna ek olarak; lipoproteinlerin bir arada toplanması lipid metabolizmasının gerekli işlemleridir. Bu metabolik yollar glikoz ve lipid homeostazisinin korunması ve devam ettirilmesi için koordineli bir şekilde regüle edilmesi gerekmektedir (86,87).

Karaciğer; anabolik insülin hormonu ve onun katabolik olarak zıttı olan glukagon için, önemli bir hedeftir. İnsülin damarlarda artan glikoz konsantrasyonuna karşı, pankreatik β -hücrelerinden serbest bırakılır. Zayıflatılmış insülin sensitivitesi ve insülin fonksiyonlarındaki bozukluk karaciğerde T2DM'nin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Pankreatik α -hücreleri, azalan glikoz miktarına karşı glukagon sentezlemektedir. Glukagon genel olarak, karaciğer ve adipoz dokularında etkili olmaktadır. Glukagon glikojenin yapıtaşlarına dönüşümünde rol oynamakta ve yağ asitlerinin hareketinde önemli rol oynamaktadır. Daha da önemlisi glikogenezi uyararak laktat, gliserol ve glukogenik amino asitlerinden glikoz oluşumunu sağlamaktadır (88).

IRS1 ve IRS2 hepatic insülin sinyalinin regülasyonunda ve glikogenezinde, glikojen sentezinde ve lipid metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunda önemli rol oynamaktadır. IRS proteinlerinin fonksiyonları; bu proteinlerin ekspresyon seviyelerine

ve post translasyonel modifikasyonlarına göre düzenlenir. IRS proteinlerinin fonksiyonlarının bozulması öncelikli olarak postparandiyal hiperglisemiye, daha sonra fazla miktarda hepatik glikoz üretimine ve regülasyonu bozuk lipid sentezine yol açarak, insülinin rezistansının oluşmasına neden olmaktadır (89). T2DM gelişimine bu şekilde katkıda bulunmaktadır. IRS2 geni baskılanmış farelerde hızlı bir şekilde T2DM oluşumuna neden olduğu, adipoz dokuda yağlanmanın artması ile birlikte karaciğer hücrelerinde ve kas dokularında insülin rezistansının olduğu gözlenmiştir(90).

2.6.4. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) insülin rezistansına etkisi :

Reaktif oksijen türleri(ROS), insülin rezistansını regüle edebilir (91). Yapılan son deneylerde; adipositlerin TNF α ya da dexametazon ile muamelesinde, ROS seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Bunun sonucunda, azalan insülin etkisi görülmüştür. Antioksidan molekülleri ya da ROS enzimlerini kodlayan transgenlerin TNF α ya da deksaamethazon ile birlikte muamele edilmiş adipositlerde, insülin rezistansını iyileştirdiği gözlenmiştir (92). Buna ek olarak, farelerde yapılan deneylerde antioksidan moleküllerin insülin sensitivitesini ve glikoz homeostazisini geliştirdiği gözlenmiştir. Son zamanlarda diyabet hastalarından alınan örneklerle yapılan mikroarray çalışmalarında mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda normale göre bir azalma olduğu görülmüştür (93).

Tip 2 diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda mitokondriyal yağ asitlerinin oksidasyonlarında kusur olduğu, iskelet kaslarındaki mitokondri sayısında azalma olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca T2DM hastaları ve sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda; insülin rezistansı olan bireylerde %38 daha az mitokondri yoğunluğu görülmüştür(94). Mitokondrideki yağ asitleri oksidasyonunun azalmasının nedeni olarak; mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma, mitokondri sayısındaki azalış ya da hücre içi yağ açıl CoA ve Diaçilgliserol seviyesindeki yükselmeler gösterilebilir. Bu moleküller protein kinaz C'yi aktive eder, daha sonra sırayla serin kinazı aktive eder. Bu da IRS1'in serin fosforilasyonunun artışına neden olur. Serin fosforilasyonu; IRS1'in tirozin fosforilasyonunu engeller, downstreamdeki sinyali inhibe eder. Ayrıca serin fosforilasyonu; GLUT4 transportlarının plazma membranına dahil edilmesini engeller ve iskelet kaslarında insülin aracı glikoz alımını inhibe eder(95).

2.6.5. Obezite ve Fiziksel olarak hareketsizlik:

Günümüzde Amerika'da yetişkinlerin sadece üçte biri sadece normal ağırlıktadır. Dünya çapında da aynı eğilim görülmektedir. Tip 2 diyabet hastalarının %80'ninin aynı zamanda obez olduğu görülmüştür. Şu an en çok kabul edilen görüşlerden biri de, obezitenin ve fiziksel olarak hareketsizliğin tip 2 diyabetin gelişmesinde önemli risk faktörü olarak kabul görmesidir (96).

Obez hastalarda, yağ asitlerinin iskelet kasları tarafından alınmasındaki dengesizlikler ve yağ asitlerinin oksidasyonundaki kusurlar; fazla miktardaki triaçilgliserolün, yağ asitleri ara ürünlerinin (uzun zincirli açil-COA ve seramidler) iskelet kaslarının sarkoplazmasında toplanmasına neden olmaktadır. Belfort ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yayınlanan makalede, dolaşım sisteminde bulunan yüksek miktardaki yağ asitlerinin; insülin sinyalinin azalmasına ve glukozun dağılım hızının azalmasına neden olduğunu açıklamışlardır(96).

İnsülin resistansı gösteren hayvan modellerinde iskelet kaslarındaki diaçilgliserol miktarındaki artış, protein kinaz C'nin spesifik izoformlarını aktive etmektedir. Bu da insülin sinyalinin IRS1 serin fosforilasyonu boyunca inhibisyonuna neden olmaktadır (97).

Günlük fiziksel aktivitenin T2DM riskini düşürdüğü birçok çalışma ile gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda fiziksel aktivitenin ve diyetdeki değişimlerin T2DM vakalarının sayısını azalttığı görülmüştür. Son yapılan çalışmalarda, mitokondrinin oksidatif kapasitesindeki artma ile insülin tarafından indüklenen glikoz alımının artması arasında doğru bir orantı görülmüştür(98).

2.7. Tip 2 diyabet hastalığında genetik analizler:

Aileden gelen genetik faktörler de, T2DM hastalığının klinik olarak değerlendirilmesi için kullanılmıştır. T2DM'ün hastalık riskinin genel bir populasyon içinde % 7 olarak görülürken, anne ya da babasından birinin bu hastalığı taşıyanlarda %40 oranında görülmüştür. Hem annesinde hem babasında bu hastalığı taşıyanların hastalığa yakalanma riskinin % 70 olduğu görülmüştür. Birinci derecedeki akrabalarında T2DM hastalığı bulunanların; gelecekte bu hastalığa yakalanma riskinin,

birinci derecedeki akrabalarında bu hastalığı taşımayanlara göre, iki kat olduğu görülmüştür (99).

Tip 2 diyabet hastalığının ortaya çıkmasında birçok genin katkısı bulunmaktadır. 2011 yılına kadar 36 tane genin tip 2 diyabetin gelişmesinde katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (100). Fakat bu genler, hastalığın genetik komponentlerinin sadece %10'unu oluşturmaktadır. Tanımlanmayan ve de ilişkili olduğu düşünülen birçok gen bulunmaktadır. Bazı nadir durumlarda diyabet tek bir gendeki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Bu diyabetin monogenik formu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar arasında; *MODY*(maturity onset diabetes of the young), "Donohue" sendromu ve "Mendenhall" Sendromunu içermektedir. Poligenik diyabetlerde ise birden fazla gen tip 2 diyabetin gelişmesinde katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*,*NOTCH2*, *WFS1*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *JAZF1* ve *HHEX* genleri bulunmaktadır (101,102).

Monogenik Diyabet:

Tip 2 diyabetin lokuslardaki genlerle olan ilişkisi, aileleler üzerinde yapılan haritalama ile tanımlanmaya çalışılmıştır. Bunun için otozomal ve *MODY* diyabet formu olan ailelerde yapılan ilk haritalama çalışmalarının sonucunda; pankreatik β - hücrelerinin transkripsiyon faktörleri üzerinde ve birbirine yakın 6 tane geni tanımlamışlardır. Bunlar; (*hepatocyte nuclear factor HNF1 α* , *4 α* , *1B*, *insülin promotör faktör*,*MODY* ve *NEUROD*) ve ayrıca glikoz tarafından uyarılan insülin sekresyonu içeren sinyal yolağı ilk olarak tanımlanmıştır. Bu 6 lokustan 3 tanesi; *HNF1 α* , *GCK*, ve *HNF41* ailelerde klinik genetik taramalar için yeterli olmuştur. *MODY* genlerinin herbirinin etkilerini belirlemek için tip 2 diyabet hastalarında yapılan taramalar, başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Daha sonra *HNF1B* ve *HNF4 α* genlerinin kodlanmayan kısımlarının da T2DM'a katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca diğer Mendenhall ve (early onset Mendelian) formunun oldukça farklı bir patern gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle hastalığın kompleks formunun açıklanmasında, monogenik diyabet formu kısıtlı bir görüş ortaya koymuştur (103,104).

MODY (maturity Onset Diabetes of Young): *MODY* ilk defa 1964 yılında Bell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. *MODY*'nin erken yaşlarda ve otozomal dominant

olarak kalıtıldığı rapor edilmiştir. Yapılan taramalarda dominant kalıtım gösteren birçok aile belirlemiştir fakat Fransız popülasyonunda yapılan taramalarda, ailesel diyabet vakalarının sadece %10-15'lik bir kısmının MODY ile uyumlu bulunmuştur (9,10).

2.8. Tüm Genom Assosiyasyon Çalışmaları:

2007 öncesine kadar bazı aday genler üzerinde yapılan çalışmada, sıklıkla tekrar eden 3 tane gen bulunmuştur. Bunlar; (thiazolidinedione)'nin hedefi olan *PPARG* geninde yer alan (nonsynonymous) SNP'ler, sülfonilürenin hedefi olan *KCNJ11*, 3'üncü intronik bölgede bulunan ve kodlanmayan SNP'lerin olduğu *TCF7L2* genidir. 2007 – 2008 yılları arasında tüm genom çalışmaları (GWA) ile en az 14 tane daha aday gen bulunmuştur(105). Bunlar arasında sadece *SLC30A8* genindeki SNP'ler kodlanan bölgelerde yer alırken, diğerleri kodlanmayan bölgelerde yer almaktadır. Bu aday genler arasında diyabete katkısı bakımından en büyük etkinin *TCF7L2* geninde olduğu rapor edilmiştir. 20 tane genin T2DM ve açlık plazma glikozu ile ilişkilendirilirken, 12 tane aday genin insülin sekresyonunu değiştirdiği ya da β -hücre transkripsiyon faktörlerini değiştirdiği rapor edilmiştir. Ayrıca birkaç tane genin, hücre siklusunu ve β -hücre kütlesini değiştirirken, birçok GWA genlerinin sıklıkla adipoz, ve kas hücrelerinde eksprese edildiği belirtilmiştir. Bu nedenle bu genlerin başka fonksiyonlarının olduğu rapor edilmektedir. Bunlardan en ilgi çeken gen ise enerji metabolizmasını değiştiren *FTO* genidir. Obezite ile ilişkisi olan *FTO* geninin aynı zamanda T2DM ile de ilişkisi olduğu belirtilirken, diğer obezite ile ilişkisi olan genlerin T2DM ile bir ilişkisi olmadığı belirtilmiştir(106).

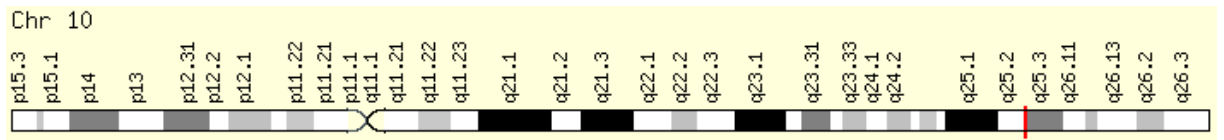
Bugün genlerin insülin üzerinde etkisini açıklamak oldukça karmaşık ve zordur. GWA varyantları arasında sadece *KCNQ1* geninin Avrupa'daki popülasyonlarda önemli bir risk faktörü olmazken, Asya popülasyonunda ise önemli bir risk faktörüdür. GWA aday genleri arasında *TCF7L2*, *CDKAL1*, *SLC30A8*, *IGF2BP2*, *HHEX*, and *CDKN2A/2B* genlerindeki varyantlar Asya'daki popülasyonlarda sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir (107).

Tüm genom boyunca yapılan bir diğer çalışmada; 20 tane genetik varyasyonun Tip 2 Diyabet ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Birçok lokusun insülin resistansına ya da obeziteye karşı bir cevap olarak, insülin üretimini arttırmak için β -hücrelerinin

kapasitesini regüle ettiği rapor edilmiştir. Bu regülasyonla ilişkili 8 tane gen bulunmuştur. Bu genleri sıralayacak olursak; *TCF7L2*, *KCNJ11*, *HHEX*, *SLC30A8*, *CDKALI*, *CDKN2A/2B*, *IGF2BP2* ve *KCNQ*'dur. *PPAR-gamma* genindeki varyasyonların insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu belirtilirken, *CAPN10* genindeki varyasyonlar glikoz transportu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. *PPAR-gamma*(peroxisome proliferator- activated reseptor) varyantlarının insülinin sekresyonunda rol aldığı belirtilirken, *KCNJ11* genindeki varyantların insülin sekresyonunda etkisi görülmüştür. Bunun yanında *MC4R* genindeki varyasyonlar obezite ile ilişkili bulunmuştur (108,109).

2.9. *TCF7L2* Geninin T2DM olan ilişkisi ve hücredeki diğer fonksiyonları:

TCF7L2 (Transkripsiyon Faktörü 7-like 2) hücre içinde transkripsiyon faktörü olarak görev almaktadır. *TCF7L2* birkaç genin transkripsiyonunu etkilemektedir ve bu yüzden hücre içinde çeşitli görevleri bulunan bir proteindir. İnsanlarda bu protein *TCF7L2* genleri tarafından kodlanmaktadır. Olgun bir *TCF7L2* molekülü yaklaşık 68 kDa moleküler ağırlığında bir proteindir. Yapılan çalışmalarda *TCF7L2* geni kandaki, bozulmuş glikoz homeostazisi ile ilişkilendirilmiştir *TCF7L2* geni 10 nolu kromozomun q bandında 25.3 pozisyonunda yer almaktadır (110,111).



Şekil 4. *TCF7L2* geninin lokalizasyonu(111)

TCF7L2 mobilitesi yüksek transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır (HMG-box). *TCF7L2* transkripsiyon faktörü Wnt sinyal yolağının önemli bileşenlerinden biridir. Wnt sinyal yolağının uyarılması ile β -kateninin BCL9 ile birleşimini sağlamaktadır. Bu da çekirdek içine translokasyonu sağlayıp, *TCF7L2* ile birleşimini sağlamaktadır (112). Bunun sonucunda Wnt hedef genlerinin aktivasyonunu sağlamaktadır. Endokrin hücrelerinde de spesifik olarak proglukagon sentezini baskılamaktadır ve beta

hücrelerinin hücrelerinin fonksiyonlarının bozulması ve insülin sekresyonunun azalması ile ilişkilidir (113). Bu sinyal yolağındaki mutasyonlar çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Bunların başında da meme ve prostat kanseri, glioblastoma, tip 2 diyabet gelmektedir (114).

TCF7L2 geni *MYC* geninin promotörüne bağlanarak bu genin ekspresyonunu düzenlemektedir. *MYC(c-myc)* geni ise birçok transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır ve tüm genlerin % 15'ini regule etmektedir. *MYC* multifonksiyonel bir gen olup, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve hücre siklusunun progresyonunda, hücrenel transformasyonda önemli rol oynamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar, translokasyonlar ve fazla ekspresyonlar birçok meme ve prostat kanseri türüyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle *Myc t(8;14)* translokasyonu Burkitt lenfomanın gelişiminde kritik öneme sahiptir. *TCF7L2* geni de bu genin ekspresyonunu düzenlediği için, birçok kanser türünde kritik öneme sahiptir (115).

TCF7L2 geni, *Myc* geninin ekspresyonunu ortamdaki katenin (kaderin assosiye protein) beta 1 (*CTNNB1*) proteininin varlığına göre düzenlemektedir. Eğer ortamda *CTNNB1* proteini varsa, aktivatör olarak hareket etmektedir. Eğer ortamda *CTNNB1* proteini yoksa *TCF7L2* transkripsiyon faktörü, represör olarak hareket etmektedir. *CTNNB1* proteininin varlığında *Tcf* motiflerinin birkaç kopyasının transkripsiyonunu aktive etmektedir. *TCF7L2/TCF4* ve *CTNNB1* tarafından aracı edilen transaktivasyonu *TLE1*, *TLE2*, *TLE3* ve *TLE4* baskılamaktadır. Buradaki dominant negatif mutantların ekspresyonları hücre siklusunun G1 fazında baskılanmasına sebep olmaktadır. Tutuklanması da küçük incebağırsak hücrelerindeki epitelial kök hücre kompartmanların devamını bozmaktadır(111).

Tip 2 diyabetle bağlantılı olan lokuslar kadınlarda, yaygın olarak görülen polikistik over sendromu (poli cytic ovary- PCOs) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu lokuslardan biri de *TCF7L2* geninin yer aldığı lokustur. Polikistik over sendromu düzenli yumurtlamanın olmaması ile ilgili bir endokrin hastalığıdır. Polikistik over sendromu tip 2 diyabetle benzer özellikler göstermektedir. T2DM ile ilişkili olan ve patogenezine katkıda bulunan lokuslardan; *FTO* (yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili), *MCR4* (Melakokortin-4), *CAPN10* (Calpain-10), *PPARG*, *INSR* (insülin reseptör) ve

TCF7L2 ‘nin ayrıca polikistik over sendromunu patogeneze katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (116).

TCF7L2 geninin promoter bölgesindeki genetik varyantlarıyla yapılan çalışmalarda intestinal “*Crohn*” hastalığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Crohn hastalığı inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak isimlendirilmektedir. Crohn hastalığı bağırsakların iç yüzeyini kaplayan mukoza tabakasında iltihaplanma ya da ülserler (yaralar) ile karakterize olan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Sık olarak ince bağırsağın son bölümü ve kalın bağırsakta hastalığa neden olmaktadır. Bu hastalığın moleküler patogeneze bakıldığında Paneth hücrelerindeki antimikrobiyal α -defensin(HD-6 ve HD-6) ekspresyonunun azalması ile karakterizedir. Paneth hücreleri Wnt sinyal yolağının önemli bir transkripsiyon faktörü olan *TCF7L2* geni direk olarak HD-5 ve HD-6 ekspresyonunu regüle ederek Paneth hücrelerinin farklılaşmasını düzenlemektedir. *TCF7L2* geninin ekspresyon seviyesindeki azalma Paneth hücrelerinde daha az α -defensin ekspresyonuna neden olmakta, bu da Crohn hastalığını tetiklemektedir (117).

TCF7L2 geninin diyabetten bağımsız olarak kanser ile ilişkisinin olabileceği düşünülmüştür. Çünkü *TCF7L2* geni Wnt/ β -katenin sinyal yolağında yer almaktadır. *TCF7L2*’nin β -katenin ile oluşturduğu nükleer kompleks; hücre proliferasyonunda, apoptozdan kaçışta, doku invazyonunda ve metastazda yer alan genlere bağlanmakta ve ekspresyonunu regüle etmektedir. Yapılan bir çalışmada *TCF7L2* geninde yer alan çerçeve kayması mutasyonlar (frameshift) kolorektal kanser ile ilişkisi olduğu rapor edilmiştir(114,118).

TCF7L2 geni insülinin olgunlaşmasından sorumlu genleri regüle etmektedir. Daha Önceleri *TCF7L2* geninin konvertaz 1 ve 2’nin promotörünü regüle ettiği belirtilmiştir. Bu nedenle proinsülin işlenmesinde etkin rol oynadığı rapor edilmiştir. Fakat Gabriela ve ark.’larının fareler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, *TCF7L2* genini manipule ettiklerinde her iki genin de ekspresyon seviyelerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Dolayısıyla *TCF7L2* geninin bu iki geni regüle etmediğini rapor etmişlerdir. Yine aynı deneyde, *TCF7L2* geninin ekspresyonunu arttırdıklarında *slc30a8* geninin de ekspresyonunun arttığını gözlemlemişlerdir. *TCF7L2* genini susturdıklarında ise *slc30a8* mRNA seviyesinde bir azalma olduğu görülmüştür. Yine

bu geni susturdıklarında proinsülinde sorumlu genlerin ekspresyonunda bir azalma olmasına rağmen, granül sayısında ve insülinin işlenmesinde bir farklılık gözlenmemiştir. *TCF7L2* geninin susturulmasının insülin sekresyonu üzerindeki akut etkisinin insülin üretimindeki değişimin sonucu olmadığı rapor edilmiştir (119).

TCF7L2 genini ortadan kaldırdıklarında, beta hücre proliferasyonlarının markırları olan *pin1* ve *ki67* ekspresyonlarının azaldığı görülmüştür. Beta hücrelerine elektron mikroskopu ile bakıldığında; herhangi bir fenotipik olarak bir değişim, mitokondriyal bir harabiyet, nukleus kondensasyonu ya da endoplazmik retikulumda herhangi bir stres gözlenmemiştir(120).

TCF7L2 geni kısa süreliğine azaltıldığında, *TCF7L2* geninin beta hücrelerinde glikoz uyarıcı insülin sekresyonunda azalma olduğu görülmüştür. Bu değişikliklerin glikoz transport-2 ve glikokinaz genlerinin ekspresyonu ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir. Glikoza bağlı uyarımlar, sitozolik serbest Ca^{+2} miktarını arttırmaktadır. *TCFL2* geni ortadan kaldırıldığında, hücre sel adenin nükleotid konsantrasyonunun az da olsa arttığı gözlenmiştir. Fakat beta hücrelerinde kalsiyum subünitelerinde, sodyum/kalsiyum iyonlarının değişimlerinde, *PMCA* ve kalsiyumu algılayan *synaptotagmin*lerde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (119).

Gabriela ve ark.'larının yaptığı aynı deneyde *TCF7L2* geninin ortadan kaldırmak için kullandıkları siRNA sonucunda *syntaksin 1A* seviyesinde bir artış gözlenirken, *Munc18-1* mRNA ve protein seviyesinde bir düşüş gözlemlenmiştir. *TCF7L2* genini ekspresyonunu 4 kat arttırdıklarında ise *Munc18-1* ve *Rab3a* mRNA seviyesinde bir artış gözlenirken, *syntaksin 1A* ekspresyonunda bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuçla *syntaksin*in *TCF7L2* geninin önemli bir efektörü olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca *TCF7L2* geninin transkripsiyonel represör olarak da hareket ettiği rapor edilmiştir(119).

TCFL2 genindeki polimorfizmler, özellikle tip 2 diyabette yüksek risk taşımaktadır. *TCF7L2* geni tip 2 diyabette etkisini adipogenez, miyogenez ve pankreatik adacıklarının gelişiminde rol alarak göstermektedir. Ayrıca beta hücreleri ve insülin salgılanmasından sorumlu granüllerin fonksiyonları üzerinde etkisi bulunmaktadır(121). Bu gen insülin granüllerinin ekzositozunda yer alan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu

regüle etmektedir. *TCF7L2* geni, ayrıca proglukagon genlerinin transkripsiyonel olarak regüle edilmesinde ve glukagon benzeri peptidler; GLP-1 ve GLP-2 üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bu peptidler postparandiyel insülin salgılanmasında önemli rolü bulunmaktadır (122).

TCF7L2 gen polimorfizmlerini taşıyan bireylerde; proinsülin işlenmesinde bir azalma, glikoz metabolizmasında bir bozukluk, gastrik inhibitör miktarında artma gibi birtakım bulgular görülmüştür(123). Bu bulgularla *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin pankreatik beta hücre adacıkları üzerinde insülin salgılanmasında ve glikoz üretiminde bir bozulmaya neden olarak etkisini göstermektedir. *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin hangi mekanizmayla tip II diyabet hastalığına sebep olabileceği hala açıklık getirilmiş değildir. Fakat mevcut bilgiler bu gendeki polimorfizmlerin zayıflatılmış glikoz toleransından tip II diyabete geçişte önemli rol oynadığını göstermektedir(124) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tip 2 diyabet hastalarında *TCF7L2* (rs12255372) ve (rs7903146) gen polimorfizmlerinin araştırıldığı bu çalışmada, 100 hasta ve 100 kontrol gruplarının oluşturulması işlemi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlanmadan Önce Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Deneylein yapılması ve moleküler biyolojik analizler GEN Plaza Biyoteknoloji Merkezi'nin desteği ile tamamlanmıştır.

DNA izolasyonu için 6-7 ml'lik venöz kan hasta ve kontrol bireylerden alınarak %2'lik EDTA içeren (etilendimetiltetraasetik asit) 15 ml'lik santrifüj tüplerine konulmuştur. Saf DNA elde etmek için "High Pure Template Preparation Kit (Roche, İsviçre)" kullanılmıştır. İzole edilen DNA'lardan *TCF7L2* polimorfizmine ait gen bölgesinin çoğaltılması, genotiplendirilmesi ve analizleri "Bioneer Marka ExiCycler96 Model Real Time PCR" cihazı ve ExiData V3.54.8 yazılımı (Bioneer) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Alınan veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

- Otoklav (Nüve OT 4060 V)
- Mikropipet Seti (Eppendorf)
- Santrifüj (Nüve NF-800)
- Etüv (Nüve EN-500)
- ExiCycler Model Real Time PCR Cihazı (Bioneer Kat No: A-2060, Exi-05C-1201027)
- (Dynex Technologies, Virginia, USA)
- Buzdolabı (Arçelik-8188 NF)
- Filtreli Pipet ucu (AXYGEN, Kat No: AXT-300)

- Ependorf tüpler (AXYGEN, Kat No: AXMCT-150-C)
- Derin Dondurucu (Arçelik-2031D)
- Otomatik Pipet Seti (Arise, Kat No: A-Pette)
- Vorteks (VELP)

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar ve Solusyonlar

- Steril distile Su (Sigma W-3500)
- qPCR Master Mix (Bioneer, içerdikleri: Taq DNA Polimeraz, 10X reaction buffer, Dye (Xylene Cyanole), Stabilizer (sorbitol), Tween 20, dNTP)
- AccuPower GreenStar qPCR PreMix (Kat No: K-6210, Bioneer)
- DNA İzolasyon Kiti (Roche)
- Primer/Probe (Bioneer Kat No: S-1001)
- EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) (Sigma E-5134)

3.1.3. DNA İzolasyonu

Genomik DNA'nın moleküler analizi için yapılması gereken ilk işlem DNA izolasyonudur. DNA izolasyonları ile ilgili insan genomik DNA'sının pürifikasyonu için çeşitli protokoller mevcuttur. *TCF7L2* gen bölgesine ait (rs12255372) ve (7903146) SNP'leri için DNA örnekleri kit yöntemi ile izole edilmiştir.

DNA'nın saf eldesi için 3 aşama bulunmaktadır:

1. İlk olarak hücre duvarının parçalanıp genomik DNA'nın eldesi
2. DNA protein kompleksinin denatürasyon ile ayrılması
3. Enzimatik ya da kimyasal yöntemlerle DNA'nın protein, RNA ve diğer makromoleküllerden ayrılması.

3.1.4. Hücre Duvarının Parçalanması

Genomik DNA'ya ulaşmak için hücre duvarının öncelikle olarak parçalanması gerekmektedir. Bu parçalanma işlemi fiziksel ya da kimyasal yollarla yapılabilir. Fiziksel yöntemlerde ısıtılan hücreler kimyasal maddelere maruz bırakılarak hücre duvarının parçalanması sağlanabilir. Proteinleri DNA'dan ayrılmasını sağlayan ise bu kimyasal karışım içindeki tuzlardır. Bu tuzlar hücre duvarından geçerek proteinleri DNA'dan ayırır. Hücre içeriğinin serbest kalmasını ise deterjanlar sağlamaktadır. Deterjanlar hücre duvarının geçirgenliğini arttırmaktadır. DNA'nın stabil halde kalabilmesi için EDTA magnezyumu tutarak DNaz aktivitesini engeller. Protein parçalayıcı enzimler ile hücre içeriğindeki proteinler parçalanır. Hücre içeriğindeki RNA'lar ise RNaz enzimi tarafından ortamdan uzaklaştırılır.

3.1.5. DNA'nın Denatürasyonu

DNA'nın denatürasyonu, DNA'nın diğer protein komplekslerinden ayrılması ve diğer moleküllerden çözülmesidir. Genellikle denatürasyon işleminde fenol ekstraksiyonu kullanılır. Fenol ekstraksiyonu ile DNA fragmanları ve proteinlerin birbirinden ayrılıp uzaklaşmaları sağlanır. Fiziksel çözülmede ise özel solüsyonlar ile DNA'nın tüpler içindeki matriks tabakasına tutunması sağlanır. DNA haricindeki moleküller matriks tabakasına tutunamadığı için ortamdan uzaklaştırılır. Spin kolonlar belirli solüsyonlarla DNA harici maddelerin tamamen uzaklaşması için "yıkama" denilen işlemde geçirilir. Son aşamada ise DNA ile matriksi birbirinden ayrılmasını sağlayan solüsyonların kullanıldığı "Elüsyon" aşaması vardır ve bu aşama ile birlikte DNA saf olarak elde edilmektedir.

3.1.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı tarafından tip 2 diyabet tanısı almış, 18-65 yaş aralığındaki 100 Hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Kontrol ve hasta grubu; sayı ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu olacak şekilde oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubundaki

bireylerden çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair etik kurulda belirtilen yönergelere uygun bir biçimde hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formunu doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden her bireyin onayı alındıktan sonra, 6-7 ml periferik kan alınarak 1 ml, % 2'lik EDTA içeren santrifüj tüplerine konulmuştur.

3.1.7. DNA İzolasyonunda İzlenen Yol

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden 6-7 ml periferik kan alınmıştır. Her birey için özel protokol numarası kaydedilen ve içerisinde 1 ml EDTA bulunan 15 ml'lik plastik tüplerde -20 °C'de saklanmıştır. 1.5 ml'lik steril santrifüj tüplerine her bireye ait 200µl periferik kan alınarak aşağıdaki yöntem uygulanmıştır:

- Steril santrifüj tüpü içerisine pipetlenen 200µl periferik kan üzerine 400µl Lysis Solüsyonu ve 20µl Proteinaz K Solüsyonu eklendi, dikkatlice vortekslenerek karışması sağlandı.
- Örnekler su banyosunda 56 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyonu tamamlanan örneklerin üzerine 200µl % 96'lık etanol eklenmiş ve vortekslenerek karıştırıldı.
- Hazırlanan karışım 2ml'lik toplama tüpüne yerleştirilerek kolona aktarılmış ve 6000rpm'de 1dk santrifüj edildi, toplama tüpü atılarak kolon yeni toplama tüpüne yerleştirildi.
- Kolon üzerine 500µl Wash Buffer I pipetlenmiş ve 8000rpm'de 1dk santrifüj edilmiş, toplama tüpündeki sıvı boşaltılarak kolon tekrar yerleştirildi.
- Kolon üzerine 500µl Wash Buffer II pipetlenmiş ve maksimum hızda (>12000rpm) 3dk santrifüj edildi, toplama tüpü atılarak kolon 1,5ml'lik steril saklama tüpüne yerleştirildi.
- Kolon üzerine 200µl Elution Buffer pipetlenmiş 2dk oda ısısında bekletildikten sonra 8000rpm'de 1dk santrifüj edildi.
- Kolon atıldı ve elde edilen DNA +4 °C'de saklandı.

3.2. TCF7L2 Geninde rs12255372 Gen Polimorfizmi (G/T) ile rs7903146 (C/T) Gen Polimorfizminin Belirlenmesi

3.2.1. TCF7L2 geninin rs12255372 SNP bölgesi ile rs7903146 SNP bölgesinin özgül primerlerle amplifikasyonu

TCF7L2 genine ait rs12255372 polimorfizmi ve rs7903146 polimorfizmi “Bioneer” tarafından üretilen, Q-PCR Premix sistemine göre “Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu” (Real Time Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle belirlendi.

Çizelge 3.1: TCF7L2 genine ait primerler (rs12255372)

Primerler	Sekansları	Uzunluk
TCF7L2 (G/T) rs12255372		
Forward Primer:	5'- CCAGGAATATCCAGGCAAGGAT -3'	22
Reverse Primer:	5'- GGCATTCAAATGGAGGCTGA -3'	20
TCF7L2 (C/T) rs7903146		
Forward Primer:	5'- AGAGCTAAGCACTTTTTAGGT -3'	21
Reverse Primer:	5'- GATGAAATGTAGCAGTGAAGT -3'	21

3.2.2. SNP Özellikleri

Çizelge.3.2 *TCF7L2* genine ait rs12255372

GEN-SNP rs	rs12255372 [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	G/T
Çoğaltılan Sekans	TGCCCAGGAATATCCAGGCAAGAAT[G/T]ACCATATTCTGATAATTACTCAGGC FAM/TAMRA

Çizelge.3.3 *TCF7L2* genine ait rs7903146

GEN-SNP rs	rs7903146 [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	C/T
Çoğaltılan Sekans	TAGAGAGCTAAGCACTTTTATAGATA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG FAM/TAMRA

3.2.2.1. Real Time-PCR reaksiyon ortamının hazırlanması

Polimorfizmlerin belirlenmesi için önce 96 kuyucuklu saydam polipropilen tabağın kuyucuklarına(plate) Real Time PCR reaksiyon miksi dağıtıldı. Hazırlanan karışımın içinde kontaminasyon olup olmadığını belirlemek için her bir reaksiyon tabağında örnek DNA içermeyen negatif kontrol kuyucuğu kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı kuyucuklara dağıtıldıktan sonra Real Time PCR Filmi ile kuyucukların üzeri kapatılmıştır. Isı bloğuna yerleştirilen plate daha önceden hazırlanan yürütme metodu şablon dosyası açılarak reaksiyon başlatılmıştır. Yaklaşık iki buçuk saat süren deneyin ardından genotip tayini yapılmıştır. Her bir polimorfizm için şablon dosyada kayıtlı aşağıdaki Real Time PCR şartları kullanılmıştır:

- 43,0 µl, PCR Grade Water
- 5,0 µl Örnek DNA'sı (Yaklaşık 50 ng/uL)

- 1,0 µl, Primer/Prob Seti (10 pmol/uL)
- µl, qPCR PreMix (İçeriği: Taq DNA Polimeraz, 10X reaction buffer, Dye (Xylene Cyanole), Stabilizer (sorbitol), Tween 20, dNTP)

Çizelge 3.4: Real Time PCR şartları, kullanılan malzemeler ve miktarları

Q-PCR Reaksiyon Karışımı		Reaksiyon Hacmi
Örnek	Negatif Kontrol	5 µl
	Örnek DNA	5 µl
Forward Primer		1 µl
Revers Primer		1 µl
PCR Grade Su		43 µl
Toplam		50 µl
Basamak	Sıcaklık	Çalışma Zamanı
Line1: ilk-denatürasyon	95	5 dakika
Line2: denatürasyon	95	5 saniye
Line3: ayrılma ve uzama	60	40 saniye
Scan	Hedef boya/filtre: FAM/TAMRA	

3.3. İstatistiksel Analiz

Tip 2 Diyabetli hastalar ile kontrol grupları; *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin tip 2 diyabet ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla uygulanan istatistiksel testler, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan danışmanlık alınarak yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun örneklem sayısının belirlenmesi için “*Power analizi*” kullanılmıştır. Gruplar arasında yaş bakımından bir farklılık olup olmadığının incelenmesi amacıyla “*Independent Samples t test*” kullanılmıştır. Hastalık ile genotiplerin ve allellerin ilişkileri “*ki-kare*” veya “*Likelihood ratio*” testleri ile incelenmiştir. Genotipler bakımından hasta ve kontrol gruplarının “*Hardy-Weinberg*” dengeleri kontrol edilmiştir. Sürekli değişkenler için

tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verilmiştir. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı ile yapılmış, istatistik analizlerde $p<0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. T2DM Görülme Oranlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaptığımız bu çalışmada T2DM tanısı konmuş hasta grubunu oluşturan bireylerin 59'u erkek olup (% 59), 41'i (% 41) kadındır. Yaş ortalamaları $54,24 \pm 16,52$ 'dir. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin ise 56 'sı erkek (% 56), 44'ü kadın (%44), yaş ortalamaları ise $51,32 \pm 14,82$ 'tür (Çizelge 4.1.1). Yaş değerleri bakımından kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p= 0,189$). Cinsiyet bakımından hasta ve kontrol grupları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p=0,775$)(Çizelge 4.1.2).

	Kontrol	Hasta	p
	ort±st.sapma	ort±st.sapma	
Yaş	51,32±14,82	54,24±16,52	0,189

Çizelge 4.1.1 T2DM hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasına göre dağılımı

		Kontrol	Hasta	p
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	56 (%56,0)	59 (%59,0)	0,775
	Kadın	44 (%44,0)	41 (% 41,0)	

Çizelge 4.1.2 T2DM hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı(n:birey sayısı)

Çizelge 4.2. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (TCF7L2)

	Genotipler	Gözlenen değer	Beklenen değer	P değeri
Kontrol	GG	82 (%82)	74,8	<0,001
	GT	9 (%9)	23,4	
	TT	9 (%9)	1,8	
Hasta	GG	69 (%69)	62,4	<0,001
	GT	20 (%20)	33,2	
	TT	11 (%11)	4,4	

İstatiksel analizler sonucunda, hasta ve kontrol grubunun *TCF7L2* gen polimorfizmi açısından ‘Hardy Weinberg’ dengesinde olmadığı saptanmıştır ($p<0,001$).

4.2. *TCF7L2* (G/T) rs12255372 Gen Polimorfizmine Ait Allel ve Genotip Oranlarının Kontrol Grubu ile Hastalar Arasındaki Dağılımı ve T2DM ile İlişkisi

Tip 2 diyabetli hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait genotip sıklıkları incelendiğinde;

GG genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 82, Tip 2 diyabetli hastalarda % 69 olarak;

GT genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 9, Tip 2 diyabetli hastalarda % 20 olarak

TT genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 9, Tip 2 diyabetli hastalarda % 11 olarak bulunmuştur.

Sonuçlar allel sıklığı bakımından yüzdesel olarak incelendiğinde;

Kontrol grubunda

G aleli %86.5, **T** aleli % 13.5 olarak bulunmuştur.

Tip 2 diyabetli hastalarda

G aleli % 79, **T** aleli % 21 olarak bulunmuştur.($p=0.1041$).

Hasta ve kontrol grubunda genotip olarak interaksiyon olduğu için Chi-square test for trend'den hesaplamalar yapılmıştır.

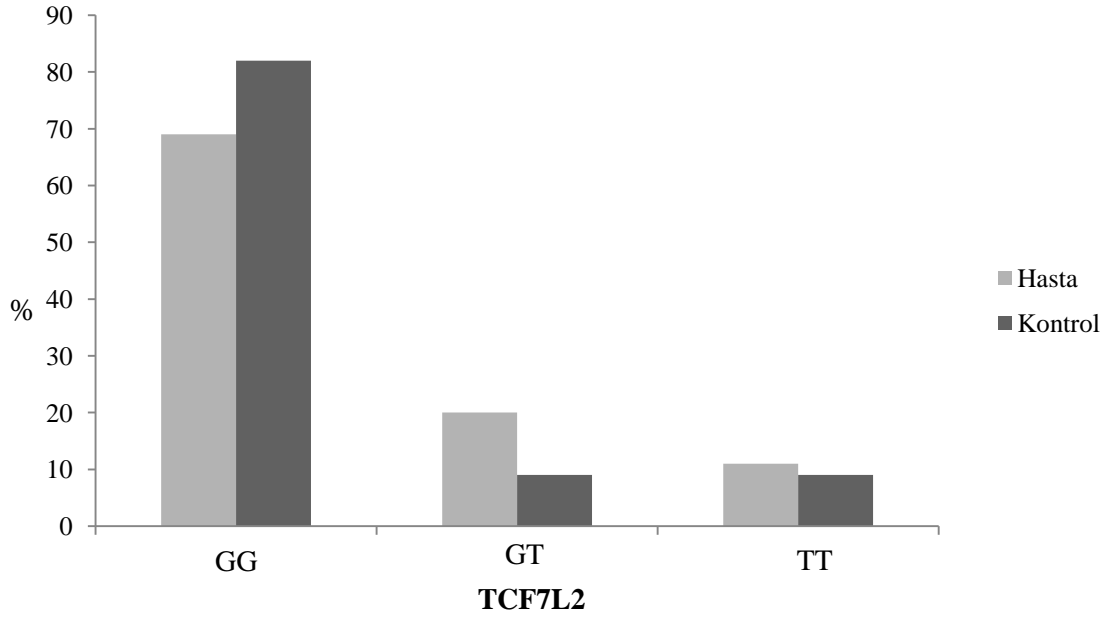
TCF7L2 rs12255372 (G/T) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile Tip 2 diyabet hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0,1041).

Genotip	Kontrol N (%)	Hasta N (%)	P Değeri	OR	Güven Aralığı (%95)	P değeri
GG	82(%82)	69(%69)	0,1041	Referans		
GT	9(%9)	20(%20)		2,641	1,13-6,17	0,0250
TT	9 (%9)	11 (%11)		1,452	0,57-3,71	0,4341
Allel						
G	173 (%86,5)	182 (%79)	0,8137	1,249	0,49-3,16	0,6379
T	27 (%13,5)	42(%21)				

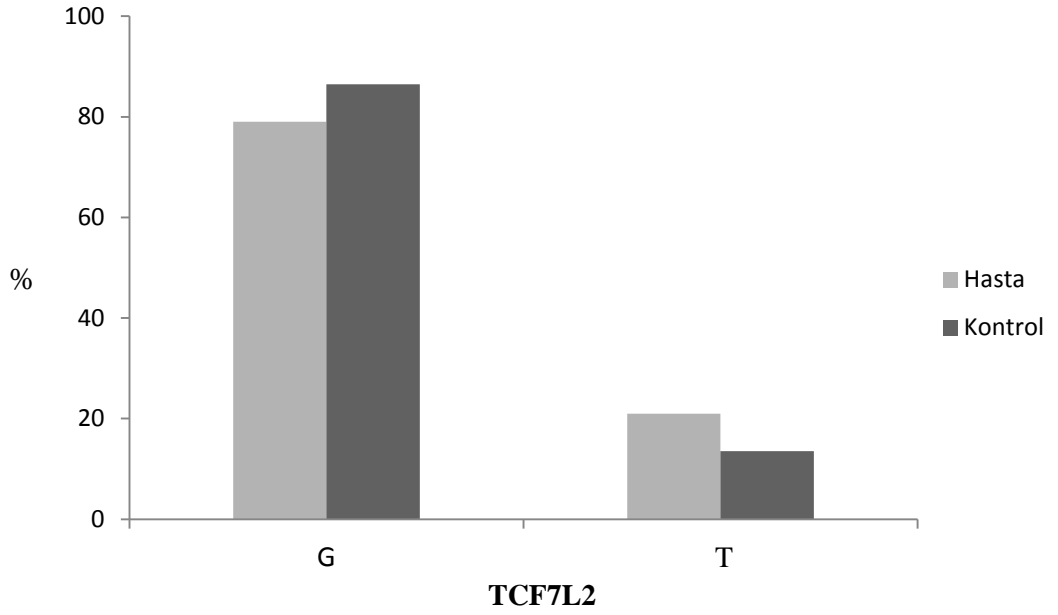
Çizelge 4.3. TC7L2 (rs12255372) Polimorfizminin Genotip ve Alel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı

GT genotipleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,0250; OR ;2,641 (1,13-6,17)). TT genotiplerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=0,4351; OR ; 1,452 (0,57-3,71)).

TCF7L2 için genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. (p=0,1041)



Şekil 4.1. TCF7L2 G/T (rs12255372) Polimorfizmine Ait Genotip Oranlarının Kontrol grubu ile T2DM Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı



Şekil 4.2.4. TCF7L2 G/T (rs12255372) Polimorfizmine Ait G ve T Alleli Oranlarının Kontrol Grubu ile T2DM Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı

Çizelge 4.4. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (TCF7L2)

	Genotipler	Gözlenen değer	Beklenen değer	P değeri
Kontrol	CC	58 (%58)	39,5	<0,001
	CT	10 (%10)	47,9	
	TT	32(%32)	14,5	
Hasta	CC	36 (%36)	22,1	<0,001
	CT	22(%22)	49,8	
	TT	42(%42)	28,1	

İstatiksel analiz sonucunda, hasta ve kontrol grubunun *TCF7L2* gen polimorfizmi açısından ‘Hardy Weinberg’ dengesinde olmadığı saptanmıştır. (p<0,001).

4.3 *TCF7L2* (C/T) rs7903146 Gen Polimorfizmine Ait Allel ve Genotip Oranlarının Kontrol Grubu ile Hastalar Arasındaki Dağılımı ve T2DM ile İlişkisi

Tip 2 diyabetli hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait genotip sıklıkları incelendiğinde;

CC genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 58, Tip 2 diyabetli hastalarda % 36 olarak;

GT genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 10, Tip 2 diyabetli hastalarda % 22 olarak

TT genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 32, Tip 2 diyabetli hastalarda % 42 olarak bulunmuştur.

Sonuçlar allel sıklığı bakımından yüzdesel olarak incelendiğinde;

Kontrol grubunda

C aleli %63, **T** aleli % 37 olarak bulunmuştur.

Tip 2 diyabetli hastalarda

C aleli % 47, **T** aleli % 53 olarak bulunmuştur.(p=0.0172).

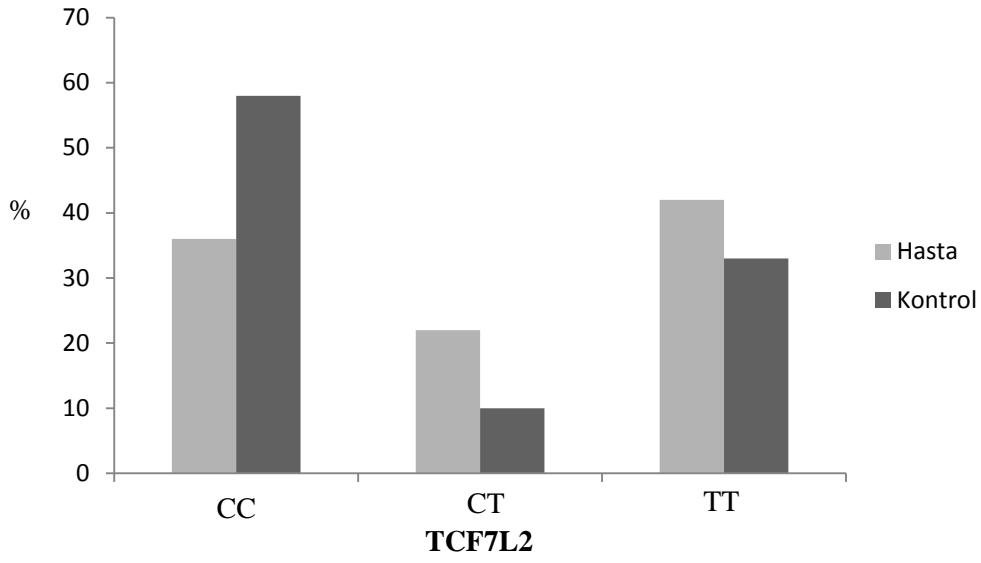
TCF7L2 rs7903146 (C/T) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile tip 2 diyabet hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,0172).

Çizelge 4.5. TCF7L2 (rs7903146) Polimorfizmi Genotip ve Alel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı (N: alel ve genotip sayısı)

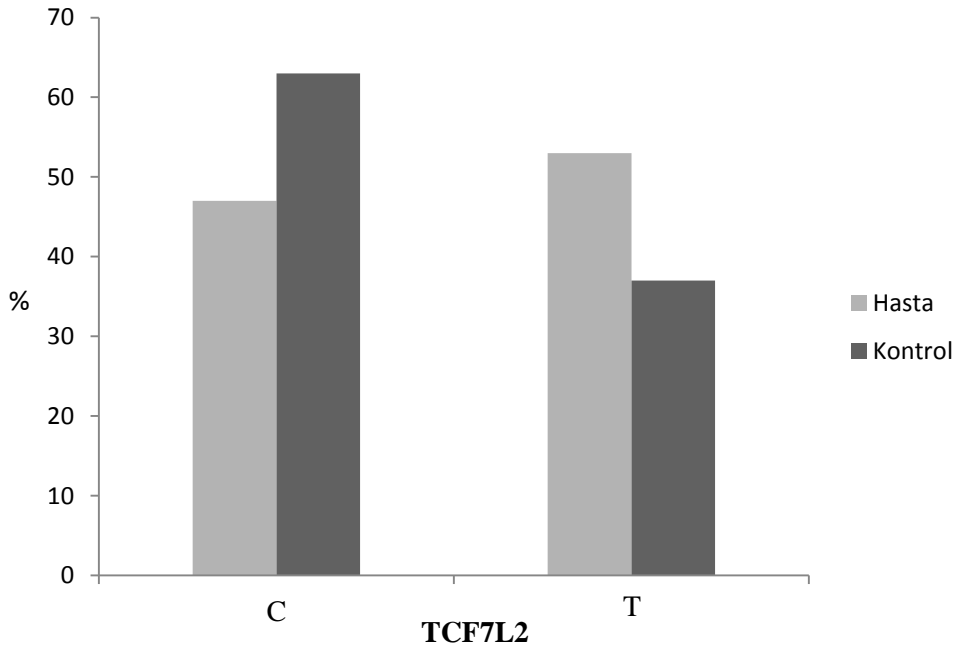
Genotip	Kontrol N (%)	Hasta N (%)	P Değeri	OR	Güven Aralığı (%95)	P değeri
CC	58(%58)	36(%36)	0,0172	Referans		
CT	10(%10)	22(%22)		3,222	1,39-7,42	0,0060
TT	32 (%32)	42 (%42)		2,051	1,11-3,80	0,0226
Allel						
C	126 (%63)	94 (%47)	0,2426	1,470	0,83-2,61	0,1895
T	74(%37)	106(%53)				

Hastalarda CT genotipine sahip olanların oranı % 22 iken , kontrol grubundaki CT genotipine sahip olanların oranı % 10'dir. CT genotipi açısından Tip 2 diyabet olma riskinin 2,051 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (OR=2,051 (1,11 -3,80), p=0,0226). Bu sonuca göre CT genotipe sahip bireylerde Tip 2 diyabet riskinin arttığı belirlenmiştir. Allel dağılımları bakımından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p=0.0172).

Hastalarda TT genotipine sahip olanların oranı, kontrol grubunda TT genotipine sahip olanların oranından 2,051 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (OR=2,051 (1,11 -3,80), p=0,0226). Bu sonuca göre TT genotipe sahip bireylerde Tip 2 diyabet riskinin arttığı belirlenmiştir.



Şekil 4.3. TCF7L2 G/T (rs7903146) Polimorfizmine Ait Genotip Oranlarının Kontrol grubu ile T2DM Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı



Şekil 4.3.2. TCF7L2 G/T (rs7903146) Polimorfizmine Ait C ve T Alleli Oranlarının Kontrol Grubu ile T2DM Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı

5.TARTIŞMA

Çevresel faktörler, fiziksel olarak hareketsizlik, obezite ve genetik varyasyonların kombinasyonlarıyla tip 2 diyabet hastalığının prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet federasyonunun verdiği rakamlara göre 2011'de 366 milyona ulaşan diyabet hasta sayısının, 2030'da 552 milyona ulaşması beklenmektedir. Hastalıktan hayatını kaybedenlerin sayısı her yıl giderek artmaktadır. Dolayısıyla T2DM tüm dünyada alarm veren hastalıkların başında gelmektedir (7,8).

Hastalığın pathogenezinde ve ilerlemesinde, insülin direnci önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci oluştuğunda, beta hücreleri buna daha fazla insülin salgılayarak cevap vermektedir. Beta hücreleri daha fazla insülin salgılayabilmek için hem fonksiyonlarında hem de kütlelerinde bir artış meydana gelmektedir. Zamanla beta hücreleri insülin rezistansını kompanse edememektedir. İlk olarak beta hücrelerinde fonksiyon kaybı meydana gelmektedir ve zamanla kütlelerinde bir azalma meydana gelmektedir. İlerleyen süreçlerde ise artık insülin rezistansına karşı koyamamaktadır. Mekanizma hala tam olarak anlaşılmış değildir. Hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ve bu mekanizmalar üzerinde durulması hastalığın ilerleyişinin önlenmesinde, daha erken süreçlerde tanısının konulmasında ve sağkalım oranlarının artırılmasında önemli katkı sağlayacaktır(125).

T2DM hastalığına karşı çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Özellikle diyetler ve egzersizler, diyabet hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Yeni tanı konulmuş bir diyabet hastasına diyet ve egzersizlere ek olarak tedaviye ilk olarak metformin ile başlanmaktadır. Daha sonra ise açlık kan şekeri, HbA1c değeri ve postprandiyal kan şekeri ADA kriterlerine ulaşamayan diyabet hastalarına, oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin verilmektedir. Bu antidiyabetik ilaçlar ile insülin üretiminin ya da duyarlılığının artmasını sağlanmaktadır. Bunun yanında bu ilaçlar karbonhidratların absorpsiyonlarını azaltarak etkisini göstermektedir. Günümüzde farklı etkilere sahip çok çeşitli antidiyabetik ilaçlar mevcuttur. Fakat hem yan etkilerini

minimumuna indirecek hem de oluşabilecek komplikasyonu engelleyecek bir antidiyabetik ilaç bulunmamaktadır. Hastalıktan etkilenen kişi sayısının ve kronik komplikasyonların artması sebebiyle tip 2 diyabete karşı yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (126).

Tip 2 diyabetin genetik faktörlerinin tanımlanmasında ilk olarak otozomal kalıtım gösteren MODY genleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Yapılan taramalar sonucunda otozomal dominant kalıtım gösteren birçok aile belirlenmiştir. Fakat Fransa’da yapılan çalışmada ise, ailesel diyabet vakalarının sadece %10’luk bir kısmının MODY ile uyumlu bulunması, hastalığın oluşmasında birçok genin katkısının olduğunu göstermiştir (9,10).

Tüm genom boyunca yapılan assosiyasyon çalışmaları sonucunda ise, 20 tane genetik varyasyonun T2DM ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında birçok lokusun insülin direncini kompense etmek için beta hücrelerinin fonksiyonlarını regüle ettiği rapor edilmiştir. Bu regülasyona ilgili 8 tane gen bulunmuştur. Bu genlerden TCF7L2’nin bu hastalıktaki rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu gendeki varyasyonların Fransız ve Hint popülasyonunda tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10,11).

Literatür taraması sonuçlarına göre Türk toplumunda tip 2 diyabetli hastalarda *TCF7L2* (rs122553372) ve (rs7903146) gen polimorfizimlerini inceleyen bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu çalışmada; Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu düşünülen *TCF7L2* (rs122553372) ve (rs7903146) gen polimorfizminin hastalıkla ilişkisi incelenmiştir.

Yaptığımız çalışmada tip 2 diyabette ilişkili olduğu düşünülen *TCF7L2* rs7903146 (C/T) polimorfizmi için genotip oranları değerlendirildiğinde; T2DM hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0172$). Hastalardaki mutant TT genotipine sahip olanların oranlarının kontrol grubundakilere göre 2,051 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuca göre, TT genotipine sahip bireylerde T2DM gelişme riskinin yüksek olduğu söylenebilir.

T2DM oluşumunda ilişkili olduğu düşünülen *TCF7L2* gen rs12255372 (G/T) polimorfizmi için ise; genotip oranları değerlendirildiğinde, T2DM hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,1041$). Allel frekansları karşılaştırıldığında *T*- alleli için hastalarda % 21, kontrol grubunda % 13.5 olarak, *G*- alleli için hastalarda % 79, kontrol grubunda ise % 86.5 olarak belirlenmiştir ve anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,813$). Fakat GT genotipi açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,0250$; OR=2,641 (1,13-6,17). TT genotipi açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,4351$; OR=1,452 (0,57-3,71). Çalışılan örneklem sayısının artırılmasıyla bu farklılık anlamlı olabilir.

Jyothi ve ark. (12) Hint popülasyonunda yapmış olduğu çalışmada, tip 2 diyabet tanısı konmuş 758 hastada farklı SNP bölgelerini tarayarak; rs7903146(C/T) , rs12255372 (G/T) and ve rs11196205 (G/C) polimorfizminin tip 2 diyabetle ilişkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda rs7903146 (OR 1.88, $p<0.001$); rs11196205 (OR 1.23, $p=0.011$) ve rs12255372(OR 1.50, $p < 0.001$) 3 SNP'inde T2DM ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Özellikle rs7903146 ve rs12255372'nin tip 2 diyabetle ilişkisinin rs11196205'e göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Jyothi ve ark. (12) tip 2 diyabetli hastalarda rs7903146 polimorfizmi için yaptıkları çalışmada CC, CT ve TT genotip oranları sırasıyla % 45, % 43 ve % 11 olarak, kontrol grubunda ise % 63, % 31 ve % 5 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise CC, CT ve TT genotip oranları hastalarda sırasıyla % 36, % 22 ve % 42 olarak, kontrol grubunda ise % 58, % 10 ve % 32 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlarla Jyothi ve ark.'larının sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Rs7903146 polimorfizminin tip 2 diyabet riskini arttırdığı bulunmuştur ($p=0,0172$).

Jyothi ve ark. *TCF7L2* geninde yer alan diğer rs12255372 polimorfizmi için hastalarda GG, GT ve TT genotip oranları sırasıyla % 57, % 37 ve %5, kontrol grubunda ise % 68, %28 ve %4 olarak bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada GT ve TT genotip frekanslarını hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır ve hastalık riskini arttırdığını tespit etmişlerdir ($p<0.001$). Bizim çalışmamızda ise GT genotipi bakımından anlamlı bulunurken ($p=0,0250$), TT genotipi bakımından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,4341$). Bunun nedeni olarak Jyothi

ve ark. yaptıkları çalışmada 758 hasta çalışılırken, bizim yaptığımız çalışmada ise 100 hastada genotipleme yapılmıştır. Bu nedenle örneklem sayısının artırılması ile sonuçlar anlamlı çıkabilir.

Sladek ve ark. (11) Fransız popülasyonunda T2DM tanısı konmuş 1363 hastada 392,935 SNP bölgesini taramışlardır. Bunlar arasında *TCF7L2* geninde yer aldığı 4 tane lokusun tip 2 diyabetin gelişmesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Özellikle *TCF7L2* rs7903146 (C/T) polimorfizminin T2DM gelişiminde etkisinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir ($p=3.2 \times 10^{-17}$). Yaptıkları çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Bunun yanı sıra 8.kromozom üzerinde yer alan *SLC30A8* geninde yer alan rs13266634 polimorfizminin tip 2 diyabette etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca IDE- KIF11-HHEX lokusunun ve EXT2 (introns of exostin-2) yer alan 3 tane SNP'nin tip 2 diyabette güçlü bir etkisinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. HHEX pankreatik adacıklarının gelişimi için gerekli olup, Wnt sinyal yolağının hedef proteinlerinden biridir. KIF11 kinezin bağlantılı faktör olup, IDE ise insülin parçalayıcı bir enzimdir. Sladek ve ark. Tip 2 diyabetle ilişkili buldukları bu genler ve lokuslar arasında herhangi bir epistatik interaksiyonun olmadığını rapor etmiştir. *TCF7L2* genindeki varyantları için insülin sekresyonunu regüle etmelerinin yanında insülin sensitivitesini de değiştirebileceğini belirtmişlerdir.

Salem ve ark. (116) *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin (rs790314,rs12255372, rs4506565, rs12243326) Tunuslu kadınlarda Polikistik Over Sendromu (PCOS) ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma için yaş ortalamaları 29.8 olan 119 hasta ve yaş ortalamaları 30.6 olan 150 kontrol kullanılmıştır. Yaptıkları çalışma sonucunda *TCF7L2* gen polimorfizminin, Tunuslu kadınlarda PCOS'ye çok az etkisinin olduğunu görmüşlerdir. Allel frekanslarını sırasıyla rs12255372 için $p= 0.60$, rs7903146 için ise $p=0,68$ olarak rapor etmişlerdir. Bu sonucu doğrulamak için de daha büyük örneklem sayısına ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Sofia ve ark. (127) İsveç popülasyonunda T2DM tanısı konmuş 872 hasta üzerinde *TCF7L2* geninde yer alan 5 tane SNP taramışlardır. Bunlar SNP'ler arasında; rs12255372 ($P=0,00002$) ve rs7903146 ($P= 0.00003$)'nin tip 2 diyabette güçlü bir ilişkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada rs7903146 polimorfizmi (C/T) için hastalarda CC, CT ve TT genotip oranları sırasıyla % 54.9, % 38.6 ve % 6.6,

kontrol grubunda ise sırasıyla % 64.9, % 30.9 ve % 4.3 olarak bulmuşlardır. Bu çalışma bizim bulgumuzu destekler niteliktedir.

Sofia ve ark. (127) İsveç popülasyonunda *TCF7L2* gen polimorfizmlerin aileye bağlı kalıtılıp kalıtılmadığını araştırmak için 59 aileden gelen 231 örnek kullanılmıştır. Çalışma sonucunda araştırılan *TCF7L2* geni üzerindeki 4 SNP'den 2 tanesinin; rs7903146 (p=0.01) ve rs7901695 (p=0.005) aileye bağlı kalıtıldığı görülmüştür. Diğer 2 SNP'nin rs12255372 (p=0.1) ve rs11196205(p=0.2) aileye bağlı kalıtılmadığını tespit etmişlerdir.

Özellikle rs7903146'nin birçok popülasyonda yaygın olarak T2DM ile ilişkisinin olduğu görülmüştür. Bu da rs7903146'daki (C/T) allel değişiminin T2DM'da major bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Sofia ve ark. yine aynı çalışmada 872 T2DM hastasında rs12255372 (G/T) polimorfizmi için T2DM ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (p=0.00002). Yaptıkları çalışmada, hastalarda GG, GT ve TT genotip oranlarını sırasıyla % 55.2, % 40.2, % 4.6, kontrol grubunda ise % 66.4, % 30.0 ve %3.6 olarak bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise GG, GT ve TT genotipleri hastalarda sırasıyla % 69, % 20 ve %11, kontrol grubunda ise % 82, %9 ve % 9 olarak bulunmuştur (p=0,1041). Bizim çalışmamızda GT genotipi bakımından hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunurken (p=0,0250), TT genotipi bakımından bir fark bulunmamıştır (0=4341). Sofia ve ark.'larının çalışma grubundaki birey sayısının (872) bizim çalışmamızdaki birey sayısından (100) daha fazla olması, farklı sonuçlar elde etmemize neden olmuş olabilir ayrıca çalışmadaki etnik köken farklılığı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik bölge farklılığı ve obezite sonucu etkilemiş olabilir.

Ostaptchouk ve ark. (128) Alman popülasyonunda 502 Tip 2 diyabet hastası ve 920 kontrol üzerinde yapmış olduğu çalışmada her iki *TCF7L2* gen varyasyonlarının (rs12255372 ve rs7903146) T2DM ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada rs12255372 polimorfizmi için GT ve TT genotip oranlarını hasta grubunda sırasıyla % 44 ve %12 olarak, kontrol grubunda ise % 39 ve % 9 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise GT ve TT genotip oranları hasta grubunda % 20 ve % 11 olarak, kontrol grubunda ise % 9 ve % 9 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmanın

sonuçları Ostaptchouk ve ark. yaptığı çalışma GT genotipi bakımından paralellik göstermektedir. Ostaptchouk ve ark. yaptığı çalışmada GT ve TT genotipinin frekansları sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,01$ 'dir. Bizim yaptığımız çalışmada ise GT ve TT sırasıyla ($p=0,0250$) ve ($p=0,4341$) olarak gözlenmiştir. Bu farklılığın nedenleri arasında örneklem büyüklüğünün daha az olması, etnik köken farklılığı ve beslenme alışkanlıkları gösterilebilir.

TCF7L2 genindeki diğer varyantın rs7903146 Alman popülasyonunda T2DM ile ilişkili olduğu saptanmıştır. T allel frekansının hasta grubundaki oranı % 37 olarak görülürken kontrol grubundaki oran ise % 29 olarak görülmüştür ($p= 4.4 \times 10^{-5}$). CT ve TT allel frekansları ise hasta grubunda sırasıyla % 45 ve % 15 olarak görülürken, kontrol grubunda ise %40 ve % 9 olarak görülmüştür ($p=0.0003$). Bizim çalışmamızda ise T allel frekansının hasta grubundaki oranı % 53 görülürken kontrol grubundaki oranı ise % 37 olarak görülmüştür. Dolayısıyla Alman popülasyonunda yapılan çalışmanın bizim çalışma ile uyumlu olduğu görülmüştür ($p=0,0172$).

Tip 2 diyabet hastalarının, sağlıklı bireylere göre kanser hastası olma risklerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kanserle *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Chen ve ark.(129) Amerikan popülasyonunda *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin kanser ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 14.814 kanser hastası ve 33.856 kontrol üzerinde bu polimorfizmlerin etkisine bakmışlardır. Meta analizleri sonucunda *TCF7L2* gen polimorfizmleri arasında rs7903146'nın kanser ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu polimorfizmin akciğer, kolorektal ve over kanserine oranla prostat, meme ve kolon kanserinde daha yüksek risk taşıdığı görmüşlerdir. Meme kanserinde homozigotlarda OR=1.17, heterozigotlarda OR=1.11, prostat kanserinde homozigotlarda OR= 0.89 heterozigotlarda OR= 0.89, kolon kanserinde ise homozigotlarda OR= 1.15 heterozigotlarda OR=0.65 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada sürpriz olarak rs7903146 polimorfizminde etkili olan T allelinin tip 2 diyabet ile ilişkisi olduğu birçok çalışma ile gösterilirken, prostat kanserde üzerinde yaptıkları çalışmada ise ters bir assosiyasyon olduğu görülmüştür. *TCF7L2* rs7903146 polimorfizminin kanser ile ilişkisini etnik kökenin önemli bir unsur olduğunu belirterek diğer etnik gruplarda da araştırılması gerektiğini de rapor etmişlerdir.

Horikoshi ve ark. (130) *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin T2DM’li Japon hastalarda etkisini araştırmışlardır. Çalışma için 1174 tip 2 diyabet hastası ve 823 kontrol kullanmışlar. Çalışmada rs7903146 polimorfizminin tip 2 diyabetli hastalarda güçlü bir ilişkisi olduğunu görülmüştür (p=0.002). Fakat rs12255372’nin aralarında bulunduğu diğer *TCF7L2* polimorfizmlerin tip 2 diyabette önemli bir katkısının olmadığını saptamışlardır. Diğer farklı etnik gruplarda olduğu gibi, Japon populusyonunda da rs7903146 polimorfizminin tip 2 diyabette etkili olduğunu belirterek *TCF7L2* geninin hastalığa yatkın bir gen olduğunu rapor etmişlerdir. Her iki polimorfizm yönüyle (rs7903146 ve rs12255372) Japon populusyonunda yapılan çalışma bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, rs7903146’nın tüm etnik kökenlerde tip 2 diyabette major bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bu polimorfizmin tip 2 diyabette yatkınlık sağlayan bir gen olduğu görülmektedir. Ayrıca rs7903146 prostat, meme ve kolon kanseriyle güçlü bir ilişkisinin olması *TCF7L2* geninin kansere de yatkın bir gen olduğunu göstermektedir. Bu gen üzerindeki çalışmaların farklı etnik kökenler üzerinde arttırılması diyabet ve kanser arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında da önemli katkı sağlayacaktır.

Diğer *TCF7L2* rs12255372 polimorfizmi için yaptığımız çalışmada tip 2 diyabette bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (p=0,1041). Japon populusyonundaki çalışmalar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Fakat İşve, Alman ve Hint populusyonunda tip 2 diyabette önemli bir katkısı olduğu rapor edilmiştir. Bu sonucu, çalışma örnekleminin büyük olmaması ve etnik farklılıkların olması etkilemiş olabilir. Dolayısıyla bu çalışmadan bağımsız daha geniş bir örnekleme grubunda yapılacak olan araştırmalar literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet hastalığı, toplumdaki sıklığı giderek artan ve beraberinde komplikasyonlara neden olan, tedavisinin pahalı olması sebebiyle, sadece hasta bireyleri değil tüm toplumu yakından ilgilendiren bir hastalıktır. Hastalığa karşı tedavide çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Özellikle diyetler ve egzersizler diyabet hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında antidiyabetik ilaçlar verilmektedir. Fakat bu ilaçlar arasında oluşabilecek komplikasyonları engelleyecek bir ilaç bulunmamaktadır. Dolayısıyla yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır (3,4,5).

Diyabet hastalığının gelişimi bazı patogenetik olaylar dizisi sonucunda meydana gelmektedir. Diyabette ortaya çıkan glikoz metabolizması bozukluğu insülinin hedef dokulardaki eksikliğine bağlıdır. Bu eksiklik; insülin sekresyonunda azalma ya da insüline karşı doku cevabında azalma ile oluşur. Mekanizma hala tam olarak açıklanamamış değildir (63,64).

Yapılan bu çalışmada, tip 2 diyabetin patogeneğinde etkin rol oynadığı düşünülen *TCF7L2* gen polimorfizmlerinin T2DM ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda *TCF7L2* (rs7903146) C/T polimorfizmine genotip oranları karşılaştırıldığında; ; T2DM hastaları ile kontrol grubu arasında genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,0172$). Hastalarda TT genotipine sahip olma olasılığı kontrol grubuna göre 2,05 kat daha fazladır (OR=2,051, (1,11 -3,80), $p=0,0226$). *TCF7L2* rs12255372 G/T gen polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında ise; kontrol grubu ile T2DM hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ve dolayısıyla pre-miR-608 G/T değişiminin tip 2 diyabet riskini arttırmadığı belirlenmiştir ($p=0,1041$). GT genotipine bakıldığında ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,0250$; OR ;2,641 (1,13-6,17)). TT genotiplerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olması için örneklem sayısının artırılması gerekmektedir.

Çalışmamız, Türk toplumunda tip 2 diyabet ile TCF7L2 polimorfizminin araştırılması konusunda ilk çalışmadır. Bu araştırmadan bağımsız daha geniş örneklem grubunda ve farklı populasyonlarda sonuçların tekrarlanması faydalı olacaktır. Ayrıca tip 2 diyabet oluşmasında birçok faktör olduğu için genetik faktörlerin ne kadar etki ettiği bilinmemektedir. TCF7L2 polimorfizmlerinin dışında T2DM etiyolojisinde rol alan diğer genlerle birlikte kapsamlı çalışma yapıldığında daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. **Lin Y, Sun Z.** Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology.* **2010**; 204: 1–11.
2. **Kyrou I, Kumar S.** Weight management in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. *The British Journal Of Diabetes and Vascular Disease.* **2010**; 10: 274.
3. **Ali A R, Mzayek F, Rastam S, Fouad M F, O’Flaherty M, Capewell S, Maziak W.** Forecasting future prevalence of type 2 diabetes mellitus in Syria. *BMC Public Health.* **2013**; 13:507
4. **Desouza C, Fonseca V.** Therapeutic targets to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Nature reviews.* **2009**; 8(5):361-7.
5. **Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB.** Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J* **2012** July; 27(4):269-273.
6. **Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al.** Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* **2001** Sep;345(11):790-797.
7. **Nath D, Heemels M T, Anson L.** Reviews on obesity and diabetes. *Nature.* **2006**; 7121:839-888.
8. **Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J.** IDF diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practise* 94. **2011**;311-321.
9. **Permutt M.A., Chiu K.C., Tanizawa Y.;** Glucokinase and NIIDDM: A candidate gene that paid off. *Diabetes.* **1992**; 41: 1367 - 1372.
10. **Bell GI;** Polygenic complexity of human and animal NIDDM. Presented at the Genetic of Diabetes Symposium, American Diabetes Association Annual Meeting. Atlanta. Georgia, June **1995**.
11. **Sladek R., Rocheleau G., Rung J., Dina C.5 et al.** A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature.* **2007** Feb 22;445(7130):881-5.
12. **Jyothi K. , Jayaraj M. et al.** Association of TCF7L2 Gene Polymorphisms with T2DM in the Population of Hyderabad, India. *PLoS ONE.* **2013**; 8(4): e60212.
13. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TCF7L2>. Erişim tarihi. 15.02.2014.
14. **Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW.** "The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease". *J. Cell Biol.* **2006**; 172 (7): 973–81.
15. **Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K.** Transcription factor 7-like 2 regulates beta-cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes.* Mar **2008**;57(3):645-53.

16. **Da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K.** TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. Apr 2009;58(4):894-905.
17. **Doria A, Patti ME, Kahn CR.** The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*. Sep 2008;8(3):186-200.
18. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance (1999). "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
19. Tierney LM 2002 Current Medical Diagnosis and Treatment, 2002. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
20. **Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL et al:** Diabetes and Cardiovascular disease. A statement for Health Professionals from The American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-46.
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu- 2013.
22. **Rother, KI.** "Diabetes Treatment — Bridging the Divide". *N Engl J Med*. 2007; 356 (15): 1499–1501.
23. Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı Tip 1 Diyabet Bilgilendirme Formu.
24. www.turkendokrin.org/files/pdf/03_Tip_1_Diyabet.pdf. Erişim tarihi.12.11.2013
25. <http://www.healthline.com/health/autoimmune-disorders#Overview>. Erişim tarihi.10.09.2013.
26. Yeşilbalkan Ö.,: Tip1 Diyabetli Hastaların Kendi Kendine Bakımlarındaki Özyeterlilikleri ve Özyeterliliklerini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir;2001.
27. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-1-diabetes/basics/causes/con-20019573>.Erişim tarihi.01.03.2014
28. Karaöz Ş.,: Diyabet ve Hemşirelik, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara,1997
29. Altuntaş Y.Diyabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırılması: Her yönüyle Diabetes Mellitus (Edit: Yenigün M, Altuntaş Y.) Nobel Tıp kitapçevleri 2. Baskı İstanbul; 2001.
30. **Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al.** Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep;345(11):790-797.
31. **Kyrou I, Kumar S.** Weight management in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus.*The British Journal Of Diabetes and Vascular Disease*. 2010; 10: 274.
32. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2011.
33. <http://www.drdiyabet.com/Tr/content3.asp?m1=1&m2=6&m3=157>. Erişim Tarihi. 10.10.2013

- 34. Masharani U., Karam Jh., German Ms.:** Pancreatik Hormones&Diabetes Melitus. Ed: Greenspan Fs., Gardner Dg., *Basic&Clinical Endocrinology* (Seventh Edition). Mcgraw-Hill Companies.**2001**; 658-746.
- 35. Masharani U., Karam Jh., German Ms.:** Pancreatik Hormones&Diabetes Melitus. Ed: Greenspan Fs. Gardner Dg., *Basic&Clinical Endocrinology* (Seventh Edition). Mcgraw-Hill Companies. **2001**; 658-746.
- 36.** American Diabetes Association V. Diabetes Care. *Diabetes Care* 2012; 35 (suppl 1):S18
- 37. Salman S., Satman I.** Diyabete Özgü antikorlar ve klinik pratikte kullanımları. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. **2011**;15: 8-12.
- 38.** <http://www.diyabetimben.com/diyabet-tanisinda-antikor-testleri/>.Erişim Tarihi. 11.10.2013
- 39. White MF & Kahn CR.** The insulin signaling system. *Journal of Biological Chemistry*. **1994**;269: 2969–2980.
- 40. Sciacca L, Prisco M, Wu A, Belfiore A, Vigneri R & Baserga R.** Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. *Endocrinology*.**2003**; 144: 2650–2658.
- 41. McKern NM, LawrenceMC, Streltsov VA, Lou MZ, Adams TE, LovreczGO, Elleman TC, Richards KM, Bentley JD, Pilling PA et al.** Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. *Nature*. **2006**; 443: 218–221.
- 42. Ward CW, Lawrence MC, Streltsov VA, Adams TE & McKern NM .**The insulin and EGF receptor structures: new insights into ligand-induce receptor activation. *Trends in Biochemical Sciences*. **2007**;32:129–137.
- 43. Louvi A, Accili D & Efstratiadis.** Growth-promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Developmental Biology*. **1999**; 189: 33–48.
- 44. Taguchi A & White MF.** Insulin-like signaling, nutrient homeostasis, and life span. *Annual Review of Physiology*. **2008**; 70:191–212.
- 45. White MF.** Insulin signaling in health and disease. *Science*. **2003**; 302:1710–1711.
- 46. Joost HG, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, Doege H, James DE, Lodish HF, Moley KH et al.** Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *American Journal of Physiology*. Endocrinology and Metabolism. **2002**;282: E974–E976.
- 47. Ahrén B.** Type 2 diabetes, insulin secretion and β -cell mass. *Curr. Mol. Med*. **2005**; 5: 275–286.
- 48. Wajchenberg, B. L.** β -Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev*. **2007**;28: 187- 218.
- 49. Prentki, M. & Nolan, C. J.** Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest*. **2006**; 116: 1802–1812.
- 50. Ahren B.** Islet G protein –coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nature reviews*. **2009**; 8(5) 369- 85.

51. **Ahrén, B. & Schmitz, O.** GLP1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36: 867–876
52. **Ahrén, B.** Emerging dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of diabetes. *Expert Opin. Emerg. Drugs* .2008;13: 593–607 (2008).
53. **Ahrén, B.** DPP-4 inhibitors — clinical data and clinical implications. *Diabetes Care*.2007;30: 1344–1350
54. **Brown, A. J. et al.** The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem.*2003; 278: 11312–11319.
55. **Hirasawa, A. et al.** Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nature Med.* 2005;11: 90–94.
56. **Henquin, J. C.** Pathways in β -cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues. *Diabetes*. 2004; 53: S48–S58.
57. **Leibiger, I. B. & Berggren, P. O.** Insulin signaling in the pancreatic β -cell. *Annu. Rev. Nutr.*2008; 28: 233–251.
58. **Sörhede Winzell, M. & Ahrén, B.** G-protein-coupled receptors and islet function — implications for treatment of type 2 diabetes. *Pharmacol. Ther.*2007; 116, 437–448.
59. **Kowluru, A.** Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic β -cell: lessons from models of impaired insulin secretion. *Am. J. Physiol.* 2003; 285: E669–E684.
60. **Farilla, L. et al.** Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003; 144: 5149–5158.
61. **Das SK & Elbein SC.** The genetic basis of type 2 diabetes. *Cellscience*.2006;2:100–131.
62. **Leahy, J.L.** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* 2005; 36:197–209.
63. **Steil, G.M., et al.** Adaptation of beta-cell mass to substrate oversupply: enhanced function with normal gene expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280:E788–E796.
64. **Jetton, T.L. et al.** Mechanisms of compensatory beta-cell growth in insulin-resistant rats: roles of Akt kinase. *Diabetes*. 2005; 54:2294–2304.

65. **Liu, Y.Q., Jetton, T.L., and Leahy, J.L.** Beta cell adaptation to insulin resistance. Increased pyruvate carboxylase and malate-pyruvate shuttle activity in islets of nondiabetic Zucker fatty rats. *J. Biol. Chem.* **2002**; **277**:39163–39168.
66. **Chen, C., Hosokawa, H., Bumbalo, L.M., and Leahy, J.L.** Mechanism of compensatory hyperinsulinemia in normoglycemic insulin-resistant spontaneously hypertensive rats. Augmented enzymatic activity of glucokinase in b-cells. *J. Clin. Invest.* **1994**; **94**:399–404.
67. **Prentki M., Nolan C.** Islet B cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* **2006**; **116**: 1802- 1812.
68. **Stumvoll M, Goldstein BJ & van Haeften TW.** Type 2 diabetes:principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.***2005**; **365** 1333–1346.
69. **Aktunç E, Ünalacak M, Demircan N,;** Tip 2 Diyabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı, *Sted.* **2002**; **11(9)**: 334-335.
70. **Drucker, D.J.** The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* **2006**; **3**:153–165.
71. **Butler, A.E., et al.** Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* **2003**; **52**:102–110.
72. **Boden G** .Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Proceedings of the Association of American Physicians. **1999**; **111**:241–248.
73. **Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, Strassmann PG & Wajchenberg BL.** Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes.* **1999**; **48**: 1836–1841.
74. **BjornholmM& Zierath JR** .Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in type II diabetes. *Biochemical Society Transactions* . **2005**; **33**: 354–357.
75. **Sun XJ,Wang LM, Zhang Y, Yenush L, Myers MG Jr, Glasheen E, Lane WS, Pierce JH & White MF.** Role of IRS-2 in insulin and cytokine signalling. *Nature.* **1995**; **377**:173–177.
76. **Lin X, Taguchi A, Park S, Kushner JA, Li F, Li Y & White MF.** Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *Journal of Clinical Investigation.* **2004**; **114**:908–916.

- 77. Zierath JR, Krook A & Wallberg-Henriksson H.** Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*. **2000**; 43: 821–835.
- 78. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ et al.** Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *Journal of Biological Chemistry*. **2002**; 277: 50230–50236.
- 79. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R & White MF.** The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *Journal of Biological Chemistry*. **2000**; 275:9047–9054.
- 80. Blaak EE, van Aggel-Leijssen DP, Wagenmakers AJ, Saris WH & van Baak MA** 2000. Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise. *Diabetes*. **2000**; 49: 2102–2107.
- 81. Kelley DE & Mandarino LJ.** Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes*. **2000**; 49: 677–683.
- 82. Rhodes CJ.** Type 2 diabetes – a matter of beta-cell life and death? *Science*. **2005**; 307: 380–384.
- 83. Kaneto H, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuoka TA, Matsuhisa M & Yamasaki Y** Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* **2006**; 38: 782–793.
- 84. Kahn SE.** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. **2003**; 46: 3–19.
- 85. Ferrannini E.** Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews* **1998**; 19: 477–490.
- 86. Klover PJ & Mooney RA.** Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2004**; 36: 753–758.
- 87. Raddatz D & Ramadori G** Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. **2007**; 45: 51–62.

- 88. Fritsche L, Weigert C, Haring HU & Lehmann R** . How insulin receptor substrate proteins regulate the metabolic capacity of the liver – implications for health and disease. *Current Medicinal Chemistry*. **2008** ;15:1316–1329.
- 89. Simmgen M, Knauf C, Lopez M, Choudhury AI, Charalambous M, Cantley J, Bedford DC, Claret M, Iglesias MA, Heffron H et al.** Liver-specific deletion of insulin receptor substrate 2 does not impair hepatic glucose and lipid metabolism in mice. *Diabetologia*. **2006**; 49: 552–561.
- 90. Lin X, Taguchi A, Park S, Kushner JA, Li F, Li Y & White MF** .Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *Journal of Clinical Investigation* **2004**;114: 908–916.
- 91. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, RajalaMW, Du X, Rollman B, Li Wet al.** The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *Journal of Biological Chemistry*. **2005** ; 280: 4617–4626.
- 92. Houstis N, Rosen ED & Lander ES.** Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. **2006**; 440: 944–948.
- 93. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, Miyazaki Y, Kohane I, Costello M, Saccone R et al.** Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. *PNAS*. **2003**; 100: 8466–8471.
- 94. Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, Neschen S, White MF, Bilz S, Sono S et al.** Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulinresistant offspring of type 2 diabetic parents. *Journal of Clinical Investigation* **2005**;115: 3587–3593.
- 95. Lowell BB & Shulman GI** Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. **2005**:307: 384–387.
- 96. Venables MC & Jeukendrup AE** Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Experimental Diabetes Research* **2009** ;25: S18–S23.
- 97. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F & Boden G** .Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkkappaB-alpha. *Diabetes* **2002** ;51: 2005–2011.

- 98. Thyfault JP, Cree MG, Zheng D, Zwetsloot JJ, Tapscott EB, Koves TR, Ilkayeva O, Wolfe RR, Muoio DM & Dohm GL** Contraction of insulin-resistant muscle normalizes insulin action in association with increased mitochondrial activity and fatty acid catabolism. *American Journal of Physiology. Cell Physiology.* **2007**; 292: C729–C739.
- 99. Majithia AR & Florez JC** . Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* **2009**; 16: 100–106.
- 100. Herder, C; Roden, M.** "Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance.". *European journal of clinical investigation.* **2011**; 41 (6): 679–92.
- 101. Ridderstrale M & Groop L.** Genetic dissection of type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology.* **2009**; 297: 10–17.
- 102. Majithia AR & Florez JC.** Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.** **2009**; 16: 100–106.
- 103.** [http://monogenicdiabetes.uchicago.edu/what-is-monogenic-diabetes/the-roots-of-monogenic-diabetes/Erişim Tarihi. 10.12.2013.](http://monogenicdiabetes.uchicago.edu/what-is-monogenic-diabetes/the-roots-of-monogenic-diabetes/Erişim Tarihi. 10.12.2013)
- 104. Winckler W, Weedon MN, Graham RR et al.** Evaluation of common variants in the six known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes for association with type 2 diabetes. *Diabetes.* **2007**; 56(3):685-93.
- 105. Frayling TM.** Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet.* **2007**;8(9):657–662.
- 106. Elbein S.** Genetic factors contributing to type 2 diabetes across Ethnicities. *J Diabetes Sci Technol.* **2009**; 3(4): 685- 689.
- 107. Ng MC, Park KS et al.** Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes.* **2008**;57(8):2226–2233.
- 108. Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, Hirose H, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Nakamura Y, Maeda S.** Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes.* **2008**;57(3):791–795.

- 109. Das SK, Elbein SC.** The genetic basis of type 2 diabetes. *Cellscience*. **2006**;2(4):100–131.
- 110. Castrop J, van Norren K, Clevers H** "A gene family of HMG-box transcription factors with homology to TCF-1". *Nucleic Acids Res.***1992**; **20** (3): 611-617.
- 111.** <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TCF7L2> Erişim Tarihi. 11.10.2013.
- 112. Klaus A, Birchmeier W.** Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer*. **2008**;8(5):387-98.
- 113. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW** The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J. Cell Biol.* **2006**; 172 (7): 973–81.
- 114. Slattery ML, Folsom AR, Wolff R, Herrick J, Caan BJ, Potter JD.** Transcription factor 7-like 2 polymorphism and colon cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17 (4): 978–82.
- 115. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW.** Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. **1998**; 281:1509-1512
- 116. Salem A., Ajina M., Suissi M. et al.** Polymorphisms of transcription factor -7-like 2 (TCF7L2) gene in Tunisian women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*. **2011**; 533: 551- 557.
- 117. Koslowski M., Kübler I et al.** Genetic Variants of Wnt transcription factor TCF7L2 putative promoter region are associated with intestinal Crohn's disease. *PLoS ONE*. **2009**; 4(2): e4496.
- 118. Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K.** Transcription factor 7-like 2 regulates beta-cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes*. **2008**;57(3):645-53.
- 119. Shu L., Sauter N. et al.** TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet β -cells. *Diabetes*. **2009**; 58: 894–905.
- 120. Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K.**TCF7L2 regulates cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes*.**2008**; 57:645– 653, 2008.
- 121. da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K.** TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. **2009**;58(4):894-905.

- 122. Doria A, Patti ME, Kahn CR.** The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab.* **2008**;8(3):186-200.
- 123. Schafer SA, Tschritter O, Machicao F, et al.** Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia.* **2007**;50(12):2443-50.
- 124. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al.** TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* **2006**; 355(3):241-50.
- 125. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P & Groop L.** Clinical risk factors, DNA variants and the development of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* **2008**; 359:2220–2232.
- 126. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al.** The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* **1994**; 121: 928.
- 127. Mayans S., Lackovic K. et al.** TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *European Journal of Human Genetics.* **2007**; 15: 342- 346.
- 128. Ostapchouk et al.** Association of variants of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *Diabetologia.* **2007**; 50(1): 59-62.
- 129. Chen J., Yuan T., Liu M., Chen P.** Association between TCF7L2 Gene polymorphism and Cancer risk:A meta analysis. *Plos one.* **2013**; Volume 8: e71730.
- 130. Horikoshi M., Hara K. et al.** A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia.***2007**: 50;747-751.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Ş.Urfa'da doğdu. İlkokul ve ortaokulu Şanlıurfa tamamladı. Lise eğitimini Gaziantep/İslahiye'de Opet Anadolu Lisesinde tamamladı.

2011 yılında İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünden mezun oldu. 2011 yılı eylül ayında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.