

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

TİP II DİYABET HASTALARINDA İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜ 2 mRNA BAĞLAYICI PROTEİN 2 (IGF2BP2) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Duygu YOLAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurcan ARAS

MERSİN-2014

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

**TİP II DİYABET HASTALARINDA İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜ 2 mRNA BAĞLAYICI PROTEİN 2 (IGF2BP2) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Duygu YOLAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan ARAS

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE TTB (DY) 2013-3 YL kodlu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:255

MERSİN-2014

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Tip II Diyabet Hastalarında İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Protein 2 (IGF2BP2) Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması” adlı çalışma, jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi: 16/07/2014



Prof. Dr. Nurcan ARAS

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Etem AKBAŞ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Bülent Ecevit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Yukardaki tez, Enstitü Yönetim Kurulunun ~~22.07.2014~~ tarih ve ~~2014.1189~~ sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca, her konuda bana yardımcı olan ve her zaman bana destek olan danışman hocam Prof. Dr. Nurcan Aras'a teşekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Emin ERDAL'a; hasta ve kontrol gruplarını temin etmemdeki rolleri, destekleri ve çalışmalarını için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı hocalarından Sayın Doç. Dr. Kerem SEZER'e ve. Uzm. Dr. Ümit ÇINKIR'a; deney sonuçlarımın istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve yorumlanmasında bilgi ve katkılarını sunan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. H. Didem OVLA'ya; tezimin hazırlanmasında yardımlarını eksik etmeyen Arş. Gör. İrem BEKALP, Arş. Gör. Kenan ÇEVİK, Arş. Gör. Ümit KARAKAŞ ve birbirinden değerli çalışma arkadaşlarıma,

Eğitimim ve geleceğim için emek veren sevgileri ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus.....	4
2.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanısı.....	5
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	5
2.1.3. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması	6
2.2. Pankreastan İnsülinin Salgılanması	8
2.3. İnsülin Sinyal Yolağı	9
2.4. Tip I Diabetes Mellitus	11
2.5. Tip II Diabetes Mellitus	13
2.5.1. Periferik Dokulardaki İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu	13
2.5.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma.....	15
2.5.3. Hepatik Glikoz Üretiminde Artış.....	15
2.5.4. Tip II Diabetes Mellitus'un Evreleri.....	17
2.5.4.1. Preklinik dönem	17
2.5.4.2. Bozulmuş glikoz toleransı dönemi.....	17
2.5.4.3. Aşikar diyabet	17
2.5.5. Tip II Diyabet'in Komplikasyonları.....	18
2.5.6. Tip II Diyabet İçin Risk Faktörleri.....	18

2.5.7. Tip II Diyabetin Etyopatogenezinde Genetik Faktörlerin Rolü.....	20
2.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF).....	22
2.6.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler ve Fonksiyonları	24
2.7. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Proteinler	25
2.7.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Proteinler 2	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	32
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	32
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.1.3. DNA İzolasyonu	34
3.1.4. DNA İzolasyonunda İzlenen Yol	34
3.1.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	35
3.2. <i>IGF2BP2</i> geninde rs1470579 Gen Polimorfizmi (A/C) ile rs4402960 (G/T) Gen Polimorfizminin Belirlenmesi.....	35
3.2.1. <i>IGF2BP2</i> geninin rs1470579 SNP bölgesi ile rs4402960 SNP bölgesinin özgül primerlerle amplifikasyon	35
3.2.2. Tek Nükleotid Polimorfizmi Özellikleri.....	36
3.2.2.1. Real Time-PCR reaksiyon ortamının hazırlanması.....	37
3.3. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
4.1. Tip II Diyabet Görülme Oranlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı	39
4.2. <i>IGF2BP2</i> (A/C) rs1470579 Gen Polimorfizmine Ait Genotip ve Allel Oranlarının Kontrol Grubu ile Hastalar Arasındaki Dağılımı ve Tip II diyabet ile İlişkisi.....	40
4.3. Hardy Weinberg Denge Kontrolü	43
4.4. <i>IGF2BP2</i> (G/T) rs4402960 Gen Polimorfizmine Ait Genotip ve Allel Oranlarının Kontrol Grubu ile Hastalar Arasındaki Dağılımı ve Tip II diyabet ile İlişkisi.....	44
4.5. Hardy Weinberg Denge Kontrolü	45
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Pankreatik β -hücre membranındaki KATP kanallarının elektriksel aktivite eşlikli insülin salınımındaki yerinin şematize edilerek gösterimi	9
Şekil 2.2. İnsülin sinyal yolları	10
Şekil 2.3. (A) IGF2BP1–3 protein ailesi üyeleri	26
(B) Farklı türlerden farklı IGF2BP paraloglarını gösteren filogenetik ağaç	26
Şekil 2.4. IGF2BP'ler aracılığıyla sitoplazmik mRNA nın düzenlenmesi.....	27
Şekil 2.5. <i>IGF2BP2</i> geninin ve protein yapısının şematik gösterimi	29
Şekil 2.6. <i>IGF2BP2</i> geninin lokalizasyonu	29
Şekil 4.1. <i>IGF2BP2</i> A/C (rs1470579) Polimorfizmine ait genotip oranlarının kontrol grubu ile Tip II diyabet hasta grubu arasındaki dağılımı.....	42
Şekil 4.2. <i>IGF2BP2</i> A/C (rs1470579) Polimorfizmine ait allel oranlarının kontrol grubu ile Tip II diyabet hasta grubu arasındaki dağılımı	42
Şekil 4.3. <i>IGF2BP2</i> G/T (rs4402960) Polimorfizmine Ait Genotip Oranlarının Kontrol grubu ile Tip II diyabet Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı.....	45
Şekil 4.4. <i>IGF2BP2</i> G/T (rs4402960) Polimorfizmine Ait Allel Oranlarının Kontrol Grubu ile Tip II diyabet Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması.....	7
Çizelge 2.2. Tip I Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması	12
Çizelge 2.3. Tip II Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması.....	16
Çizelge 3.1. <i>IGF2BP2</i> genine ait primerler	36
Çizelge 3.2. <i>IGF2BP2</i> genine ait rs1470579	36
Çizelge 3.3. <i>IGF2BP2</i> genine ait rs4402960.....	36
Çizelge 3.4. Real Time PCR şartları, kullanılan malzemeler ve miktarları	37
Çizelge 4.1. Tip II diyabet hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasına göre dağılımı (n: birey sayısı).....	39
Çizelge 4.2. Tip II diyabet hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	39
Çizelge 4.3. <i>IGF2BP2</i> (rs1470579) Polimorfizminin Genotip ve Allel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı	41
Çizelge 4.4. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (<i>IGF2BP2</i>)	43
Çizelge 4.5. <i>IGF2BP2</i> (rs4402960) Polimorfizmi Genotip ve Alel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı	44
Çizelge 4.6. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (<i>IGF2BP2</i>)	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADIPOQ	: Adiponektin
AHSG	: Alfa-2-HS-glikoprotein
AKT	: Protein kinaz B
ALS	: Asit Labil Subunit
APG	: Açlık Plazma Glikozu
ATP	: Adenozintrifosfat
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diyabet
BP	: Bağlayıcı Protein
β	: Beta
Ca²⁺	: Kalsiyum
CDKAL1	: CDK5 düzenleyici alt birimi ilişkili protein 1
CDKN2A/2B	: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
CAPN10	: Kalpain-10
DM	: Diabetes Mellitus
DGKG	: Diaçilgliserol kinaz g-1
FTO	: Fat Mass and Obesity Associated Gene
GAP	: GTPaz-aktive edici protein
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	: Büyüme Hormonu
GLP1	: Glukagon benzeri peptid 1
GLUT-2	: Glikoz taşıyıcısı 2
Grb2	: Growth Factor Receptor Bound Protein 2
GWAS	: Genome Wide Association Studies
HbA1C	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	: Human Leukocyte Antigen

HHEX	: Hematopoietically-expressed homeobox protein
ICA	: Islet Cell Antibody
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri
IGF-2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
IGF2 mRNA	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler
IGF2BP2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA-Bağlayıcı Protein 2
IGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
IFG	: Impaired Fasting Glucose
IR	: İnsülin Rezistansı
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
IRAK1	: Interlökin-1 reseptör bağlantılı kinaz kompleksi 1
K	: Potasyum
KATP	: Adenozintrifosfat'a duyarlı potasyum kanalları
KH	: hnRNP-K Homoloji Domain
KCNJ11	: Potasyum kanalı alt familyası J üyesi 11
KCNQ	: Potasyum voltaj-kapılı kanal altfamilya üyesi KQT
KRAS	: GTPase KRas
LIPH	: Lipaz H
MAPK	: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MAP3K13	: Mitogen-activated protein kinase 13
MCR4	: Melakokortin-4
MDR1	: Multi-drug resistance gene
mRNP	: Ribonükleoprotein Kompleksi
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MgADP	: Magnezyum Adenozindifosfat
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
MyD88	: Miyeloid farklılaştırma faktörü 88
MYC	: Myelocytomatosis Viral Oncogene
ml	: Mililitre

NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet
N	: Birey sayısı
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OR	: Odds Ratio
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDK1	: Fosfatidil inozitol bağımlı kinaz
PLC	: Receptor-coupled Enzim Fosfolipaz
PKA	: Protein kinaz A
PPP1R2	: Protein fosfataz 1 düzenleyici alt birimi 2
PKC	: Protein kinaz C
PI3	: Fosfatidil inozitol 3
PPARG	: Peroksizom proliferatör aktiveli reseptör
PIP₂	: Plazma membran fosfolipid fosfatidilinositol
RBP	: RNA bağlayıcı protein
RNA	: Ribonükleik asit
RNP	: Ribonükeoprotein
RRM1	: RNA Tanıma Motifi
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
SLC30A8	: Çinko taşıyan üye 8
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
T2DM	: Tip II Diabetes Mellitus
TCF7L2	: Transkripsiyon faktör 7 benzeri 2
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör
TIRAP	: Toll/IL-1R bölgesi içeren protein
TLR	: Toll-like Reseptör
TRAF6	: TNF Reseptör İlişkili Faktör 6
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
VICKZ	: IGF-II mRNA-binding protein 2
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
μl	: Mikrolitre

ÖZET

Tip II Diyabetli Hastalarda IGF2BP2 (rs1470579) ve (rs4402960) Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Tip II diyabet farklı toplumlarda farklı sıklıklarda görülen multifaktöriyel bir hastalıktır. Tip II diyabet insülin direnci ve insülin sekresyonunun azalmasıyla karakterizedir. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA-Bağlayıcı Protein 2 (*IGF2BP2*) insülin sinyal yolağına katılmakta ve insülin sekresyonunda rol oynamaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada Türk popülasyonu için Mersin örnekleminde *IGF2BP2* rs1470579 (A/C) ve rs4402960 (G/T) gen polimorfizmlerinin tip II diyabet ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamız, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tip II diyabet tanısı konmuş yaş ortalaması 54,24 olan 100 hasta birey ile yaş ortalaması 51,32 olan 100 sağlıklı birey olmak üzere toplam 200 bireyden oluşturulmuştur. Kontrol ve hasta grubundaki bireylerden alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmış ve genotipler Real-Time PCR yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda allel ve genotip dağılımları; *IGF2BP2* rs1470579 (A/C) polimorfizmi için tip II diyabet hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,0123$). Hastalarda AC genotip sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. *IGF2BP2* rs4402960 (G/T) polimorfizmi için ise; genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,8205$). TT ve GG+GT genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,8847$). Çalışmamız Türk popülasyonunda *IGF2BP2* gen polimorfizmleri ve tip II diyabet arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polimorfizm, *IGF2BP2*, Tip II Diyabet.

ABSTRACT

The Investigation of IGF2BP2 (rs1470579) and (rs4402960) Gene Polymorphisms in Type II Diabetes Patients

Type II diabetes whose prevalence differs in different populations is a multifactorial disease. It is characterized by insulin resistance and reduced insulin secretion. Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2 participates in insulin signaling pathway and is involved in insulin secretion. For this reason, in this study, it was aimed to investigate the association between IGF2BP2 rs1470579 (A/C) ve rs4402960 (G/T) gene polymorphisms type II diabetes in Mersin in Turkish population.

Our study includes the average age is 51.32 of 100 healthy individuals and the average age 54.24 of 100 individuals having type II diabetes diagnosis as patient group for a total of about 200 individuals at Mersin University Medical Faculty Hospital. DNA isolation of control and patients's blood was performed and genotypes of samples were identified by Real-Time PCR method.

As a result of the genotype and allele distributions; there was association between type II diabetes patients and control group for IGF2BP2 rs1470579 (A/C) gene polymorphism ($p=0.0123$). The frequency of AC genotype in patients is more than the control group. However, there was no statistically significant difference genotype distribution between the type II diabetes patients and control group for IGF2BP2 rs4402960 (G/T) gene polymorphisms. There was no association between the patients and the control group for TT and GG+GT genotype distribution ($p=0.8847$). This is the first study between IGF2BP2 gene polymorphisms and type II diabetes in Turkish population.

Key words: Polymorphism, IGF2BP2, Type II Diabetes

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insidansı giderek artan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara neden olan epidemik bir hastalıktır. Kanda glikoz seviyesinin artmasına sebep olan diyabet, glikozüri ile karakterizedir (1).

Tip II diyabet multifaktöriyel bir hastalık olup modern çağda genetik özelliklere çevresel faktörlerin de eklenmesi hastalığın prevalansında artışa neden olmuş ve dünyada son 20 yılda hızlı bir şekilde artmış olup görülme sıklığı %6 oranına yaklaşmıştır (2). Bu oranın popülasyondaki yaş ortalamalarının ve obezitenin artması ile paralel olarak artacağı ve 2025 yılında dünyada 300 milyon kişinin (3), 2030 yılında ise 366 milyon kişinin tip II diyabetli olacağı tahmin edilmektedir (4).

Türk popülasyonunda ise nüfusun %7.2'si diyabet hastasıdır (5). Bu hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörler ile birlikte çevresel faktörler de rol oynamaktadır (2). Diyabet riski taşıyan kişilerin belirlenmesi için gerekli yöntemlerin bulunması, hastalığın ortaya çıkmadan önlenmesini veya erken dönemlerde teşhis edilip tedavisini sağlanması açısından önem taşımaktadır. Diyabet hastalarında, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup kan şekeri düzeyinin seyri, lipid metabolizmasındaki değişiklikler, trombosit işlev bozukluğu gibi birçok etken, diyabette komplikasyonların oluşumunda rol oynamaktadır (6).

Diyabet, insüline bağımlı (IDDM- Tip I) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM- Tip II) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip II diyabet toplumda daha sık görülen ve genellikle 45 yaş ve üstünde ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (7). Tip II diyabet, uzun süreli insülin direnci ve β hücre yetmezliği ile karakterize olan kalp, damar, karaciğer, böbrek ve göz gibi birçok organı etkileyen metabolik bir hastalıktır. Tüm diyabet vakalarının % 80-90'ını oluşturmaktadır (8). Tip II diyabetin ülkemizdeki insidansı %1.6, prevalansı ise %3.5-5 arasındadır (6). Tip II diyabet patogeneğinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynamaktadır (9).

Tip II diyabetin gelişiminde genetik faktörlerin etkin rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar; kalıtsal geçiş örnekleri, popülasyonlardaki ve etnik gruplardaki farklılıklar, ikiz çalışmaları gibi genetik epidemiyolojik çalışmalardır.

Buna ek olarak hayvan modellerinde ve glikoz intoleransı görülen kalıtsal sendromlarda yapılan çalışmalar genetik faktörlerin hastalığın gelişimindeki etkisini göstermektedir (10).

İnsan genomunda en çok bulunan genetik varyasyonlardan biri olan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genetik varyasyonların %90'ını oluşturmaktadırlar. Bu SNP'ler diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, mental bozukluklar ve otoimmün hastalıklarda risk tayini için genetik belirteçler olarak kullanılabilir (11).

Glikoz transportu, beta hücre fonksiyonu, insülin sekresyonu ve insülinin dokulara iletiminde görevli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyon ve polimorfizmler, diyabet genetiğinin temelini oluşturmaktadır. Tip II diyabet ile ilişkili genleri tanımlamak için tüm genomu kapsayan ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS; Genome Wide Association Studies) diyabetle ilişkili birçok önemli gen tanımlanmıştır. Bu genlerden biri olan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA-Bağlayıcı Protein 2 (*IGF2BP2*) genindeki (rs1470579 ve rs4402960) SNP'lerin tip II diyabet riskini kısmen arttırdığı rapor edilmiştir (12-19).

IGF2BP-2, *IGF2BP2* geni tarafından kodlanan bir mRNA bağlayıcı protein ailesinden olup RNA'nın lokalizasyonunda, stabilizasyonunda ve translasyonunda rol oynayan bir moleküldür. *IGF2BP-2*, *IGF2* (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA)'nin 5'-UTR bölgesine bağlanarak ve *IGF2* translasyonunu düzenlemektedir (20). Pankreatik adacıklarda aşırı miktarda eksprese olan, önemli bir büyüme ve insülin sinyal molekülüdür (21). Onkofetal mRNA bağlayıcı bir protein ailesinden olan *IGF2BP2* geni 3 nolu kromozomun q27.2 bandında lokalizedir (22).

IGF2BP2 geninin 2. intronunda bulunan polimorfizmler tip II diyabet riskini etkilemekte ve erken süreçte insülin salınımıyla ve bozulmuş beta hücre fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (19, 23, 24). *IGF2BP2* varyantlarından en çok çalışılanı rs4402960 ve rs1470579 polimorfizmleridir (25). *IGF2BP2* yolağı ile ilişkili genlerle yapılan moleküler çalışmalar, *IGF2BP2*'nin etki mekanizmasını anlamayı amaçlamaktadır (26).

Bu çalışmada, Türk toplumunda Mersin örnekleminde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA-Bağlayıcı Protein 2 gen polimorfizmlerinin saptanması ve saptanan bu polimorfizmler ile tip II diyabet arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırılması hedeflenmiştir. Literatür taramasında Türk toplumunda Tip II diyabet ile

IGF2BP2 gen polimorfizmlerine ilişkin yapılan çalışmalara henüz rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda öncü niteliğinde olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan hormonlardan en önemlisi pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonudur. Diabetes Mellitus (DM), periferik dokularda insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan hiperglisemi ve glukozüri ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda görülen en yaygın klinik semptomlar polidipsi (artmış susuzluk), polifaji (artmış iştah), poliüri (sık idrara çıkma), halsizlik, ağız kuruluğudur (14,27,28).

DM, erken evrelerde kendini glikoz intoleransı ile göstermektedir. Kan veya idrar glikoz testleri sonucu ya da akut ve kronik komplikasyonların ortaya çıkması ile fark edilmektedir (29). DM, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (30). Kontrol altına alınamayan yüksek kan şekeri, uzun süreçte aterosklerotik, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, lipoprotein metabolizmasında bozukluklar ve hipertansiyon gibi çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (31). Hastalığın gelişiminde, beta hücre disfonksiyonundan insülin direncine kadar uzanan çeşitli fizyopatolojik süreçler etkilidir (9).

2.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi diyabetin prevalansında artışa neden olmaktadır (2). Uluslararası Diyabet federasyonu (IDF) 2000 yılı verilerine göre hastalığın 20-74 yaş aralığındaki prevalansı %4,6'dır. Bu durum kuzey Amerikada %7,8, Türkiye'nin de bulunduğu Akdeniz ve orta doğu ülkelerinde %7,7 olarak belirlenmiştir. 2010 ve 2030 yılları arasında gelişmekte olan ülkelerde diyabetli hasta sayısında %69, gelişmiş ülkelerde ise %20 oranında artış olacağı tahmin edilmektedir (32).

Ülkemizde, 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)

verilerine göre %7,2 oranında diyabet hastası olduğu tespit edilmiştir. Bu oranın % 90 kadarını, tip II diyabetli hastalar oluşturmaktadır. TURDEP sonuçlarına göre hem diyabet hem de bozulmuş glikoz toleransı, kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksektir. 2010 yılında yapılan 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi ile yapılan TURDEP-II verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1999 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülmektedir (5).

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanısı

DM tanısı, klinik semptomlar ve biyokimyasal testler sonucunda konmaktadır. DM, plazma glikoz düzeyindeki yükselmeye birlikte poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıyla kendini göstermektedir. Tanıda, açlık kan glikoz düzeyi önemli bir belirleyicidir. Tip II DM hastalarında venöz kan glikozu, arteryel kan glikozundan %10-15 daha düşüktür. Plazma kan glikoz düzeyleri ise tam kandaki glikoz düzeyinden, yaklaşık %15 daha yüksektir. Diyabetik semptomlar, erken evrelerde glikoz intoleransı ile açlıkta ise hiperglisemiyle kendini gösterir. Sonuç olarak diyabet, rutin olarak yapılan kan veya idrar glikoz testleri sonucunda ya da hastalık komplikasyonlarının ortaya çıkması üzerine fark edilmektedir (29).

1985 yılında, WHO (World Health Organization) tarafından standardize edilen DM tanı kriterleri, 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından yeniden düzenlenmiştir. 2013 yılında yapılan Ulusal Diyabet Kongresinde de bu kriterlere yer verilmiştir. Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterli olmaktadır.

2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

- 1) Diyabet semptomları olan kişilerde günün herhangi bir saatinde, plazma glikoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması,
- 2) En az 8 saatlik açlık sonrasında plazma glikoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması,
- 3) 75 gram glikoz kullanılarak yapılan Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'nin 2. saat glikoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması,
- 4) HbA1C \geq %6.5 olmasıdır.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Tanı kriterleri, kan glikozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri temel olarak almaktadır. Plazma glikoz ölçümüne göre tam kan glikoz ölçümü %11, kapiller glikoz ölçümü %7, serum glikoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur. HbA1C, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1C ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez. HbA1C testi anemi, hemoglobinopati ve gebelik varlığında tanı testi olarak kullanılamaz.

Eğer açlık kan şekeri 100-125 mg/dl aralığında ise kişide bozulmuş açlık glikozu (Impaired Fasting Glucose-IFG), OGTT sonrası 2. saat kan şekeri düzeyi 140-199 mg/dl aralığında ise kişide bozulmuş glikoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT) mevcuttur (31).

2.1.3. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus sınıflandırılmasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve Gestasyonel diyabet; primer, diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Çizelge 2.1. Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırılması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün 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	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (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) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin reseptör antikoları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA 2004) (33).

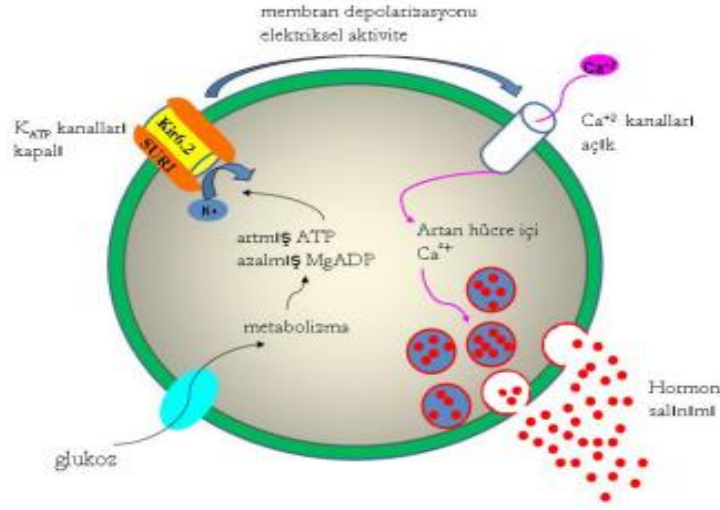
2.2. Pankreastan İnsülinin Salgılanması

Glikoz, β hücrelerinin en duyarlı olduğu uyarandır. Bu hücrelerin yüzeyinde, glikoza özgü glukoreseptörler ve glikozun membran dış yüzeyinden içeri taşınmasını sağlayan glikoz taşıyıcıları (GLUT-2) bulunmaktadır. Glikoz, bu taşıyıcılarla pankreatik β -hücrelerine alınarak glikolize uğrayarak bifazik insülin salınımına yol açmaktadır. Glukoreseptörler kalsiyum kanallarının açılmasını sağlamakta ve artan hücre içi kalsiyum miktarı, insülinin hızlı bir şekilde salınımını arttırmaktadır. Bu dönem kısa sürmekte ve 'erken faz' adını almaktadır. Erken faz önce hızlı olarak gerçekleşmekte olup daha sonra yavaşlayarak insülin salınım hızı da giderek azalmaktadır. Bu fazda, depo edilen insülin salgılanmaktadır.

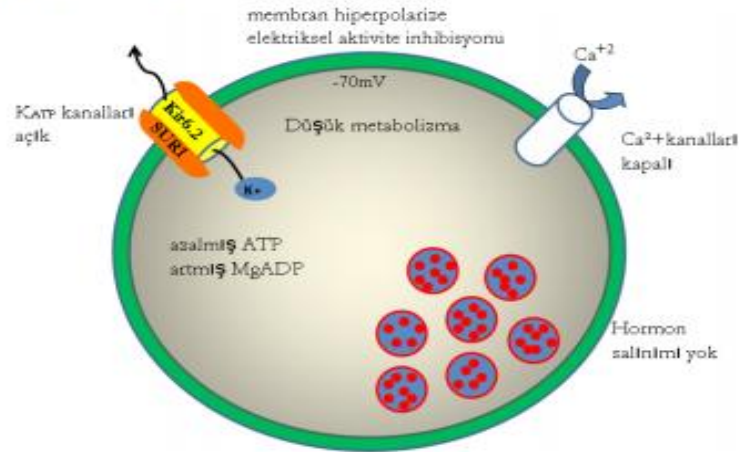
Geç faz ise uzun süreli insülin sekresyonunun olacağı ikinci evredir. Bu fazda hem depo edilen insülin hem de yeni sentez edilen insülin sekrete edilmektedir. Beta hücrelerindeki glikoliz sonucu hücre içi ATP seviyesi artmakta MgADP konsantrasyonu düşmektedir. Bu oransal değişime duyarlı olan ve β -hücre membranında lokalize olan ATP'ye duyarlı K^+ kanalları (KATP) kapanmaktadır ve sonuç olarak hücre dışına çıkamayan K^+ , hücre içindeki potansiyelin yükselmesine ve membranın depolarize olmasına yol açmaktadır. Membran depolarizasyonu ile membrandaki voltaj bağımlı Ca^{2+} kanalları açılması sonucu hücre içine Ca^{2+} girişi artmaktadır. Artmış hücre içi kalsiyum miktarı, salgı granülünün depoladığı insülinin hücre dışına salınmasına neden olmaktadır (34, 36)

Düşük glikoz düzeyinde ise pankreatik β -hücrelerinde metabolik aktivite düşmektedir. Hücre içinde ATP konsantrasyonu azalırken MgADP konsantrasyonu artmaktadır. MgADP, KATP kanalını stimüle ederek açılmasını sağlamaktadır. Hücreden potasyum (K^+) çıkışı, β -hücre membranının hiperpolarize olmasına ve Ca^{2+} kanallarının kapalı durumda kalmasına neden olmaktadır. Hücre içerisine Ca^{2+} girişi olmadığı için insülin salınımı gerçekleşmemektedir (36).

A. Yüksek Metabolizma



B. Düşük Metabolizma



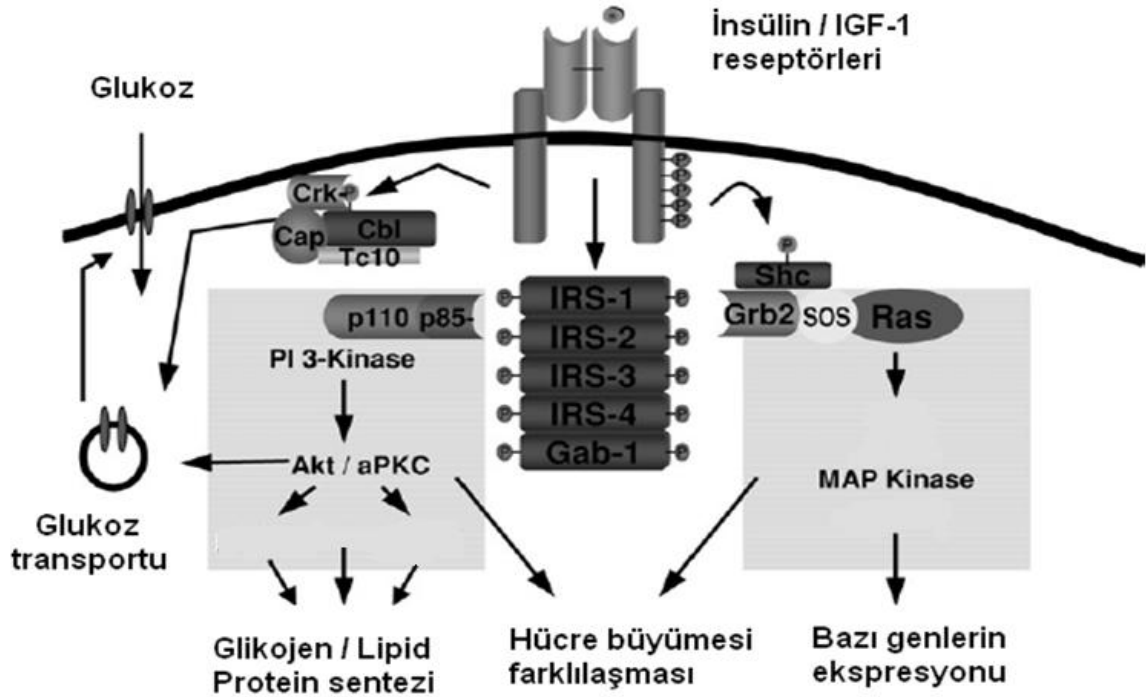
Şekil 2.1 Pankreatik β -hücre membranındaki KATP kanallarının elektriksel aktivite eşikli insülin salınımındaki yerinin şematize edilerek gösterimi (36).

2.3. İnsülin Sinyal Yolu

İnsülin, etkilerini hedef hücre membranındaki insülin reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Heterotetramerik yapıda bulunan insülin reseptörleri, tirozin kinaz reseptör ailesinden olup iki ekstraselüler alfa subuniti ve tirozin kinaz aktivitesi gösteren iki transmembran beta subunitinden oluşmaktadır. İnsülin, reseptörün alfa alt birimine bağlanarak hücresel etkilerini başlatmaktadır. Bu bağlanma ile beta alt biriminde yer alan spesifik tirozinlerin otofosforilasyonu gerçekleşmektedir. Tirozin kinaz aktivitesi

ile insülin reseptör substratlarının (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) tirozin fosforilasyonları, insülin reseptör aktivasyonunun ilk basamağıdır. Bu durum hücre içi sinyal iletimi başlatarak insülinin hangi etkiyi göstereceğini belirleyen sinyal yollarını harekete geçirmektedir (37).

İnsülin sinyal iletiminde fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI3 kinaz) yolağı ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağı olmak üzere iki ana yolak vardır. PI3 kinaz yolağı, IRS-1 ve IRS-2 üzerinden gerçekleşmekte ve PI3-kinaz enziminin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu yolak insülinin metabolik etkilerinin gerçekleştirilmesinde önemlidir. MAPK yolağı ise Grb2/Sos ile Ras üzerinden ilerlemekte ve MAPK'nın aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu yolağın, insülinin hücre büyümesinde ve farklılaşmasını uyarmada önemli rolü bulunmaktadır. Ayrıca bu yolağın protein sentezi ile ilgili genlerin ekspresyonundan sorumlu olduğu belirlenmiştir (38-41).



Şekil 2.2. İnsülin sinyal yolları

IRS proteinleri glüköz transportundan sorumludur ve intraselüler bir enzim olan PI3 kinaza bağlanarak PI3'in aktivasyonunu sağlamaktadır. Aktive olan PI3 kinaz,

fosfatidil inozitol (PI) substratlarına bağlanarak bu molekülleri fosforile etmektedir ve böylece PIP1, PIP2 ve PIP3 oluşumunu sağlamaktadır (43). Bu moleküller fosfatidil inozitol bağımlı kinaz (PDK1) enzimine bağlanarak bu enzimi aktive etmekte, PDK1 olarak da bilinen AKT (protein kinaz B)'nin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Aktive olmuş AKT, sitozolde bulunan GLUT-4 adlı glikoz taşıyan proteininin plazma membranına doğru hareket etmesini ve glikozun hücre içine girişine alınmasını sağlamaktadır. AKT ve PI3 kinaz, insülinin birçok etkisinde merkez molekül olduklarından bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilmektedir (44).

İnsülin, dolaylı olarak sitoplazmada bulunan ve glikozun hücre içine taşınmasını sağlayan glikoz transport proteinlerinin (GLUT) translokasyonunu sağlayarak onları işlevsel duruma getirmektedir (41). İnsülin reseptörünün iki izoformu bulunmaktadır ve bu izoformların farklı görevleri olduğu düşünülmektedir. Bunlardan Exon 11+ olarak da bilinen isoform B'nin tip II diyabet hastalarında ve obezlerde iskelet kasında normale göre fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (42).

2.4. Tip I Diabetes Mellitus

Diyabet olgularının büyük çoğunluğu, iki büyük kategori içerisinde yer almaktadır. Bunlardan ilki pankreas β -hücrelerinin yıkımı nedeniyle oluşan Tip I diyabettir. Bu tip diyabette insülin hem hiperglisemik semptomları kontrol etmekte hem de hastanın ketoasidoza girmesini önlemektedir (9,46). İnsülinin eksikliği veya yokluğu Tip I diyabetin oluşmasına neden olmakla birlikte oluşan ketoasidoz nedeniyle Tip I DM hastaları, mutlaka insülin kullanmak zorundadır. Bu nedenle "İnsülin'e bağımlı diyabet" olarak da adlandırılmaktadır.

Tip I DM, genetik yatkınlığı olan çocuklarda viral enfeksiyonlar, stres, herhangi bir toksine maruz kalma gibi aniden ortaya çıkan etkenlerden dolayı 5-15 yaşları arasında hızla gelişmektedir. Çocukluk döneminde başlayan bu hastalık nadiren daha ileriki yaşlarda da görülebilmektedir. Klinik semptomlar sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlamaktadır. Ülkemizdeki prevalansı yaklaşık olarak 1/2000'dir (47).

Tip I DM ile ilişkili birçok genin belirlenmiş olması bu hastalığın temelinde poligenik bir eğilim olduğunu göstermektedir. Tip I DM için en önemli genetik faktör

HLA (Human Leukocyte Antigen) kompleksidir. *HLA* genleri 6. kromozom üzerinde lokalizedir. HLA kompleksindeki polimorfizmlerin, tip I DM gelişme riskinin %40-50'sinden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı populasyonlarda tip I diyabete yatkınlık sağlayan antijen tiplerinin farklılık gösterdiği bunların beyaz ırklarda HLA B8, HLA B15, HLA DR3 ve HLA DR4, zenci ırklarda HLA DR7, Japonlar'da HLA DR9 antijenleri olduğu saptanmıştır (48, 49).

Poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve ketoasidoz koması ile kendini gösteren Tip I DM, insülin, egzersiz ve uygun diyet ile tedavi edilmektedir. Birçok farklı insülin tedavisi uygulamalarına ek olarak immünoterapi gibi yeni tedavi yöntemleri üzerinde de çalışılmaktadır (47). Tip I DM'nin, etyolojik sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (Çizelge 2.2.)

Çizelge 2.2. Tip I Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

1. Pankreas beta hücrelerinin idiyopatik otoimmün yıkımı,
2. Poliglandüler otoimmün sendrom Tip-2 (Schmidt Sendromu)
3. Viral enfeksiyonların neden olduğu β - hücreyi yıkımı
 - Konjenital rubella virüsü
 - Sitomegalo virüs
 - Koksaki B (Tip B4 ve B3)
 - Diğerleri
4. Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı
5. Pankreas β - hücrelerinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar
 - N-3- pyridylmethyl- N-p-nitrophenylurea
6. Genetik sendromlar
 - DIDMOAD sendromu (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık)
 - Fredreich ataksisi
7. Diğer: Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle gelişen insülin salgısı azalması

2.5. Tip II Diabetes Mellitus

İnsülin sekresyonunda eksiklik veya insülin rezistansı (IR) nedeniyle oluşan diyabet tip II diyabet olarak tanımlanmaktadır (46). Toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Genetik yatkınlığın yanı sıra obezite, beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin de fenotipi etkilemesinden dolayı hastalık poligenik ve multifaktöriyeldir (2).

Tip II diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %80-90'ını oluşturmakta ve genellikle erişkin dönemde başlamaktadır (8). Dünyada son 20 yılda tip II diyabet hızlı bir şekilde artmış ve görülme sıklığı %6 oranına yaklaşmıştır. Bu oranın popülasyondaki yaş ortalamalarının ve obezitenin artması ile paralel olarak artacağı ve 2025 yılında dünyada 300 milyon bireyin (3), 2030 yılında ise 366 milyon bireyin tip II diyabet'li olacağı tahmin edilmektedir (4).

İnsüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) olarak da adlandırılan Tip II diyabette; pankreatik β hücrelerinin hasar görmesi, β hücre kayıpları ve insülin etki mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle oluşan insülin direnci söz konusudur (50). Bu tip diyabette, hastada uzun zamandır hipoglisemi bulunabilmekte ve hastalık tam olarak kendini göstermeden önce hedef organlarda patolojik ve fizyolojik değişimlere neden olmaktadır (51). Tip II diyabet hastalarında glikoz intoleransı uzun süredir bulunmakta ve metabolik düzeyde bozukluklar gelişmesine yol açmaktadır. Çevresel faktörler ve genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip II diyabete yol açmaktadır

Bunlar:

1. Periferik dokulardaki insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu
2. Pankreastan insülin salınım kusuru
3. Karaciğerde glikoz üretiminin artması (9).

2.5.1. Periferik Dokulardaki İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu

Tip II diyabet genetik olarak yatkın kişilerde insülin direnci ve pankreatik beta hücre harabiyeti sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. İnsülin, glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktadır. İnsülinin hedef dokuları olan kas, yağ ve karaciğer dokusunda; insülinin etkisine karşı duyarlılığın azalması insülin direnci olarak tanımlanmakta ve bu durum hepatik glikoz sekresyonunu bozmaktadır (52, 53). Bu

dokularda insülin direnci varsa glikozun dokulara alınıp kullanılması zor olmaktadır. Bununla birlikte kas ve yağ hücresinde glikoz tutulumu (uptake) azalmakta ve bundan dolayı kandaki glikoz seviyesi artmaktadır. Artan glikoz kanda hipergliseminin gelişmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda pankreasta beta hücrelerinden daha fazla insülin salınmakta; aşırı salınan insülin de açlık hissine, daha çok yeme ve atıştırmaya neden olmaktadır. Kanda dolaşan aşırı insülin miktarı; glikoz intoleransı, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz gibi kronik hastalıkların oluşması için uygun bir ortam hazırlamaktadır (52).

Yaşlanma, azalmış fiziksel aktivite, obezite, fiziksel ve ruhsal stres, akromegali, glukokortikoid ilaçlar, gebelik, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, hiperglisemi ve genetik yatkınlık insülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkenlerdir (54, 55).

İnsülin direncinden sorumlu mekanizmalar şunlardır:

- Prereseptör düzeyde; anormal beta hücre salgı ürünleri, insülin antikorları vb,
- Reseptör düzeyinde; reseptör sayısında azalma, reseptör mutasyonları ve
- Post-reseptör düzeyde; tirozin kinaz aktivitesinde azalma, reseptör sinyal arasındaki etkileşimde bozukluklar, glikoz taşınmasında azalma, glukoz taşıyıcılarındaki defektler, glikoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikoliz/glikoz oksidasyonundaki defektler gelişebilmektedir (56).

İnsülin direnci, kasta glikoz kullanımı bozarak postprandiyal plazma glikoz konsantrasyonlarını önemli derecede yükseltmektedir. Bu durumu kompanse etmek için insülin sekresyonu, pankreastaki beta hücreleri tarafından arttırılır ve bunun sonucunda hiperinsülinemi meydana gelmektedir. Hiperinsülinemi, açlık glikoz konsantrasyonlarını ve karaciğerde glikoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilmektedir. IR'nin giderek artması bu durumu tersine çevirmektedir. Açlık ve postprandial hipergliseminin oluşumu β -hücrelerinin daha çok çalışmasına neden olur ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltıp insülinin metabolik etkilerini bozarak insülin direncini daha da arttırmaktadır.

İnsülin direncini telafi etmek için β -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açmaktadır. Daha sonra apoptozis ile beta hücrelerinde

kütle kaybı meydana gelmektedir. Bunun sonucunda insülin salınım eksikliği ve diyabet gelişmektedir (52). Tip II diyabet teşhisi konan hastalarda β hücre fonksiyonunun %50'si kaybolmuştur. Beta hücresi tarafından en önemli uyaran glikozun tanınmasında, insülin sentezi ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar, bozulmuş beta hücre fonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır (57).

2.5.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma

Diyabet hastalarında birinci faz bazen de ikinci faz insülin salınımı azalma göstermektedir. Sağlıklı bireylerde bifazik insülin salınımı, ilk 30 dakikadaki erken faz ve postprandial hiperglisemik dönemdeki 1-2 saat süren geç fazdan oluşmaktadır. Tip II diyabet hastalarında insülin sekresyonunun azalmasıyla ortaya çıkan karakteristik β hücre defekti ilk fazda ortaya çıkmaktadır. Bu kişilerde bozulmuş olan insülin sekresyonu, plazma glikoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olmaktadır.

Glikoz metabolizmasında hücre içerisinde meydana gelen pek çok olay (glikoz transportu, glikojen sentetaz, privat dehidrogenaz) dolaşımdaki insüline bağlı olmakla birlikte insülin yeterli etkiyi gösteremediğinde, glikoz-transport sistemi bozulmakta ve glikoz metabolizmasındaki enzimatik reaksiyonlar baskılanmaktadır. Ayrıca insülin eksikliğinin ortaya çıkması insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisini ortadan kaldırmakta ve böylece plazma serbest yağ asitleri miktarını arttırmaktadır. Bu da hücre içi glikoz kullanımının bozulmasına neden olmaktadır (58, 59).

2.5.3. Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

İnsülin, pankreastan salgılanan ve kandaki glikoz seviyesini düzenleyen bir hormon olup karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılamaktadır. Bununla birlikte iskelet kasında glikoz kullanımını uyararak kan glikozunu düşürmektedir. Glikoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip II diyabetli kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur. İnsülinin başlıca etki ettiği iskelet kası ve yağ dokusunda glikoz alımının azalması yani insülin direnci oluşması karaciğerde glikoz yapımını arttırmakla birlikte bu artış açlık plazma glikozunun yükselmesine neden olmaktadır ve bu da tip II diyabet patogenezinde de anahtar rol oynamaktadır

(60). Tip II DM; insülin etkisine göre, insülin sekresyonuna göre, bilinmeyen patogenez ve tasnif dışı olmak üzere dört ana başlık altında incelenmektedir (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Tip II Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırılması

<p>A) İnsülin Etkisine Göre</p> <p>1- Glikoz klirensinde intraselüler defekt</p> <p>2- İnsülin reseptör fonksiyonunda bozukluk</p> <p>a- İnsülin reseptör antikoru</p> <p>b- İnsülin reseptör mutasyonu (kromozom 19 p)</p> <p>3- İnsülin yapısında bozukluk</p> <p>a- İnsülin gen mutasyonu (kromozom 11 p) insülin yapı anormallığı</p> <p>b- Proinsülinin insüline dönüşümünde bozukluk</p> <p>4- İatrojenik</p> <p>a- Glukokortikoidler</p> <p>b- Büyüme hormonu</p> <p>c- Nikonitik asit</p> <p>d- Diğerleri</p> <p>B) İnsülin Sekresyonuna Göre</p> <p>1- Sinyal defekti</p> <p>a- Glukokinaz (hexokinaz IV) mutasyonu (kromozom 7 p)</p> <p>2- β hücre kitlesinin yıkımı</p> <p>a- Otoimmün β hücre yıkımı</p> <p>b- Pankreatitis (fibrokalkülöz pankreatik DM)</p> <p>c- Diğer sebepler</p> <p>C) Bilinmeyen Patogenesis</p> <p>1- Malnutrisyon DM</p> <p>2- Kistikfibrosiz</p> <p>3- Talasemi</p> <p>4- Hemokromatosis</p> <p>D) Tasnif Dışı</p> <p>1- İnsülin sekresyon ve etkisinde bilinmeyen nedenle azalma</p>
--

2.5.4. Tip II Diabetes Mellitus'un Evreleri

2.5.4.1. Preklinik dönem

Bu evrede beta hücre fonksiyonları normaldir ve periferik dokulardaki insülin direncini kompanse etmek için normale göre daha fazla insülin salgılanmakta ve hiperinsülinemi aşılmaya çalışılmaktadır. Bundan dolayı bu evrede kan glikozu normal düzeydedir. OGTT normaldir.

2.5.4.2. Bozulmuş glikoz toleransı dönemi

Bu fazda insülin rezistansı daha da ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir ancak, postprandial hiperglisemi başlamıştır. Aşırı çalışan beta hücreleri fonksiyonlarını kaybetmeye başlamakta ve insülin salınım eksikliği gelişmektedir. Bu dönemde açlık glisemisi normaldir fakat; OGTT'de ikinci saat değeri 140 mg/dl'nin üstüne çıkmaktadır. Bu evrede kronik arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) kolesterol düşüklüğü gibi makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bozulmuş glikoz toleransı ve preklinik dönemlerin ikisine "kompanse periferik insülin direnci" dönemi denmektedir. Bu dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

2.5.4.3. Aşikar diyabet

Üçüncü faz ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmakta ve açlık hiperglisemisi ile aşikar diyabet meydana gelmektedir. Aşikar diyabete geçişte üç önemli mekanizma işlev görmektedir. İlk olarak aile öyküsüyle birlikte hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi beta hücre fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır. İkinci mekanizma hepatik glikoz üretiminin artmasıdır ve bu da bozulmuş glikoz toleransı döneminde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik dokularda insülin direncinin giderek artmasıdır.

Aşikar diyabetin ilk dönemlerinde tedavi için diyet, fiziksel aktivite ve oral antidiyabetik ajanlar yeterli olmakla birlikte bu dönem uzun yıllar sürmektedir. İnsülin tedavisine beta hücre fonksiyonları tamamen azaldığında ihtiyaç duyulmaktadır (61-64).

2.5.5. Tip II Diyabet'in Komplikasyonları

1. Akut komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2. Kronik komplikasyonlar:

1. Mikrovasküler Hastalıklar

- Diyabetik Retinopati
- Diyabetik Nefropati
- Diyabetik Nöropati (Simetrik Periferik Nöropati, Mononoröpati, Otonomik Nöropati)

2. Makrovasküler Hastalıklar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Periferik Damar Hastalıkları
- Serebrovasküler Hastalıklar

3. Diğerleri

- Dermatolojik Bozukluklar
- Genitoüriner Bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati)
- Gastrointestinal Bozukluklar (gastroparezi, diare) (65).

2.5.6. Tip II Diyabet İçin Risk Faktörleri

Diyabet açısından genetik yatkınlığa, sedanter yaşam ve abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi dismetabolik durumların eklenmesi tip II diyabet gelişim riskini oldukça artırmaktadır (66, 67).

- 1- Yaşlanma: Tip II diyabet yaşlanma ile birlikte artış göstermektedir. 65 yaş ve üzeri 4200'e yakın kadın ve erkek arasında yapılan 12 yıllık bir araştırmada, 50 yaşındayken vücut yağı en yüksek ölçülen kişilerin vücut yağı en az olanlara kıyasla diyabete yakalanma olasılığının dört kat daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

- 2- Cinsiyet: Tip II diyabet gelişmekte olan toplumlarda kadınlarda daha sık görülmektedir. Bunun aksine İşkandinav lkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.
- 3- Genetik faktörler: Tek yumurta ikizlerinde yüksek tip II diyabet konkordans oranı, tip II diyabetin gelişiminde genetik faktörlerin etkin rol oynayabileceğini göstermektedir.
- 4- Etnik köken: Irksal ve etnik köken diyabet riskini etkilemektedir. Örneğin siyahlar, İşpanyol kökenliler, Asyalılar ve Amerikan yerlilerinde, beyazlara oranla tip II diyabet riski daha yüksektir.
- 5- Genetik belirteçler: Bazı ailesel özel diyabet formlarında spesifik gen mutasyonları gösterilmiş olup çeşitli etnik gruplarda tip II diyabetin bazı HLA gruplar ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
- 6- Obezite ve vücut yağ dağılımı: Tip II diyabetteki en önemli faktör, fazla kilolu olmaktır. Tip II diyabet hastalarının yaklaşık yüzde 80'i fazla kilolu ya da obezdir, kilo arttıka tip II diyabet riski artış göstermektedir. Yapılan araştırmalar diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden başka vücut yaş kitle artışı ile paralel olarak arttığın ortaya koymuştur. Yağların nerede yoğunlaştığı da önemlidir. Karın bölgesinde aşırı yağ bulunanlar tip II diyabete yakalanma olasılığı, kalçaları ve uyluk çevresi aşırı kilolu olan kişilere göre daha yüksektir. Son araştırmalar bel çevresi ölçümünün diyabet açısından genel vücut ağırlığından daha iyi bir risk göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır.
- 7- Fiziksel inaktivite: Hareketsiz yaşam tarzı tip II diyabet gelişmesinde önemli rol oynayan bir risk faktörüdür. Yapılan alışmalar düzenli egzersiz alışkanlığının bozulmuş glikoz toleranslı hastalarda tip II diyabet gelişme riskini azalttığını göstermektedir.
- 8- Diyet: Yağlı yiyeceklerle beslenen bireylerde tip II diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Diyabet tedavisinde kan şekeri kontrolünü sağlamak için sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılması önemlidir.
- 9- Cinsiyet hormonları: Kadınlarda cinsiyet hormonlarının bağlayıcı globulin seviyesinin azalması erişkin tip II diyabetin ortaya çıkmasının bir nedeni olabilmektedir. Hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve insülin rezistansının

birlikte görüldüğü polikistik over sendromlu hastalarda diyabet gelişme riskinin fazla olduğu görülmüştür.

10- Alkol ve sigara kullanımı: Alkol ve sigara kullanımı ile tip II diyabet gelişmesi arasında doğrusal ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Günde ortalama 1 paket sigara içenlerde tip II diyabet riski 2 kat artmakta, bu kişilerde diyabet ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Aşırı alkol tüketimi hipoglisemiye yol açabilmektedir. Alkol karaciğerde parçalanana kadar glikoz üretimi engellenmekte bu sırada karaciğer glikojen depolarındaki glikozu kullanabilmektedir ancak bunlar da tükendiğinde hipoglisemi ortaya çıkmaktadır. Alkol tüketimi ile birlikte uygunsuz beslenme, glisemi regülasyonunu olumsuz yönde etkilemekte bu da diyabet hastaları için bir risk faktörü oluşturmaktadır (68, 69).

2.5.7. Tip II Diyabetin Etyopatogenezinde Genetik Faktörlerin Rolü

Diyabet genetiğinin temelini; insülin direnci ve sekresyonu, glikoz metabolizması ve transportu, beta hücre fonksiyonu ve etki mekanizmasında görevli proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyon ve polimorfizmler oluşturmaktadır. Bu mekanizmalarda meydana gelen bozukluklara genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörlerin eklenmesi yıllar içinde diyabete neden olmaktadır (12-18).

Farklı etnik gruplardaki yüksek tip II diyabet sıklığı, kalıtsal geçiş örnekleri, tek yumurta ikizlerinde yüksek görülme oranı, genetik markerlar kullanılarak yapılan popülasyon ve aile çalışmaları, hayvan modellerinde görülen glikoz intoleransı ve genetik sendrom çalışmaları Tip II diyabetin gelişiminde genetik faktörlerin etkin rol oynayabileceğini göstermektedir (10).

Genetik olarak tip II diyabet, monogenik ve poligenik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Monogenik formlar nadir görülen tek bir gendeki mutasyonlar sonucu oluşan, belirli klinik ve fenotipik özellikler gösteren tip II diyabet formlarıdır. Fenotip/genotip oranı 1'e yakındır ve genetik faktörler patogenezde önemli rol oynadığı için hastalığın kliniği çevresel faktörlerle çok az değiştirilebilmektedir (70). Tip II diyabetli vakaların yalnızca %5-10'ununda monogenik kalıtım görülmektedir. Bunlar ise gençlerde görülen ergin başlangıçlı diyabet (MODY; Maturity onset diabetes of the young), insülin direnci sendromu, mitokondrial diyabet ve neonatal diyabetli

hastalardır. MODY, erken başlayan hiperglisemi ve insülin sekresyonundaki bozulma ile karakterize olan otozomal dominant kalıtılan bir diyabet alt grubudur (71).

Poligenik tip II diyabet formu ise multifaktöriyel olup etiopatogenezi heterojendir. Etnik ve kişisel farklılıklar göstermektedir (72). Araştırmacılar tip II diyabet ile ilişkili genleri tanımlamak için tüm genomu kapsayan ilişkilendirme çalışmaları (GWAS; genome wide association studies) ve linkage (bağlantı) analiz yöntemlerini kullanmışlardır (73). Glikoz transportu ve metabolizması, insülin direnci, beta hücre fonksiyonu, insülin sekresyonu (GLUT2, glukokinaz, iyon kanalları, preproinsülin, β hücre transkripsiyon faktörleri) ve obezite (santral sinir sistemi mediyatörleri, leptin ve leptin reseptörü) peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörü, beta hücrelerinde eksprese edilen çinko taşıyıcısı, *IRS* ve *CAPN10*'u kodlayan genlerin diyabet gelişiminde aday genler olabileceği düşünülmektedir (74).

Transkripsiyon faktör 7 benzeri 2 (*TCF7L2*), Potasyum kanalı alt familyası J üyesi 11 (*KCNJ11*), Hematopoetik eksprese homeobox (*HHEX*), Çinko transporter ve çözünen taşıyıcı aile üyesi 30 (*SLC30A8*), CDK5 düzenleyici alt birimi ilişkili protein 1 (*CDKAL1*), Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (*CDKN2A/2B*), *IGF2BP2* ve Potasyum voltaj-kapılı kanal altfamilya üyesi KQT (*KCNQ*) genlerindeki bazı varyantların insülin salgılanmasında, insülin direncinde ve β hücre fonksiyonunun regülasyonunda rol oynadığını rapor edilmiştir.

Bunlara ek olarak Peroksizom proliferatör aktiveli reseptör gamma 2 (*PPARG-gamma*) genindeki varyantların insülin sekresyonunda görev aldığı, Kalpain-10 (*CAPN10*) genindeki varyasyonların glikoz transportunda rol oynadığı, Melanokortin reseptör 4 (*MCR4*) ve Yağ kütlesi obeziteyle ilişkili gen (*FTO*) genlerindeki varyasyonların ise obezite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu genlerin polikistik over sendromunu patogenezinde rol oynadığı rapor edilmiştir (19,23,24,75).

Son yıllarda insülin direnci ile ilişkili genlerde yapılan çalışmalarda transmembran protein ailesinden olan ve birçok patojene karşı doğal bağışıklığın oluşmasını sağlayan Toll-like reseptörlerin (TLR) inflamasyon sonucunda insülin duyarlılığını etkilediği görülmüştür. İnflamasyon, Toll-like reseptör ailesinden TLR4'ün aktivasyonu ile insülin duyarlılığını engellemekte ve bu durum insülin direncine ve tip II diyabete neden olmaktadır. TLR4, Miyeloid farklılaştırma faktörü 88 (MyD88), IL-1 reseptör bağlantılı kinaz kompleksi 1 (*IRAK1*), IL-1 reseptör bağlantılı kinaz kompleksi

(IRAK4), Toll/IL-1R bölgesi içeren protein (TIRAP) ve TNF Reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6) gibi TLR4 sinyal yolağı üyelerinin genetik varyantlarının tip II diyabette insülin direnci için aday olduğu belirlenmiştir (76).

Tip II diyabet aile öyküsü olan bir bireyde tip II diyabet gelişme riski, aile öyküsüne sahip olmayan bireye göre 3 kat daha yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde konkordans %70 iken, çift yumurta ikizlerinde %20-30 civarındadır. Birinci derece akrabasında tip II diyabet bulunan kişilerin %15-25'inde diyabet ya da bozulmuş glikoz toleransı gelişmektedir. Anne ve babasından biri tip II diyabet olan bir kişide, tip II diyabet gelişme riski %40 olarak hesaplanmıştır. Anne ve babası da diyabet olan bir bireyde ise, tip II diyabet gelişme riski %70 olarak bulunmuştur. Farklı kültürel ve coğrafik alanlarda yaşayan genetik açıdan benzer toplumlarda tip II diyabet prevalansının değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Tip II diyabette aynı gendeki farklı SNP'ler ya da diğer aday genlerdeki SNP'ler birlikte bulunduğu zaman toplu etki göstermektedir bu da tip II diyabet gelişme riskini arttırmaktadır. Ailesinde tip II diyabet öyküsü olan bireylerin beslenme ve fiziksel aktivite gibi alışkanlıkları düzenlemesi, hastalığın ortaya çıkışını geciktirebilmekte veya engelleyebilmektedir (77).

2.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF)

İnsülin Benzeri Büyüme faktörleri (IGF) genellikle lokal olarak etki gösteren hücre proliferasyonunda ve apoptozunda rol oynayan moleküllerdir. IGF sistemi, IGF'lerden (IGF-1 ve IGF-2), IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP-1-6) ve IGF reseptörlerinden (Tip I IGF reseptörü ve Tip II IGF reseptörü) oluşmaktadır. Primer aminoasit dizilimleri birbirlerine çok benzemekte yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer almaktadır. IGF'ler büyüme hormonunun (GH) anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğunda yer almaktadır. Karaciğer, büyüme hormonu reseptörleri bakımından zengindir ve IGF'lerin kan dolaşımına salındığı en önemli kaynaktır. IGF'ler metabolik olarak da hipoglisemiye neden olmalarından dolayı proinsüline benzemektedirler (78). Her iki IGF molekülünün insülin reseptörlerine düşük affinite ile bağlanması proinsüline olan yapısal benzerliği açıklamaktadır. Ayrıca yapısal farklılıklardan dolayı insülin, IGF bağlayıcı proteinlere bağlanamamaktadır. IGF'ler temelde karaciğer tarafından sentezlenirken, kas dokusu gibi bazı lokal dokularda da sentezlenmektedir (79).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri çocukluk dönemi boyunca normal gelişmede rol oynarken, erişkin dönemde ise hücre metabolizmasında rol oynamaktadır. IGF'ler aynı zamanda, malign büyümenin gelişimine katkıda bulunabilen, bozulmuş stimülasyonda rol oynayan antiapoptotik faktörlerdir (80). IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki önemli forma sahiptirler. Tek zincirli polipeptit yapısında olan ve insülin ligandlarından oluşan bu formlar aynı zamanda hücre proliferasyonunu ve protein sentezini de uyarırlar (79).

Somatomedin C olarak da adlandırılan IGF-1, 70 aminoasit içeren peptid yapıda bir hormon olup postnatal dönem boyunca dolaşımda bulunmaktadır. Glikoz metabolizmasını düzenlenmesine rol oynayan IGF-1, mitojenik ve insülin benzeri metabolik etkilere sahiptir. GH'nin kontrolü altında karaciğerde sentez edilir ve kana sekrete edilir (78). Normal büyüme ve gelişimde, doku onarımı ve düzenlenmesinde, Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde, hücre üreme ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. IGF-1, insülin seviyesini düşürerek glikoz metabolizmasını düzenlemekte ve aynı zamanda insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda IGF-1'in beta hücrelerinin korunmasında önemli rolü olduğu ayrıca düşük IGF-1 seviyelerinin kısa ve obez bireylerde, düşük doğum ağırlığı ve tip II diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (81).

IGF-2 ise insülin hareketini uyaran ve ilerlemesini sağlayan polipeptid yapısında bir büyüme faktörüdür. GH'nin büyümeyi hızlandırmada major mediatörü olarak görev yapmaktadır. IGF-2, 67 aminoasit içeren nötral bir peptiddir (79). Birçok türde yapılan çalışmalarda IGF-2'nin fetal gelişimde etkin rol oynadığı, IGF-2'nin eksprese edilmediği durumlarda intrauterin ve perinatal büyümeyi geciktirdiği gözlenmiştir. Doğum sonrası dolaşımdaki seviyeleri genellikle azalmaktadır (82). İnsan fetüsünde gebeliğin ikinci yarısından itibaren beyin hariç tüm fetal dokularda IGF-1 ve IGF-2 transkripsiyonun var olduğu gösterilmiştir (83).

2.6.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP) ve Fonksiyonları

IGF'ler kanda serbest olarak ya da spesifik bağlayıcı proteinlerle (BP) taşınmaktadırlar. Bu bağlayıcı proteinler IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlamakta ve IGF'lerin yarılanma ömrünü uzatmak için onları proteolitik degradasyondan korumaktadırlar. Dolaşımdaki IGF'lerin çoğu proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Bu yüksek derecede bağlanma özelliği olan proteinlere IGFBP (IGF Bağlayıcı Proteinler) adı verilir. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından düzenlenmekte ve gelişme boyunca da eksprese olmaktadır. Altı farklı IGFBP tanımlanmıştır. IGFBP'lerin başlıca fonksiyonu hedef dokulara IGF taşınmasıdır. Yüksek affiniteli proteinler olan IGFBP'ler, bütün ekstrasellüler sıvılarda ve dokularda bulunmaktadır (82).

Bağlayıcı proteinler, IGF'lerin insülin benzeri etkilerini önlemekte, kapillerden geçişini sınırlamakta ve membran reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. Bununla birlikte IGF'ler serum proteazlarının etkisiyle bağlayıcı peptidler ayrıldıktan sonra aktive olmaktadır (84). IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır ve Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluşturmaktadırlar (85). IGFBP konsantrasyonları diyabet hastalarında yükselirken, insülinoma görülen hastalarda düşük seviyede bulunmaktadır (79, 86).

IGFBP'ler farklı doku hücreleri tarafından sentezlenmekte olup insan fibroblastları IGFBP-3, 4, 5'i, düz kas hücreleri IGFBP-2,3 ve 4'ü, endometriyum IGFBP-1,2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri IGFBP- 2,3 ve 4'ü sentezleyip salgılaya yeteneğine sahip dokulardır (87).

IGFBP-1 ve IGFBP-2 serumda bulunan düşük molekül ağırlıklı glikozillenmemiş proteinlerdir (79). IGFBP-1, 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir, amniyotik sıvıda büyük miktarda bulunmakta ve karaciğer hücrelerinden salgılanmaktadır (88). IGFBP-1 konsantrasyonu serum insülin seviyeleri tarafından da kontrol edilmektedir.

IGFBP-2 dolaşımda ikinci en bol bulunan IGFBP'dir. IGFBP-2'nin molekül ağırlığı 31 kDa'dır; serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunmaktadır. Birçok hücre tarafından salgılanmakta, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunmaktadır (88).

IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. IGFBP-3 plazmada yüksek konsantrasyonda bulunan ve IGF-1 için afinitesi en yüksek olan taşıyıcı proteindir. 45-54 kDa ağırlığındadır. IGF-1'in %95'i ve IGF-2'nin tümü IGFBP-3'e bağlıdır, bu kompleksin plazmadaki yarılanma süresi 12-15 saattir. IGFBP-3, IGF-1 için depo görevi yapmakta ve bu faktörün dokulara transferinden de sorumlu tutulmaktadır.

IGFBP-4'ün 24 kDa glikoprotein yapısında glikozillenmiş ve glikozillenmemiş formları bulunmaktadır. Serumda ve seminal plazmada bulunmakta ve birçok hücre tarafından sentezlenmektedir. IGFBP-3 ve IGFBP-4'ün en önemli fonksiyonları, IGF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IGF-1 ve IGF-2 miktarlarını kontrol etmektir (89).

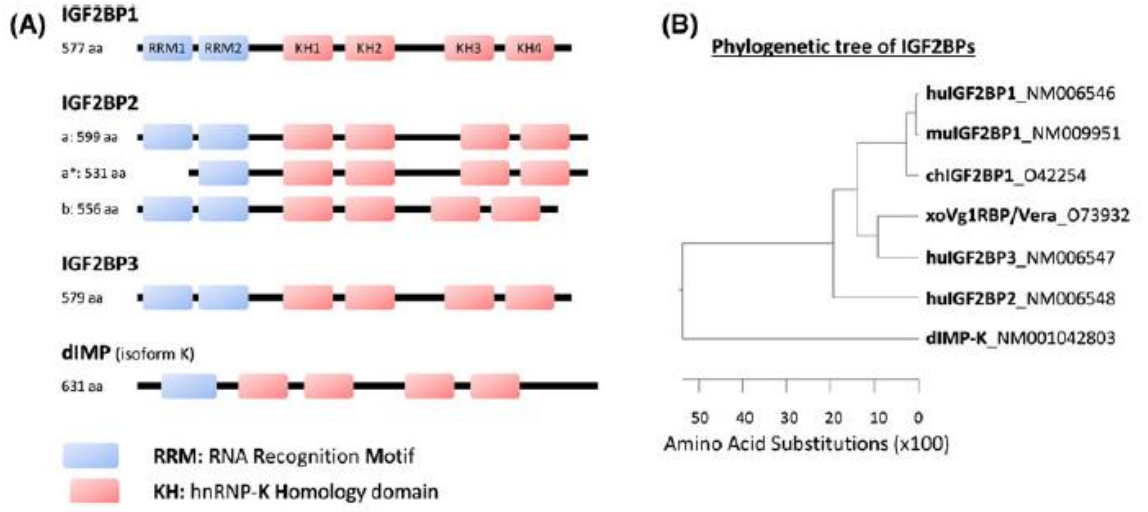
IGFBP-5 hızlı büyüyen fetal dokularda, serebro spinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. IGFBP-5'in osteoblastların yenilenmesinde önemli rolü olduğu belirtilmektedir (90).

IGFBP-6 serebro spinal sıvıda bulunmakta ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilmektedir (88, 91).

2.7. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Proteinler (IGF2BP)

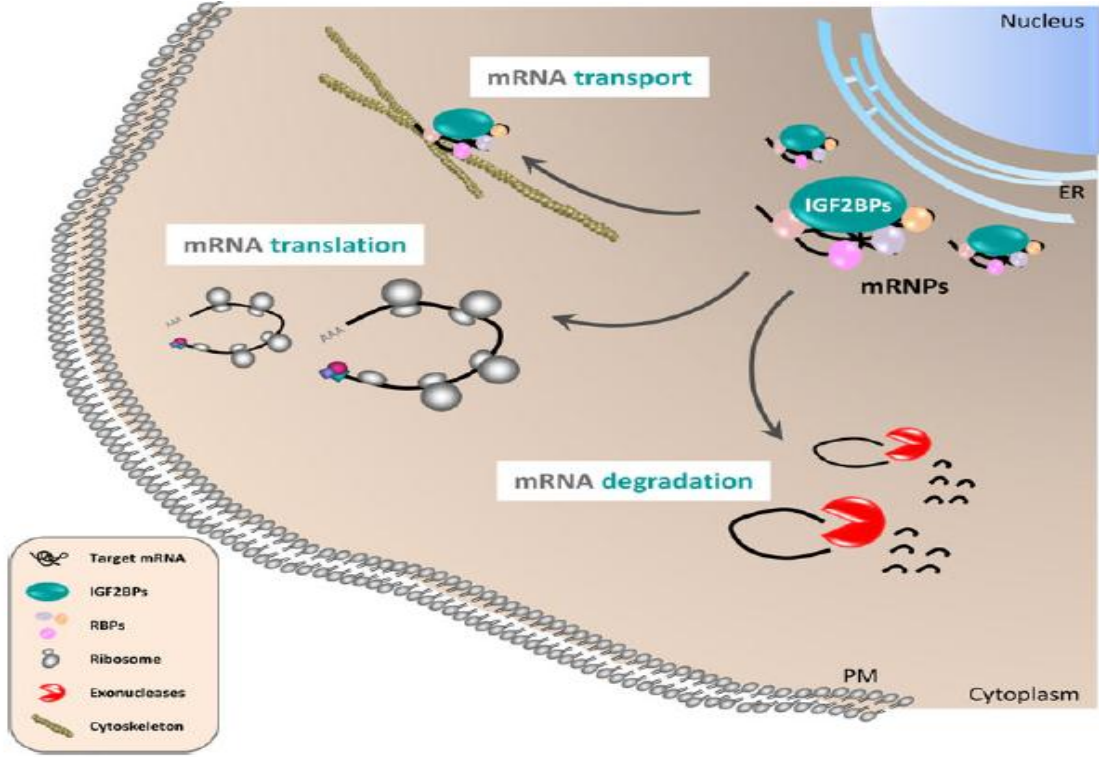
Memeli IGF2 mRNA bağlayıcı proteinleri IGF2BP ya da IMP olarak bilinmektedir. Bu proteinler ayrıca VICKZ proteinleri (Vg1-RBP/Vera, IMP, CRDBP, KOC, ZBP-1) olarak da adlandırılmaktadır (92). IGF2BP ailesinin isimlendirilmesi aile üyelerinin farklı biyolojik sistemler içinde farklı fonksiyonlara sahip olduğundan dolayı karmaşıktır (22).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayıcı proteinleri; IGF2BP1, IGF2BP2 ve IGF2BP3 mRNA bağlayıcı protein (IMP) ailesi tarafından kodlanan onkofetal proteinlerdir. Çeşitli çalışmalar bu proteinlerin hücre metabolizması, polarizasyonu, göçü, morfolojisi, çoğalması ve farklılaşması gibi önemli hücresel fonksiyonlarda rol oynadığını göstermiştir. IGF2BP'ler yetişkin dokuların aksine, büyük oranda embriyonik dokularda eksprese olmaktadır (93).



Şekil 2.3. (A) IGF2BP1–3 protein ailesi üyeleri
(B) Farklı türlerden farklı IGF2BP paraloglarını gösteren filogenetik ağaç (93).

İnsan IGF2BP1–3 ailesi üyeleri, molekül ağırlıkları sırasıyla 63, 66 ve 64 kDa'dur ve %59 genel bir sekans özdeşliği göstermektedir. N ucu terminal 2 RNA motifi (RRM1 ve RRM 2) ve C-terminal hnRNP 4 KH homoloji domaini (KH1–4) olmak üzere 6 karakteristik RNA bağlayıcı modüller özelliği gösteren bir proteindir. Bu domainler çeşitli proteinlerdeki RNA bağlanma modülleri gibi protein–protein etkileşiminde ve dimer oluşumunda görev almaktadır. IGF2BP'ler hem filogenetik hem deneysel açıdan KH domaini, RNA tanıma motifi (RRM), granüler RNP birleşme, RNA lokalizasyonu ve yüksek afiniteli RNA bağlayıcı bölge bakımından fonksiyonel bir oluşum teşkil etmektedir (94).



Şekil 2.4. IGF2BP'ler aracılığıyla sitoplazmik mRNA'nın düzenlenmesi (93).

IGF2BP'ler, sitoplazmik ribonükleoprotein kompleksleri (mRNP), spesifik hedef mRNA'lar ve diğer RNA bağlayıcı proteinlerle (RBP) bağlantılıdır. Bu mRNP'lerle birlikte bulunan IGF2BP'ler ya ilişkili mRNA'ların degradasyonuna ya da translasyonuna neden olmaktadır. Stabil mRNP'lerin oluşumu; aktin hücre iskeleti ve mikrotübül boyunca spesifik mRNA'ların transportuna izin vermektedir. IGF2BP'ler, transport esnasında bazı mRNA'ların translasyonunu önlemek için transkriptlerin proteine çevrilmesini engellemektedirler. IGF2BP'ler çoğunlukla sitoplazmiktir, ancak iki nükleer eksport sinyalinin varlığı IGF2BP'lerin nükleusta hedef mRNA'larına bağlandığına işaret eder ve bu da transkriptlerin nükleer eksportunu kolaylaştırmaktadır (93).

IGF2BP'lerin hedef mRNA'ların lokalizasyonunu ve stabilitesini etkilediği rapor edilmiştir. Ayrıca burada hedef mRNA'ların translasyonunda sekansa bağlı olarak hem aktivatör hem de inhibitör olarak etki göstermektedir. Her bir bireyde bulunan IGF2BP'lerin farklı aktiviteleri ve farklı mRNA'ları açık bir şekilde gösterilmiş fakat bunların fizyolojik rolleri henüz tanımlanmamıştır (19, 23, 24).

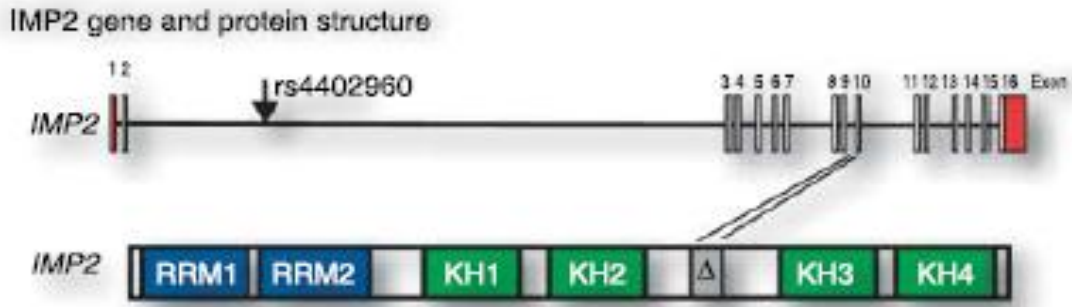
RNA bağlayıcı proteinler, ökaryotik mRNA'lara bağlanarak işlev görmektedirler. RNA bağlayıcı proteinlerin kompozisyonu; RNA lokalizasyonu, translasyonu ve stabilitesi gibi sitoplazmik olayları belirlemektedir (95). RNA lokalizasyonu göç mesafesi sırasında hücresel asimetrinin kurulmasında önemlidir. Bu mekanizmadaki en belirgin özellik baskılanmış bir biçimde mRNA'ların taşınması ve bir uyarana olduğu zaman RNA'dan protein sentezinin gerçekleşmesidir. IGF2BP'ler hem belirli mRNA'ların kararlılığını hem de bu mRNA'ların proteine dönüşümünü kontrol ederler.

IGF2BP'ler sitoplazmada, çekirdeğin etrafında ve hücresel uzantıların içinde dağınık şekilde bulunan büyük RNP granüllerinden oluşmaktadırlar. Bu granüller 0.2 mm/s hızla hareket ederler ve migrasyon boyunca dağınık halden yerleşik hale geçebilmektedirler (94). Nöronal hücrelerde granüller, dendrit ve büyüme konilerinde lokalizedir (96,97). IGF2BP'ler ağırlıklı olarak gelişme sırasında eksprese olmaktadır ve normal embriyonik büyüme ve gelişme için gereklidirler. Bunlar IGF-2 mRNA'nın 5' UTR bölgesine bağlanarak posttranskripsiyonel olayları etkilemektedirler (26).

Gelişme esnasında IGF2BP'ler hücre migrasyonu ve morfolojik gelişimin yanı sıra hücre iskeletinin şekillenmesi ve dinamiğinin kontrolünde önemli işlev görmektedir. Benzer şekilde IGF2BP'ler tümör hücrelerinde hücre polarizasyonu, adezyonu ve migrasyonunu değiştirmektedir. Ayrıca, kanser hücrelerinin metastazı ve onkojenik faktörlerin (KRAS, MYC ve MDR1) ekspresyonunda görev almaktadır. Bununla birlikte, IGF2BP'ler in vivo çalışmalardaki belirleyici rolleriyle birçok kanser tedavisinde marker olarak kullanılabilirler (22). IGF2BP'ler aynı zamanda H19 ve Tau-mRNA transportunda rol oynamaktadırlar (98, 99).

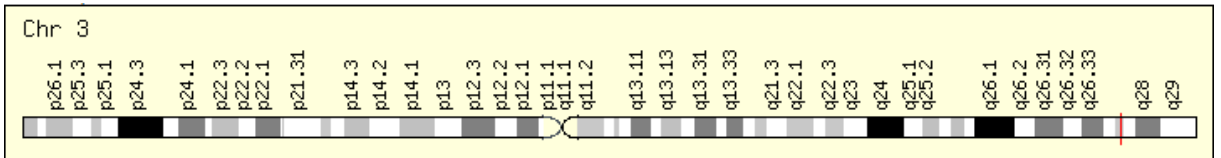
2.7.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Proteinler 2 (IGF2BP2)

IGF2BP2 geni IGF-2 mRNA bağlayıcı protein (IGF2BP) ailesi tarafından kodlanmaktadır. Memeli hücrelerinde IGF2BP2 proteininin birçok farklı mRNA'ya bağlandığı görülmüştür. Bunlardan biri de IGF2'yi kodlayan mRNA'dır (105). *IGF2BP2* geni IGF2 mRNA'nın 5'-UTR bölgesine bağlanarak ve IGF2'nin translasyonunu düzenlemektedir (100).



Şekil 2.5. *IGF2BP2* geninin ve protein yapısının şematik gösterimi (92).

IGF2BP2 geni 16 ekzondan oluşmuştur (Şekil 2.5). İnsan *IGF2BP2* geninin ekzon 10'dan hemen sonraki gen bölgesi P62 adlı bir IMP2 izoformunu kodlamaktadır. Memeli türleri arasında, intron 2 diğerlerinden daha büyük bir introndur ve GWA çalışmalarında tip II diyabet ile ilişkili olduğu rapor edilen SNP, *IGF2BP2* geni 3 nolu kromozomun q27.2 bandında 186994381 pozisyonunda 125 kbp intron 2 içinde yer almaktadır (92) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. *IGF2BP2* geninin lokalizasyonu (101)

IGF2BP2 pankreatik adacıklarda yüksek derecede eksprese olmaktadır ve önemli bir büyüme ve insülin sinyal molekülü olan IGF-2'ye bağlanmaktadır (21). Pankreas gelişiminde, büyümesinde ve insülin sekresyonunun uyarılmasında rol oynamaktadır (92). Onkofetal mRNA bağlayıcı bir protein ailesinden olan bu gen, normal embriyonik büyüme ve gelişme için gerekli olan RNA'nın lokalizasyonunda, stabilizasyonunda ve translasyonunda rol oynamaktadır (22).

Son zamanlarda yapılan genom çalışmaları ve meta analizler sonucunda diyabete yatkınlık sağlayan bir kaç önemli lokus tanımlamıştır. Bu lokuslar insülin sekresyonunda ve pankreatik β hücre fonksiyonu rol oynayabilmektedir. *IGF2BP2*'nin

de aralarında bulunduğu CDK5 düzenleyici alt birimi ilişkili protein benzeri-1 (*CDKALI*), siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A-2B (*CKDN2A-2B*), çinko taşıyıcı üye 8 (*SLC30A8*) gibi bazı varyasyonların, Çin popülasyonunda tip II diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *IGF2BP2* geninde 2. intronunda bulunan polimorfizmler tip II diyabet riskini etkilemekte ve erken süreçte insülin salınımıyla ve bozulmuş beta hücre fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (19, 23, 24, 75).

Birçok GWAS çalışmalarında mutant alelleri taşıyan rs1470579 (A/C) ve rs4402960 (G/T) SNP'lerin tip II diyabet riskini kısmen arttırdığını göstermektedir. Farklı popülasyonlarda yapılan meta-analizler bu bulguyu desteklemiştir. Farklı *IGF2BP2* genotiplerine sahip tip II diyabet hastalarının insülin sekresyon seviyelerinin farklı olduğu görülmüştür. İnsülin sinyal yolağına ve salgılanmasına katılan *IGF2BP2*'deki varyantların insülin sekresyonunun ilk fazını etkilediği gözlenmiştir (19, 23, 25, 102, 103).

IGF2BP2 yaygın olarak bağırsak, kas ve beyin de dahil olmak üzere birçok yetişkin dokuda eksprese edilmektedir. Bu organlarda, *IGF2BP2* ekspresyonundaki küçük nicel farklılıklar besin alımını, metabolizmayı, beslenme davranışını, fiziksel aktiviteyi ve obezite riskini etkilemekte dolayısıyla hayat boyu tip II diyabetin ilerlemesine neden olmaktadır. Ayrıca, *IGF2BP2*'nin perinatal dönem esnasında fare ya da insanda beyin, bağırsak, kemik iliği, böbrek, akciğer, kas, karaciğer, testis ve pankreas gibi çeşitli organlarda ve yetişkin dokularda bulunduğu tespit edilmiştir (22).

Tip II diyabet karmaşıklığının altında küçük fenotipik etkilerle birlikte çok sayıda genin katılımı ve çevresel faktörlerin birleşik etkisi olduğu görülmektedir. Tip II diyabet gelişiminde poligenik etkisi olan genlerden birisi de *IGF2BP2* genidir (26). *IGF2BP2* geninin promotör bölgelerinde bulunan diğer polimorfizmler adipozite ve insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiş olup (104) bu genin *IGF2* ve diğer proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek pankreas ve adipoz dokularının fonksiyonlarını değiştirebileceği belirtilmiştir (22).

IGF2BP2'nin yakınında lokalize olan Protein Fosfataz 1 Düzenleyici Alt Birimi 2 (*PPP1R2*), Mitojen Aktifleştirilmiş Protein Kinaz (*MAP3K13*), Lipaz H (*LIPH*), Diaçilgliserol kinaz g-1 (*DGKG*), Alfa-2-HS-glikoprotein (*AHSG*) ve Adiponektin (*ADIPOQ*) genlerinin, insülin aktivitesinin düzenlenmesinde ve metabolizmasında rol oynadığı rapor edilmiştir (26).

Le ve ark.'larının (105) insan, fare ve ratlarda yaptıkları çalışmalarda *IGF2BP2* geninde birçok transkripsiyon başlama bölgesi olduğunu tanımlamışlardır. Bu transkripsiyon başlama bölgelerinin 50-90 nükleotid kısmının bu canlılarda oldukça korunmuş bölgeler olduğu tespit edilmiştir. IGF2BP -1 ve -3'ün insan, fare ve rat hücre hatlarında tek bir izoformu bulunurken IGF2BP2'nin p58 ve p66 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Bu IGF2BP2 izoformları, alternatif splaysing ile ortaya çıkmaktadır ve küçük olan IGF2BP2 izoformunda N-terminal RNA tanıma motifi bulunmamaktadır (105).

Yapılan çalışmalar, IGF2BP2 varyantlarının açlık kan şekeri seviyesi veya azalmış insülin duyarlılığından çok, bozulmuş beta hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (106, 107, 19). Bunlara ek olarak IGF2BP2 yolağı ilişkili genlerin analizleri IGF2BP2'nin etki mekanizmasını anlamak için yardımcı olacağı düşünülmektedir (26).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tip II diyabet hastalarında *IGF2BP2* (rs4402960) ve (rs1470579) gen polimorfizmlerinin araştırıldığı bu çalışmada, hasta ve kontrol gruplarının oluşturulması işlemi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden alınan kan örneklerinin moleküler analizi GEN Plaza Biyoteknoloji Merkezi'nin desteği ile tamamlanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden DNA izolasyonu için 6-7 ml'lik venöz kan alınarak %2'lik etilendimetiltetraasetik asit (EDTA) içeren 15 ml'lik santrifüj tüplerine konulmuş olup DNA izolasyonuna kadar -20°C 'de saklanmıştır. Saf DNA eldesi AccuPrep Model Genomik DNA Ekstraksiyon kiti (BIONEER) ile yapılmıştır. İzole edilen DNA'lar AccuPower Dual Star qPCR PreMix (K-6100) kiti ile işaretli Taqman Probları kullanılarak *IGF2BP2* polimorfizmine ait gen bölgelerinin 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

- Denovix Marka DS-11+ Model Mikro Hacimli (Nanodrop) Spektrofotometre
- Mikropipet Seti (Eppendorf)
- Otomatik Pipet Seti (Arise, Kat No: A-Pette)
- Ependorf tüpler (AXYGEN, Kat No: AXMCT-150-C)
- Vorteks (VELP)
- Otoklav (Nüve OT 4060 V)
- Santrifüj (Nüve NF-800)
- Etüv (Nüve EN-500)

- Buzdolabı (Arçelik-8188 NF)
- Filtreli Pipet ucu (AXYGEN, Kat No: AXT-300)
- Derin Dondurucu (Arçelik-2031D)
- ExiCycler Model Real Time PCR Cihazı (Bioneer Kat No: A-2060, Exi-05C-1201027)

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) (Sigma E-5134)
- 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 (Bioneer)
- Primer/Probe (Bioneer Kat No: S-1001)

A/C rs1470579 Gen Polimorfizmi için;

F: 5'- TCCAAACAGCTATCATCATT -3'

R: 5'- ATGAGTGAGAGGGAAAAGTC -3'

Prob1: CATACGAGTTAATCCTGCCT

Prob2: CATACGAGTTcATCCTGCCT

G/T rs4402960 Gen Polimorfizmi için;

F: 5'- CTGGGGAGCAGTAA -3'

R: 5'- TTGACCATTCCTTATCT -3'

Prob1: ACAGTAGATTGAAGATACTGATT

Prob2: ACAGTAGATTtAAGATACTGATT

3.1.3. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu, genomik DNA'nın moleküler analizi için yapılması gereken ilk adım olmakla birlikte insan genomik DNA'sının izolasyonu, ekstraksiyonu ve pürifikasyonu için çeşitli protokoller bulunmaktadır. Bu çalışmada *IGF2BP2* gen bölgesine ait (rs1470579) ve (rs4402960) polimorfizmler, DNA kit izolasyon yöntemiyle elde edilmiştir.

DNA'nın saf eldesi için 3 aşama bulunmaktadır:

1. Birinci aşama genomik DNA'ya ulaşmak için hücre duvarının parçalanması
2. DNA'nın protein komplekslerden ve diğer moleküllerden denatürasyon ile ayrılması
3. DNA'nın protein, RNA ve diğer makromoleküllere enzimatik ya da kimyasal reaksiyonlarla ayrılması.

3.1.4. DNA İzolasyonunda İzlenen Yol

Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden 6-7 ml periferik kan alınmış olup içerisinde 1 ml EDTA bulunan 15 ml'lik plastik tüplerde -20 °C' de saklanmıştır. Ayrıca her birey için özel protokol numarası kaydedilmiştir. Her bireye ait 200 µl periferik kan, 1,5 ml'lik steril santrifüj tüplerine konularak aşağıdaki yöntem uygulanmıştır:

- Steril santrifüj tüpü içerisine 200µl periferik kan pipetlenip üzerine 400µl Lysis Solüsyonu ve 20µl Proteinaz K Solüsyonu eklendi, vorteksenerek karışması sağlandı,
- Örnekler su banyosunda 10 dakika 56 °C'de inkübasyona bırakıldı,
- İnkübasyonu tamamlanan örneklerin üzerine 200µl % 96'lık etanol eklendi ve vorteksenerek karıştırıldı,
- Hazırlanan karışım 2ml'lik toplama tüpüne yerleştirilerek kolona aktarıldı ve 6000 rpm'de 1dakika santrifüj edildi, toplama tüpü atılarak kolon yeni toplama tüpüne yerleştirildi,
- Kolon üzerine 500µl Wash Buffer I pipetlenip ve 8000 rpm'de 1dakika santrifüj edildi, toplama tüpündeki sıvı boşaltılarak kolon tekrar yerleştirildi,

- Kolon üzerine 500µl Wash Buffer II pipetlenmiş ve maksimum hızda (>12000rpm) 3dk santrifüj edildi ve 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 atılıp ve elde edilen DNA +4 °C'de saklandı.

3.1.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Hasta grubu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı tarafından tip II diyabet teşhisi konmuş, 18-65 yaş aralığındaki 100 bireyden; kontrol grubu ise herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlıklı bireyden ve kontrol grubu hasta grubuyla sayı ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu olacak şekilde oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunu oluşturan bireylere ait bilgiler, etik kurul tarafından belirtilen onam formları kullanılarak alınmıştır. 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.

3.2. IGF2BP2 geninde rs1470579 Gen Polimorfizmi (A/C) ile rs4402960 (G/T) Gen Polimorfizminin Belirlenmesi

3.2.1. IGF2BP2 geninin rs1470579 SNP bölgesi ile rs4402960 SNP bölgesinin özgül primerlerle amplifikasyon

IGF2BP2 genine ait rs1470579 ve rs4402960 polimorfizmleri "Bioneer" tarafından üretilen, Q-PCR Premix sistemine göre "Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu" (Real Time Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle belirlenmiştir.

Çizelge 3.1. IGF2BP2 genine ait primerler

Primerler	Sekansları	Uzunluk
IGF2BP2 (A/C) rs1470579		
Forward Primer	5'- TCCAAACAGCTATCATCATT -3'	20
Reverse Primer	5'- ATGAGTGAGAGGGAAAAGTC -3'	20
IGF2BP2 (G/T) rs4402960		
Forward Primer	5'- CTGGGGAGCAGTAA -3'	14
Reverse Primer	5'- TTGACCATTCCATTATCT -3'	17

3.2.2. Tek Nükleotid Polimorfizmi Özellikleri

Çizelge.3.2 IGF2BP2 genine ait rs1470579

GEN-SNP rs	rs1470579 [Homo sapiens]
Varyant (M>m)	A/C
Çoğaltılan Sekans	TCATTAGATAAGATCCATACGAGTT[A/C]ATCCTGCCTATCAAGAAAAGGACTT FAM/TAMRA

Çizelge.3.3 IGF2BP2 genine ait rs4402960

GEN-SNP rs	rs4402960 [Homo sapiens]
Varyant (M>m)	G/T
Çoğaltılan Sekans	AGTAAGGTAGGATGGACAGTAGATT[G/T]AAGATACTGATTGTGTTTGCAAACA FAM/TAMRA

3.2.2.1. Real Time-PCR reaksiyon ortamının hazırlanması

SNP'lerin belirlenmesi için Real Time PCR reaksiyon miksi öncelikle 96 kuyucuklu saydam polipropilen tabağın kuyucuklarına (plate) dağıtılmıştır. Her bir reaksiyon tabağına örnek DNA içermeyen negatif kontrol kuyucuğu kullanılarak hazırlanan karışımın kontamine olup olmadığını belirlenmiştir. Reaksiyon karışımı kuyucuklara dağıtıldıktan sonra Real Time PCR Filmi ile kuyucukların üzeri kapatılmıştır. Isı bloğuna yerleştirilen plate önceden hazırlanan yürütme metodu şablon dosyası açılarak reaksiyon başlatılmıştır. Yaklaşık iki buçuk saat süren deneyin ardından genotip tayini yapılmaya çalışılmıştır. 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)
- 1 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	5µl
	Örnek DNA	5µl
Forward Primer		1µl
Revers Primer		1µl
qPCR PreMix		1µl
PCR Grade Su		43µl
Toplam		56µl
Basamak	Sıcaklık	Çalışma Zamanı
Line1: ilk-denatürasyon	95	5 dakika
Line2: denatürasyon	95	20 saniye
Line3: ayrılma ve uzama	55	30 saniye
Scan	Hedef boya/filtre: FAM/TAMRA	

3.3. İstatistiksel Analiz

IGF2BP2 gen polimorfizmlerinin tip II 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" yöntemi kullanılmıştır. Yaş bakımından gruplar arasında 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. Tip II Diyabet Görülme Oranlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Tip II diyabet hastalarında *IGF2BP2* gen polimorfizmlerinin araştırıldığı bu çalışmada, 100 hasta ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 200 bireyde çalışılmıştır. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında tip II diyabet teşhisi konmuş yaş ortalamaları $54,24 \pm 16,52$ olan 59'u erkek (%59), 41'i (%41) kadın birey hasta grubunu oluşturmuştur. Araştırma popülasyonumuzun kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin ise 56'sı erkek (%56), 44'ü kadın (%44) olup yaş ortalamaları ise $51,32 \pm 14,82$ 'tür. Hasta ve kontroller arasında cinsiyet ($p=0,775$) ve yaş ($p=0,189$) dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık yoktur (Çizelge 4.1. ve Çizelge 4.2). Bunu belirlemek için sırasıyla ki-kare ve bağımsız iki grup t testleri yapılmıştır.

Çizelge 4.1. Tip II diyabet hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamasına göre dağılımı (n:birey sayısı)

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

Çizelge 4.2. Tip II diyabet hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

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

4.2. IGF2BP2 (A/C) rs1470579 Gen Polimorfizmine Ait Genotip ve Allel Oranlarının Kontrol Grubu ile Hastalar Arasındaki Dağılımı ve Tip II diyabet ile İlişkisi

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

AA genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 73, Tip II diyabetli hastalarda % 54 olarak,

AC genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 19, Tip II diyabetli hastalarda % 33 olarak,

CC genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 8, Tip II diyabetli hastalarda % 13 olarak bulunmuştur ($p=0.0123$).

Sonuçlar allel sıklığı bakımından yüzdesel olarak incelendiğinde;

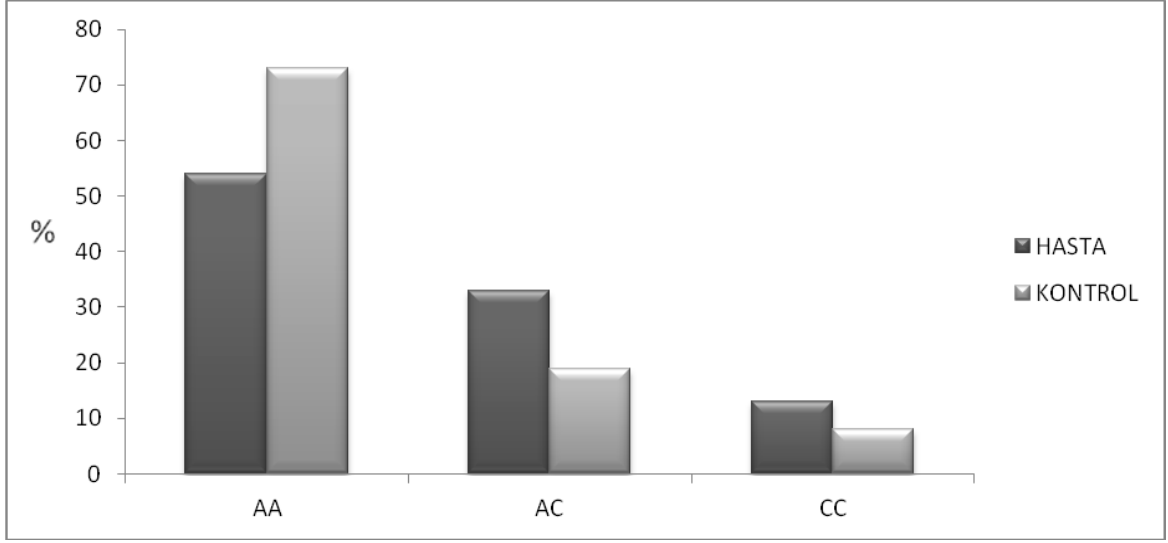
Kontrol grubunda; A aleli %82,5, C aleli %17,5 olarak bulunmuştur. Tip II diyabetli hastalarda A aleli %70,5, C aleli %29,5 olarak bulunmuştur.

Allel dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p = 0,0651$, Çizelge 4.3.)

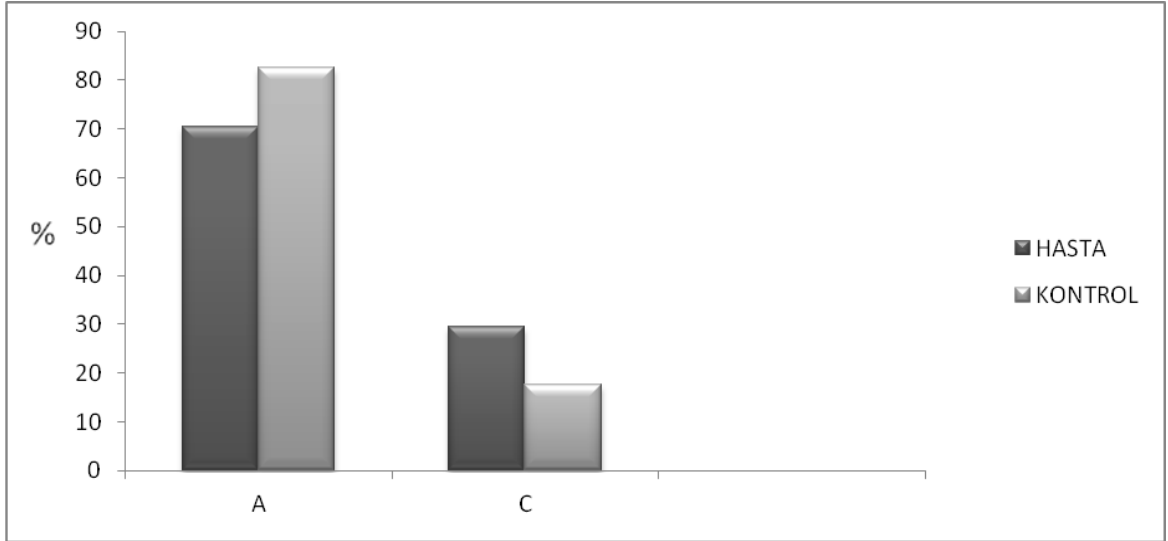
IGF2BP2 rs1470579 (A/C) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile tip II diyabet hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0123$). Tip II diyabet hastalarında AC genotipine sahip olma %33 iken, kontrol grubunda AC genotipine sahip olma %19 olarak tespit edilmiştir. AC genotipine sahip bireylerin hasta olma olasılığı kontrol grubuna göre 2,348 kat daha fazladır ($p=0,0123$; OR; 2,348 (1,21-4,57)). Elde ettiğimiz bu sonuca göre AC genotipe sahip olmak, Tip II diyabet riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Çizelge 4.3. *IGF2BP2* (rs1470579) Polimorfizminin Genotip ve Allel Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı (N: alel ve genotip sayısı)

Genotip	Kontrol N (%)	Hasta N (%)	P Değeri	OR	Güven Aralığı (%95)
AA	73 (%73)	54(%54)	0,0123	Referans	
AC	19 (%19)	33(%33)		2,348	1,21-4,57
CC	8 (%8)	13 (%13)		1,196	0,85-5,67
Allel					
A	165(%82,5)	141(%70,5)	0,0651	0,718	0,68-4,35
C	35(%17,5)	59(%29,5)			



Şekil 4.1. *IGF2BP2* A/C (rs1470579) Polimorfizmine ait genotip oranlarının kontrol grubu ile Tip II diyabet hasta grubu arasındaki dağılımı



Şekil 4.2. *IGF2BP2* A/C (rs1470579) Polimorfizmine ait allel oranlarının kontrol grubu ile Tip II diyabet hasta grubu arasındaki dağılımı

4.3. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (IGF2BP2)

Tip II diyabetli hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait genotip sıklıklarının Hardy Weinberg Denge Kontrolü incelendiğinde;

AA genotipinin görülme sıklığının; beklenen değeri kontrol grubunda % 68,1, Tip II diyabetli hastalarda % 49,7; çalışmamızda ise kontrol grubunda % 73, Tip II diyabetli hastalarda % 54 olarak,

AC genotipinin görülme sıklığının; beklenen değeri kontrol grubunda % 28,9, Tip II diyabetli hastalarda % 41,6; çalışmamızda ise kontrol grubunda % 19, Tip II diyabetli hastalarda % 33 olarak,

CC genotipinin görülme sıklığının; beklenen değeri kontrol grubunda % 3,1, Tip II diyabetli hastalarda % 8,7; çalışmamızda ise kontrol grubunda % 8, Tip II diyabetli hastalarda % 13 olarak bulunmuştur.

İstatiksel analizler sonucunda, hasta ($p<0,05$) ve kontrol ($p<0,001$) grubunun *IGF2BP2* gen polimorfizmi açısından ‘Hardy Weinberg’ dengesinde olmadığı saptanmıştır (Çizelge 4.3.1). Hasta ve kontrol grubunda genotip olarak interaksiyon olduğu için Chi-square test for trend’ den hesaplamalar yapılmıştır.

Çizelge 4.4. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (IGF2BP2)

	Genotipler	Gözlenen değer	Beklenen değer	P değeri
Kontrol	AA	73 (%73)	68,1	<0,001
	AC	19 (%19)	28,9	
	CC	8 (%8)	3,1	
Hasta	AA	54 (%54)	49,7	<0,001
	AC	33 (%33)	41,6	
	CC	13 (%13)	8,7	

4.4. *IGF2BP2* (G/T) rs4402960 Gen Polimorfizmine Ait Genotip ve Allel Oranlarının Kontrol Grubu ile Hastalar Arasındaki Dağılımı ve Tip II diyabet ile İlişkisi

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

GG genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 48, Tip II diyabetli hastalarda % 51 olarak,

GT genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 13, Tip II diyabetli hastalarda % 10 olarak,

TT genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda % 39, Tip II diyabetli hastalarda % 39 olarak bulunmuştur (p=0,8205).

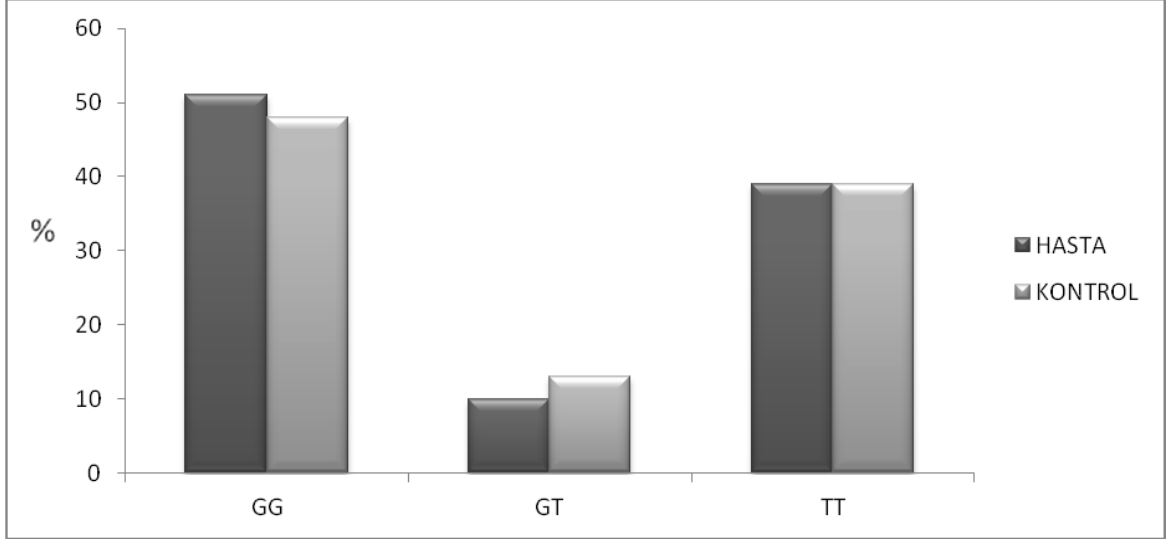
Sonuçlar allel sıklığı bakımından yüzdesel olarak incelendiğinde;

Kontrol grubunda G aleli % 54,5 , T aleli % 45,5 olarak bulunmuştur. Tip II diyabetli hastalarda G aleli % 56, T aleli % 44 olarak bulunmuştur. Allel dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,8847, Çizelge 4.5).

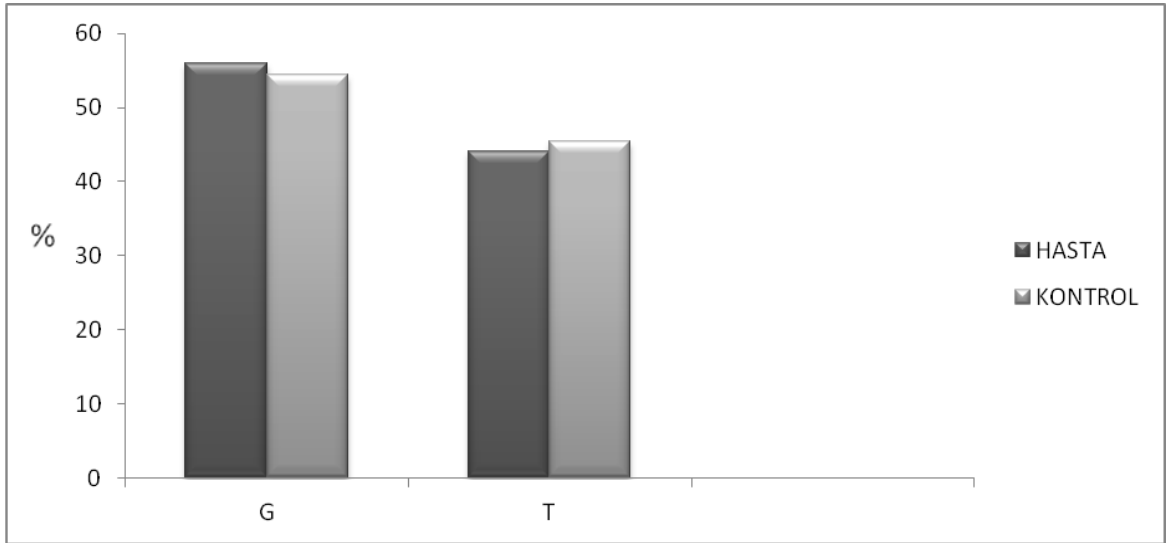
IGF2BP2 rs4402960 (G/T) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında; genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır. (p=0,8205). *IGF2BP2* rs4402960 (G/T) için TT ve GG+GT dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,8847).

Çizelge 4.5. *IGF2BP2* (rs4402960) 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)
GG	48 (%48)	51 (%51)	0,8205	Referans	
GT	13 (%13)	10 (%10)		0,724	0,29-1,80
TT	39(%39)	39 (%39)		0,941	0,52-1,70
Allel					
G	109 (% 54,5)	112 (% 56)	0,8847	1,000	0,56-1,76
T	91(% 45,5)	88 (% 44)			



Şekil 4.3. *IGF2BP2* G/T (rs4402960) Polimorfizmine Ait Genotip Oranlarının Kontrol grubu ile Tip II diyabet Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı



Şekil 4.4. *IGF2BP2* G/T (rs4402960) Polimorfizmine Ait Allel Oranlarının Kontrol Grubu ile Tip II diyabet Hasta Grubu Arasındaki Dağılımı

4.5. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (*IGF2BP2*)

Tip II diyabetli hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait genotip sıklıklarının Hardy Weinberg Denge Kontrolü incelendiğinde;

GG genotipinin görülme sıklığının; beklenen değeri kontrol grubunda % 29,7, Tip II diyabetli hastalarda % 31,4; çalışmamızda ise kontrol grubunda % 48, Tip II diyabetli hastalarda % 51 olarak

GT genotipinin görülme sıklığının; beklenen değeri kontrol grubunda % 49,6, Tip II diyabetli hastalarda % 49,3; çalışmamızda ise kontrol grubunda % 13, Tip II diyabetli hastalarda % 10 olarak

TT genotipinin görülme sıklığının; beklenen değeri kontrol grubunda % 20,7, Tip II diyabetli hastalarda % 19,4; çalışmamızda ise kontrol grubunda % 39, Tip II diyabetli hastalarda % 39 olarak bulunmuştur.

İstatiksel analizler sonucunda, hasta ($p<0,05$) ve kontrol ($p<0,001$) grubunun *IGF2BP2* gen polimorfizmi açısından ‘Hardy Weinberg’ dengesinde olmadığı saptanmıştır (Çizelge 4.6.). Hasta ve kontrol grubunda genotip olarak interaksiyon olduğu için ‘Chi-square test for trend’ den hesaplamalar yapılmıştır.

Çizelge 4.6. Hardy Weinberg Denge Kontrolü (IGF2BP2)

	Genotipler	Gözlenen değer	Beklenen değer	P değeri
Kontrol	GG	48 (% 48)	29,7	<0,001
	GT	13 (% 13)	49,6	
	TT	39 (% 39)	20,7	
Hasta	GG	51 (% 51)	31,4	<0,001
	GT	10 (% 10)	49,3	
	TT	39 (% 39)	19,4	

5. TARTIŞMA

Tip II diyabet, uzun süreli insülin direnci ve β hücre yetmezliği sonucunda gelişen metabolik bir hastalıktır. İnsülin direnci, pankreas β hücrelerinden aşırı insülin salgılanmasına neden olmakta ve bu durum da hiperinsülinemiye yol açmaktadır. Kompanse edici hiperinsülinemi, insülin direncini aşmak için yeterli olduğu süre içerisinde açlık glisemisi ve glikoz toleransı normal kalmaktadır. Tip II diyabet hastalarında insülin direncinin daha da artması β -hücrelerinin daha fazla çalışmasına neden olmaktadır. Bu durumun devam etmesiyle β -hücrelerinin kompanse etme yeteneği azalmaktadır. Bunun sonucunda da bozulmuş glikoz toleransı ve tip II diyabet gelişmektedir (52).

Glisemik kontrolün erken sağlanması, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve yeterli fiziksel aktivite düzeyi diyabete bağlı gelişecek olan komplikasyonları azaltmakta ya da geciktirmektedir. Dolayısıyla tip II diyabet patogenezinin açıklığa kavuşturulması; riskli bireylerin belirlenmesi, genom-ilaç etkileşimlerinin aydınlatılarak hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için gereklidir. Çeşitli metodların özellikle de hiperinsülinemik klemp tekniğinin kullanılması tip II diyabetiklerde insülin direncinin tanımlanmasında önemli bulgular sağlamıştır (19).

Tip II diyabetin meydana gelmesinde rol alan kalıtsal faktörlere bakıldığında birden fazla genin kümülatif etki gösterdiği poligenik bir eğilim söz konusudur (72). Araştırmacılar tip II diyabet ile ilişkili genleri tanımlamak için tüm genomu kapsayan ilişkilendirme çalışmaları (GWAS; genome wide association studies) ve bağlantı analiz yöntemlerini kullanmışlardır. Beta hücre fonksiyonu, glikoz transportu ve metabolizması, insülin sekresyonu ile ilişkili genlerin diyabet gelişiminde aday genler olabileceği düşünülmüştür. GWAS ve linkaj analizleri yardımıyla günümüze kadar çok sayıda genomik bölge, genler ve bu genlerdeki mutasyon ya da polimorfizmler tip II diyabet ile ilişkilendirilmiştir (73).

Son zamanlarda yapılan genom asosiyasyon çalışmaları sonucu diyabete yatkın önemli lokuslar tanımlanmıştır. Bu lokusların insülin sekresyonunda ve pankreatik β hücre fonksiyonunda rol oynadığı belirlenmiştir. *IGF2BP2* geninin de aralarında bulunduğu *CDK5* düzenleyici alt birimi ilişkili protein 1-1 gibi (*CDKALI*), siklin

bağımlı kinaz inhibitör 2A-2B (*CKDN2A-2B*), çinko taşıyıcı üye 8 (*SLC30A8*) gibi bazı varyasyonların, Çin popülasyonunda tip II diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Farklı popülasyonlarda yapılan meta-analizler bu bulguyu desteklemiştir (19, 23, 24,75).

Yapılan literatür taramasında; Türk toplumunda tip II diyabetli hastalarda *IGF2BP2* (rs1470579 ve rs4402960) gen polimorfizimlerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada; *IGF2BP2* gen polimorfizminin tip II diyabetle ilişkisi incelenmiştir.

Yaptığımız çalışmada; *IGF2BP2* rs1470579 (A/C) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile tip II diyabet hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0123$). Tip II diyabet hastalarında AC genotipine sahip olma oranı % 33 iken, kontrol grubunda % 19 olarak tespit edilmiştir. AC genotipine sahip bireylerin hasta olma olasılığı kontrol grubuna göre 2,348 kat daha fazladır [$p=0,0123$; OR; 2,348 (1,21-4,57)]. Elde ettiğimiz bu sonuca göre AC genotipe sahip olmanın tip II diyabet riskini arttırdığı belirlenmiştir. Allel dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,0651$). Sonuçlar allel sıklığı bakımından incelendiğinde; A aleli için kontrol grubunda % 82,5, hastalarda % 70,5; C aleli için kontrol grubunda % 17,5, hastalarda % 29,5 olarak bulunmuştur ($p = 0,0651$).

IGF2BP2 rs4402960 (G/T) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında ise; genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,8205$). Sonuçlar allel sıklığı bakımından incelendiğinde; G aleli için kontrol grubunda % 54,5, hastalarda % 56; T aleli için kontrol grubunda % 45,5; hastalarda % 44 olarak belirlenmiştir ($p=0,8205$). TT ve GG+GT dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,8847$). Popülasyon grubumuzdaki örneklem sayısının artırılmasıyla bu farklılık anlamlı olabilir.

Sanghera ve ark. (108) *IGF2BP2*'nin de aralarında bulunduğu tip II diyabetle ilişkili olduğu belirlenen farklı SNP bölgelerini çalışmışlardır. Asya-Hint kökenli tip II diyabet tanısı konmuş 532 hastada ve normal glikoz toleransı olan 386 bireyle yaptıkları çalışma sonucunda *IGF2BP2* rs4402960 (G/T) polimorfizminin tip II diyabetle ilişkili olduğu tespit edilmiştir [$p = 0.027$; OR 1,37; %95 CI (1,04–1,82)]. Ancak bu polimorfizmin insülin sekresyonu ve glikoz homeostazındaki rolü henüz açıklığa

kavuşmamıştır. Sonuçlara bakıldığında GG, GT ve TT genotip oranları hastalarda sırasıyla %31,1, %51,0, % 17,9 olarak bulunmuş, normal glikoz toleransı görülen bireylerde ise sırasıyla % 38,9, % 44,8, % 16,3 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ise rs4402960 (G/T) için; genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,8205$). Etnik köken farklılıkları ve örneklem sayısının az olması bu farklılığın nedeni olabilir.

Rodriguez ve ark. (26) 312 tip II diyabet ve 2198 kontrol grubuyla İzlanda Reykjavik populasyonunda yapmış oldukları çalışmada düşük açlık insülin düzeyi ve bozulmuş β -hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen rs1470579 ve rs4402960 SNP'lerin obezite fenotipinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Bu SNP'lerin tip II diyabet üzerindeki etkisinin beta-hücre fonksiyonundan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. IGF2BP2 rs1470579 (A/C) polimorfizmi için yaptıkları çalışmada; AA, AC, CC genotip oranları sırasıyla hastalarda % 45, % 45, %10; kontrol grubunda ise %49, %42, %9 olarak bulmuşlardır ancak genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda ise AC genotipine sahip olmak tip II diyabet riskini arttırmaktadır.

Bu çalışmada, IGF2BP2 rs4402960 (G/T) polimorfizminde ise; tip II diyabet için risk faktörü olan T allelinin, düşük insülin düzeyi ve bozulmuş β -hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. rs4402960 (G/T) polimorfizmi için ise GT ve TT genotiplerine sahip bireylerin tip II diyabet gelişme riskinin GG genotipine sahip olan bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tip II diyabete yakalanma açısından GG genotipine sahip olmanın bir risk faktörü oluşturmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise GG, GT ve TT genotip oranları hastalarda sırasıyla % 51, % 10, % 39; kontrol grubunda ise % 48, %13, %39 bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p=0,8205$).

Gu ve ark. (100)'nın Çek populasyonunda *IGF2BP2* rs4402960 (G/T) polimorfizmi için yaptıkları çalışmalarda; tip II diyabet hastalarında T alleli frekansının kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir [$p=0,025$, OR=1,26, %95 CI 1,03– 1,54]. Ayrıca IGF2BP2 rs4402960 polimorfizmini Çin, Japon, Hint, Avrupa Fin, İsveç populasyonlarında tip II diyabet hastalarıyla çalışılmış ve ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise rs4402960 (G/T) için; genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Örneklem

genişliği populasyonu yeterince yansıtılmış olabilir bu nedenle çalışılan birey sayının arttırılmasıyla bu farklılığın anlamlı olabileceği dūřunılmektedir.

Lasram ve ark. (109) Tunus populasyonunda tip II diyabetin patogenezinde etkin rol oynadıęı dūřunūlen *IGF2BP2* rs4402960 (G/T) gen polimorfizmini çalıřmıřlardır. 200 hasta ve 208 saęlıklı bireyle yapılan çalıřmanın sonucunda T alleli tařıyan obez bireylerde [OR = 1,86, %95 CI = 1,34-2,58, $P < 10^{-4}$] tip II diyabet geliřme riskinin fazla olduęu gōrūlmūřtur.

Huang ve ark.'larının (110) Çin populasyonunda 350 tip II diyabet hastası ve 207 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada *IGF2BP2* gen varyasyonlarının (rs1470579 ve rs4402960) tip II diyabet ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Rs1470579 (A/C) polimorfizmi için C alleli [hasta % 30,29 ve kontrol % 24,64, $P < 0.05$] ve rs4402960 (G/T) polimorfizmi için T alleli frekansının [hasta % 27,14 ve kontrol % 21,26, $P < 0.001$] tip II diyabet hastalarında sağlıklı bireylere gōre daha fazla bulunduğunu belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada rs1470579 polimorfizmi için hastalarda AA, AC, CC genotip oranları sırasıyla % 50,57, % 38,29, % 11,14; kontrol grubunda ise; % 60,39, % 29,95, % 9,66 olarak bulunmuştur ($p=0.076$). Çalışmamızda ise hastalarda AC genotipine sahip olma % 33 iken, kontrol grubunda % 19 olarak tespit edilmiştir. AC genotipine sahip bireylerin hasta olma olasılığı kontrol grubuna gōre 2,348 kat daha fazladır [$p=0,0123$; OR; 2,348 (1,21-4,57)]. Rs4402960 polimorfizmi için hastalarda GG, GT ve TT genotip oranlarını sırasıyla % 53,71, % 38,29, % 8,00 kontrol grubunda ise % 62,32, % 32,85, % 4,83 olarak bulmuşlardır ($p = 0,097$). Huang ve ark.'ları *IGF2BP2* varyantlarının Çin populasyonundaki allel frekanslarının Japon, İngiliz, Fin-İsveç, Kafkas-Fransız populasyonlarından farklı olduğunu rapor etmişlerdir.

Huang ve ark. (110) tip II diyabetle ilişkili olduğunu dūřundūęu *IGF2BP2* varyantlarıyla yaptıkları çalışmayı Chang ve ark. (111) populasyondaki birey sayısını arttırarak (1520 hasta ve 1520 sağlıklı birey) yapmışlar ve benzer bulgular elde etmişlerdir. *IGF2BP2* rs4402960 [$p=0,013$; OR,1.13; %95 CI, 1,033–1,257] ve rs1470579 [$p=0,049$; OR,1.1; %95 CI, 1,006–1,220] gen polimorfizmlerinin Çin populasyonunda tip II diyabetle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Groenewoud ve ark. (19) Hollanda toplumunda ve Alman populasyonlarında 146 normal 126 bozulmuş glikoz toleransına sahip bireyde yaptıkları çalışmada; hiperglisemik klamp tekniği kullanarak insūlin sekresyonunda rol alan gen

bölgelerindeki SNP'lerin etkilerini araştırmışlardır. Hiperglisemik klamp, glikoz indüklü insülin sekresyonunun 1 ve 2. fazının kantitasyonuna ve aynı zamanda hipergliseminin stabil olduğu koşullarda (10 mmol/l glikoz) insülin aracılı glikoz yıkımına neden olmaktadır. *IGF2BP2* varyantlarının glikoz indüklü insülin sekresyonunun ilk fazını azalttığı, ikinci fazda ise etkili olmadığını göstermişlerdir. rs4402960 polimorfizmi için TT genotipine sahip bireylerin ilk faz insülin yanıtının düşük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar tip II diyabetle ilişkili genetik varyantların patojenik mekanizmasının anlaşılmasını sağlayacaktır.

Chistiakov ve ark. (112), Rus populasyonunda 1470 tip II diyabetli hasta ve 1447 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada *IGF2BP2* rs4402960 polimorfizminin tip II diyabete olan etkisini araştırmışlardır. Çalışmada rs4402960 polimorfizminin Rus populasyonunda tip II diyabete önemli bir katkısının olmadığını saptamışlardır bu da etnik köken farklılıklarının tip II diyabet riskini etkilediğini göstermektedir [p= 0,13; OR; 1,12; %95 CI, (1,02-1,24)]. *IGF2BP2*'nin bir izoformu olan p58'in obez olmayan bireylerde antidiyabetojenik olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir. *IGF2BP2* mRNA seviyelerine bakıldığında; obez diyabetik bireylerde obez diyabetik olmayan bireylere göre daha yüksek oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir [7,56 ± 2,75 vs. 3,4 ± 1.56, p = 0,007]. Obez olmayan tip II diyabetli bireylerin adipoz dokularında *IGF2BP2* ekspresyonu kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür [6,1 ± 2,53 vs. 2,17 ± 1,19, p = 0,011].

Chistiakov ve ark. (112) *IGF2BP2* geni üzerinde bulunan SNP'lerin, mikroRNA'ları etkileyen yakın varyantlar ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir. Rs4402960 (G/T) polimorfizmindeki nükleotid varyasyonunun mikroRNA için varsayılan bir bağlanma bölgesinin olup olmadığını test etmişlerdir. Rs4402960 polimorfizmini taşıyan bölgede hsa-miR-4646-3p ve hsa-miR-197 için iki potansiyel bağlayıcı diziler bulmuşlardır. Haritalama ve yeniden sekanslama çalışmaları ile *IGF2BP2* varyantlarının ortaya çıkarılması, mikroRNA'ların bu gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini anlamaya yardımcı olacaktır.

Doria ve ark. (113) *IGF2BP2* ye yakın lokalize olan *PPP1R2*, *ADIPOQ* genlerinin insülin aktivitesinin düzenlenmesinde ve insülin metabolizmasında kümülatif etki göstererek birlikte rol oynadıklarını belirlemiştir. Ayrıca *IGF2BP2* varyantlarının azalmış beta hücre fonksiyonu ilişkili olduğunu göstermiştir. Doria ve ark.'ları aynı

zamanda adacık hücrelerinde IGF2BP2 ekspresyonlarını incelemişlerdir. IGF2BP2 ekspresyonlarının diyabetlilerde ve normal deneklerde önemli derecede farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. IGF2BP2'nin tip II diyabette ve adacık hücrelerindeki fonksiyonunu tanımlama için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Li ve ark. (104) *IGF2BP2* geninin promotör bölgelerinde bulunan diğer polimorfizmlerin adipozit ve insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiş olup bu genin IGF2 ve diğer proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek pankreas ve adipoz dokularının fonksiyonlarını değiştirebileceği belirtilmiştir.

Jessica L. Bell ve ark. (93) IGF2BP proteinlerinin kanser biyolojisindeki rolünü ve embriyogenezis esnasındaki fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmalarında IGF2BP1 ve IGF2BP3'ün birçok kanser türünde yeniden eksprese olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, IGF2BP'lerin in vivo çalışmalardaki belirleyici rolleriyle birçok kanser tedavisinde anti metastatik kanser ilaçları için marker olarak kullanılabilmesi hedeflenmiştir (22). İleriki çalışmalar IGF2BP'lerin hücre homeostazisi ve kanser gelişimi gibi geniş kapsamlı etkilerini araştırmaya ışık tutabilecektir.

Yapılan meta-analizler sonucunda diyabetli hastalarda kanser oranının diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Karaciğer, pankreas ve endometrium kanserlerinde bu risk artışı normal topluma göre diyabet hastalarında yaklaşık iki kat kadar yüksektir. Kolon, mesane ve kadınlarda meme kanserleri açısından da %20-30 arasında risk artışları olduğu bildirilmiştir. Diyabetin, kolorektal kanserin gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Sainz ve ark.'ları (114) *IGF2BP2* geninde bulunduğu tip II diyabet ile ilişkili 26 SNP'nin kolorektal kanserle olan ilişkisini araştırmışlardır. IGF2BP2 rs4402960 polimorfizmi için T alleli taşıyan diyabetik bireylerin kolorektal kansere yakalanma riskini arttırdığı tespit edilmiştir [p=0,040; OR; 1,39, % 95 CI: 1,01–1,92].

Meyer ve ark. (115) ABD topluluklarında 268 beyaz, 129 zenci olmak üzere 397 bireyle yaptıkları çalışmada tip II diyabet ile prostat kanseri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. *IGF2BP2* rs4402960 polimorfizmi için T alleli taşıyan zenci diyabetik bireylerde; tip II diyabet riskini %16 arttıran T allelinin prostat kanser riskini % 21 azalttığı görülmüştür. Zenci diyabetik bireylerde prostat kanser riski diyabetik bireylere göre azalmış olarak saptanmıştır [OR=0,79; %95 CI: 0,61-1,02]. Beyaz bireylerde ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır [OR=0,98; %95 CI: 0,81-

1,18]. *IGF2BP2* üzerindeki çalışmaların farklı etnik kökenler ve populasyonlar üzerinde arttırılması kanser ve diyabet arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturulmasında önemli katkılar sağlayacaktır.

Han ve ark.'larının (116) insan, fare ve ratlarda yaptıkları çalışmalarda *IGF2BP2* geninde birçok transkripsiyon başlama bölgesi olduğunu tanımlamışlardır. Bu transkripsiyon başlama bölgelerinin 50-90 nükleotid kısmının bu canlılarda oldukça korunmuş bölgeler olduğu görülmüştür.

Moore ve ark. (117) *IGF2BP2* varyantlarıyla yaptıkları çalışmada allel frekanslarının beyaz ve zenci ırklarda önemli ölçüde farklı olduğunu belirlemişlerdir.

Tip II diyabet ile ilişkili olduğu düşünülen *IGF2BP2*'deki bu polimorfizmlerin insülin sekresyonu, insülin direnci ve β hücre fonksiyonunda rol oynadığı belirlenmiş olup bu genin moleküler mekanizmasını tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. *IGF2* ve diğer proteinlerin ekspresyonu *IGF2BP2*'nin pankreas ve yağ dokusunun gelişimi ve işlevini etkileyebileceği düşünülmektedir. *IGF2BP2*'nin ilişkili dokulardaki protein interaksiyonları, hedef RNA'ları, ekspresyonu, *IGF2BP2* yolağı ilişkili genlerin analizleri *IGF2BP2*'nin moleküler mekanizmasını anlamaya yardımcı olabilecektir. Meta analizler, genom asosiasyon ve sekanslama çalışmaları tip II diyabete neden olan *IGF2BP2* varyantları belirlemek ve birçok hastalığın genetik alt yapısının anlaşılması için gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip II diyabet sık görülen, genellikle 45 yaş ve üstünde ortaya çıkan multifaktoriyel bir hastalıktır. İnsülin direnci ve β hücre yetmezliği ile karakterize olan bu hastalık kalp, damar, karaciğer, böbrek ve göz gibi birçok organı etkilemektedir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler hastalığın oluşmasında önemli etkenlerdir. Tip II diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynamaktadır. Tip II diyabet patogenezinin açıklığa kavuşturulması; hastalık riski taşıyan bireylerin belirlenmesi, genom-ilaç etkileşimlerinin aydınlatılarak hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için gereklidir. Son zamanlarda yapılan meta-analizler ve SNP çalışmaları multifaktöriyel hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde etkin rol oynayan genetik faktörlerin anlaşılmasını sağlayacaktır. Tip II diyabet riski taşıyan kişilerin belirlenmesi için gerekli yöntemlerin bulunması, hastalığın ortaya çıkmadan önlenmesini veya erken dönemlerde teşhis edilip tedavisini sağlayacaktır.

Yaptığımız bu çalışmada, tip II diyabetin patogenezinde etkin rol oynadığı düşünülen *IGF2BP2* gen polimorfizmlerinin tip II diyabet ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre *IGF2BP2* rs1470579 (A/C) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile tip II diyabet hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0123$). Tip II diyabet hastalarında AC genotipine sahip olma %33 iken, kontrol grubunda AC genotipine sahip olma %19 olarak tespit edilmiştir. AC genotipine sahip bireylerin hasta olma olasılığı kontrol grubuna göre 2,348 kat daha fazladır [$p=0,0123$; OR; 2,348 (1,21-4,57)]. Elde ettiğimiz bu sonuca göre AC genotipe sahip olmanın tip II diyabet riskini arttırdığı belirlenmiştir. Allel dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,0651$).

IGF2BP2 rs4402960 (G/T) polimorfizmine ait genotip oranları karşılaştırıldığında ise; genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,8205$). TT ve GG+GT dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

($p=0,8847$). Populasyon grubumuzdaki örneklem sayısının arttırılmasıyla bu farklılık anlamlı olabilir.

Çalışmamızda Türk toplumunda tip II diyabette etkili olduğu öne sürülen ve hastalığın patogeneğinde rol oynadığı rapor edilmiş olan *IGF2BP2* gen polimorfizmlerinin tip II diyabetle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamız, *IGF2BP2* polimorfizmi ile tip II diyabet arasındaki ilişkinin araştırılması bakımından Türk populasyonunda yapılan ilk çalışmadır. Çalışılan örnek sayısının arttırılmasıyla daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca yaptığımız bu çalışmanın farklı populasyonlarda tekrarlanması yararlı olacaktır. *IGF2BP2* geninin diğer SNP'leriyle yapılan çalışmalar da hastalıkların patogeneğlerinin aydınlatılması için yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. **Başkal N.** Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Edit: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel 2.baskı **2005**: 342-349.
2. **King H, Rewers M, and WHO ad hoc Diabetes Reporting group.** Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes care.* **1993**;16:157-177
3. **Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, Zhang B.** Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet,* **2009**;10:15
4. **Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K.** Prevalence and incidence rate of diabetes mellitus in a Swedish community during 30 years of follow-up. *Diabetologia,* **2007**; 50(4): 703-710.
5. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf. Erişim Tarihi: 01.02.2014
6. **Sırmalı R, Koca Y, Erden G, Aydın Y, Berker D, Güler S.** Evaluation of the Association of Mthfr C677T and A1298C Gene Polymorphisms. *Türk Biyokimya Dergisi,* **2008**; 33(2):71-76
7. **Alberti KGM, Zimmet PZ.** For the World Health Organization consultation, definition, diagnosis and classification of DM provisional report of WHO consultation. *Diabetic Med.* **1998**;15(7):539-553
8. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* **2005**; (32):1-79
9. **De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.** Pathogenesis of NIDDM in: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus John Witey&. Sons Ltd. **1997**; 81: 635-689
10. **Scheuner MT, Raffel LJ, Rotter JR.** Genetics of Diabetes, International Textbook of Diabetes Mellitus, Edited by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo and H. Keen; John Wiley & Sons Ltd. **1997**;37 - 88.
11. **Brookes AJ.** The essence of SNPs. *Gene,* **1999**; 234(2): 177-186.
12. **Yılmaz MT.** Tip 1 Diabetin otoimmün patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi,* **1996**;(7): 512- 516.
13. **Büyükdevrim AS.** Diabetes mellitus I. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınları,* **1989**;(3):214-229
14. **Watkins PJ, Drury PL, Howell SL.** Diabetes and its management, **1996**, 5. ed., Blackwell Co.:18

15. **Gale E, Tattersall R.** Aspects of diabetes in immigrants. *Diabetes: Clinical Management*, **1990**: 177-184
16. **Garber A.J.** Diabetes Mellitus. Internal Medicine. Editor: Stein J. H., Mosby Year Book, **1994**: 1391-1392.
17. **Reaven G. ve Strom T.** Tip 2 Diyabet, Sorular ve Cevaplar **2003**: 6-19
18. **Lavin N.** Hormone-resistant states. Manuel Of Endocrinology & Metabolism. Lippincott, Williams, & Wilkins, 3rd Ed. **2002**:11-30
19. **Groenewoud MJ, Dekker JM, Fritsche A, Nijpels G, Heine RJ, Maassen JA, Machicao F, Schäfer SA, Häring HU, Hart LM 't, Van Haefen TW.** Variants of CDKAL1 and IGF2BP2 affect firstphase insulin secretion during hyperglycaemic clamps. *Diabetologia*, **2008**; (51):1659–1663
20. **Le HT, Sorrell AM, Siddle K.** Two isoforms of the mRNA binding protein IGF2BP2 are generated by alternative translational initiation. *PLoS One*. **2012**;7(3).
21. **Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), McCarthy MI, Hattersley AT.** Replication of genome-wide association signals in uk samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*, **2007** (316): 1336–1341.
22. **Christiansen J, Kolte AM, Hansen TO, Nielsen FC.** Igf2 mrna-binding protein 2: Biological function and putative role in type 2 diabetes. *J Mol Endocrinol*, **2009** (43): 187–195.
23. **Stancáková A, Kuulasmaa T, Paananen J, Jackson AU, Bonnycastle LL, Collins FS, Boehnke M, Kuusisto J, Laakso M.** Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Finnish men. *Diabetes*, **2009**; 58(9):2129–2136.
24. **Wu Y, Li H, Loos RJ, Yu Z, Ye X, Chen L, Pan A, Hu FB, Lin X.** Common variants in cdkal 1, cdkn2a/b, igf2bp2, slc 30a8, and hhex /ide genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a chinese han population. *Diabetes*, **2008**(57):2834–2842.
25. **Duesing K, Fatemifar G, Charpentier G, Marre M, Tichet J, Hercberg S, Balkau B, Froguel P, Gibson F.** Evaluation of the association of IGF2BP2 variants with type 2 diabetes in French Caucasians. *Diabetes*, **2008**;57(7):1992–1996.
26. **Rodriguez S, Eiriksdottir G, Gaunt TR, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V, Day IN.** IGF2BP1, IGF2BP2 and IGF2BP3 genotype, haplotype and genetic model studies in metabolic syndrome traits and diabetes. *Growth Horm IGF Res*, **2010**; 20(4):310-318.

27. **Blom A, Ireland J.** Diyabet Atlası.1982.
28. **Tanyeri F.** Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. *Aktüel Tıp Dergisi*, **1996**;(7):500 – 503
29. **Lin Y, Sun Z.** Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*, **2010**; (204):1–11.
30. **Alper G, Onat T, Emerk K, Sözmen EY.** *İnsan Biyokimyası*. 2.baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, **2006**: 280-290
31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, **2007**; 30(1):42-47.
32. **Zhang D, Efendic S, Brismar K, & Gu H. F. 2010.** Effects of MCF2L2, ADIPOQ and SOX2 genetic polymorphisms on the development of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Medical Genetics*, **2010**;11:116.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **2004**;27(1):5-10.
34. **Greenspan FS, Gardner DG.** Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, **2004**: 660-666.
35. **Kayaalp O S.** *Rasyonel Tedavi Yonunden Tibbi Farmakoloji*. 9. Baskı Hacettepe-TAŞ, 2000 Cilt 2;S:1252-1264.
36. **Arıkoğlu H, Erkoç Kaya D, Özdemir H.** İnsülin Salınımının Metabolik Sensörleri Pankreatik Katıp Kanallarının Moleküler Genetik Yapısı ve Patolojisi. *Eur J Basic Med Sci*, **2012**;2(2):56-67
37. **Yu KT, Czech MP.** Tyrosine phosphorylation of the insulin receptor beta subunit activates the receptor-associated tyrosine kinase activity. *J Biol Chem*, **1984**; (259) :5277-5286.
38. **Kahn CR.** Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and the pathogenesis of diabetes. *Exp Diabetes Res*, **2003**;4(3):169-182
39. **Avruch J.** Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Mol Cell Biochem*, **1998**; (182):31-48
40. **Farese RV.** Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Exp Biol Med* (Maywood), **2001**;(226:283)-295.
41. **Czech MP, Corvera S.** Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem*, **1999**; (274):1865-1868

42. **Sesti G, Federici M, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R.** Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. *Diabetes Metab Res*, **2001**;17(5):363-73
43. **Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K.** Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J*, **1998**; (333):471-490
44. **Kanai F, Ito K, Todaka M, Hayashi H, Kamohara S, Ishii K, Okada T, Hazeki O, Ui M, Ebina Y.** Insulin-stimulated GLUT4 translocation is relevant to the phosphorylation of IRS-1 and the activity of PI3-kinase. *Biochem Biophys Res Commun*, **1993**; (195):762-768
45. **Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZ, Yip CC.** Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry*, **2000**; 39(40):12103-12112
46. The American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **1997**; (20):1183-1201
47. **Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A.** Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatr*; **2007**; (5):1-10.
48. **Littorin B, Sundgvist G, Hagopian W, Lernmark A, Ostman J.** Islet Cell and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Present at Diagnosis of Diabetes Predict the Need for Insulin Treatment. *Diabetes Care*, **1999**; (22):409-412.
49. **Noble JA, Valdes AM.** Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. **2011**; 11(6):533-542
50. **Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V.** Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol*. **2005**; 153(6):837
51. American Diabetes Association V. *Diabetes Care* **2012**; 35 (1):18
52. **Kabalak T.** *Tip 2 diabetes mellitus*. Editör: imamoğlu. Yardımcı editör: C.Özyardımcı Ersoy. *Diabetes Mellitus 2009. Gözden geçirilmiş ve genişletilmiş 2. Baskı*, İstanbul: Deomed, **2009**; 53-72
53. **Jin W, Patti ME.** Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*, **2009**; 116(2): 99-111.
54. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi* **2011**.
55. **Peter G. Kopelman & Micheal J. Stock.** *Klinik Obezite* Blackwell Science Ltd. Ceviri: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd, **2000**:311-349

56. **White M. F.** Insulin receptor signalling and regulation.. Textbook of diabetes. Pickup C. and Williams G., Editor .Blackwell Science; **2003**;(14)1-17.
57. **Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA.** Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vasc Health Risk Manag*, **2010**; 7(6): 671-690.
58. **Gedik O.** *Diabetes Mellitusun Patogenezi.* In: Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S. ed. Medikal Network, **1996**;395-408.
59. **Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, and Olefsky J.** Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. *Diabetes*, **1995**; (44):1121-1125.
60. **Mitrakou A, Kelley d, Mokban M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich j.** Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, **1992**; (326):22-29.
61. **Araz M.** Diabetes Mellitus. Brauwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 15.baskı .Harrison's Principles of Internal Medicine. Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevi, **2004**; 2109-2141
62. **Karam JH, Salber PR, Forsham PH.** Pancreatic hormones, and diabetes mellitus in: Greenspen FS (ed). *Basic and clicinal endocrinology*, **1991**; 616.
63. **Gündoğdu S, Açbay Ö.** Tıp 2 diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, **1996**:1(8): 557-559.
64. **Olefsky JM.** Diabetes Mellitus in wyngoardan JB, Smith LH, Bennet JC, Cecil, Textbook of Medicine 19th ed WB. Saunders **1992**; (2):1294.
65. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu- **2013**.
66. **Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA.** Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, **2002**;156(11):1070-1077
67. **Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM.** The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*, **2003**; 26(11):3153-9
68. **Yenigün M.** *Her Yönüyle Diabetes Mellitus.* 2. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi, **2001**; 51-61
69. <http://drendokrin.blogspot.com.tr/2012/10/sigara-ve-alkol-kullaniminin-seker.html>.
Erişim Tarihi:01.02.2014

70. **Malecki MT.** Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* **2005**;68 (11):10-21.
71. **Tsai FJ, Yang CF, Chen CC, Chuang LM, Lu CH, Chang CT, Wang TY, Chen RH, Shiu CF, Liu YM, Chang CC, Chen P, Chen CH, Fann CS, Chen YT, Wu JY.** A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese. *PLoS Genet*, **2010**; 19;6(2)
72. **İmamoğlu Ş, Ersoy C.Ö.** Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. İstanbul: Deomed Yayıncılık; **2009**:7-10.
73. **Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU.** Pathomechanisms of Type 2 Diabetes Genes. *Endocr Rev* **2009**; 30(6): 557-585
74. **Joslin EP, Kahn CR.** Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. / edited by C. Ronald Kahn ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; **2005**:377-385
75. **Elbein S.** Genetics factors contributing to type 2 diabetes across Ethnicities. *J Diabetes Sci Technol*, **2009**;3(4):685-689.
76. **Özbayer C, Kurt H, Yangı B.** Genetic Variants of TLR4 and TLR4 Signal Pathway and its Association with Insulin Resistance and Diabetes Risk. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, **2014**;5(2): 168-72
77. **Groop L, Lyssenko V.** Genetic basis of β -cell dysfunction in man. *Diabetes Obes Metab*, **2009**;4:149-158.
78. **Çolak R.** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2007**; 3(37):10-17.
79. **Le Roith D.** Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*, **1997**;(336):633–640.
80. **Keleş M, Gündoğdu M, Erdem F, Türkeli M, Yıldız L, Turhan H.** Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri, **2006**;11(2):098-102.
81. **Byrne CD.** Programming other hormones that affect insulin. *British Medical Bulletin.* **2001**;(60):153-171.
82. **Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE.** Growth hormone, insulin-like growth factor-I and aging cardiovascular system. *Cardiovascular Res*, **2002**;(54):25-35.
83. **Wang HS, Chard.** TIGFs ve IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. *J Endoc.*, **1999**;(161):1-13

84. **Gluckman PD, Breier BH, Davis SR.** Physiology of somatotrophic axis with particular reference to the ruminant. *J Dairy Sci*, **1987**;(70):442-466.
85. **Cohen P. and Rosenfeld RG.** Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford: Oxford University Pres. **2000**: 286– 302.
86. **Cheo P, Ocrant I, Fielder PJ, Neely EK, Gargosky SE, DealCI.** Insulin like growth factors (IGF): Implications of aging. *Psycho neuroendocrinology*, **1992**;(17):335-342.
87. **Adams GR, Haddad F.** The relationships among IGF-I, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol*, **1996**;(81):2509-2516.
88. **Gianotti L, Lanfranco F, Ramunni J.** GH/IGF I axis in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* **2002**;(2):94-105.
89. **Kahn CR.** Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and the pathogenesis of diabetes. *Exp Diabesity Res*, **2003**;4(3):169-82
90. **Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S.** Insulin-like growth factorbinding proteins in serum and other biological fluids: Regulation and functions. *Endoc Rev*, **1997**;(18):801–31.
91. **Mendelson CR.** Mechanisms of hormone action In: Kelnar CJH. Savage MO, Stirling HF and Saenger P (eds). Growth Disorders. *London: Chapman Hall Medical*, **1998**;51–88.
92. **Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen AH, Wewer UM, Nielsen FC.** A family of insulin-like growth factor ii mrna-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol*, **1999**; (19):1262–1270.
93. **Bell JL, Wächter K, Mühleck B, Pazaitis N, Köhn M, Lederer M, Hüttelmaier S.** Insulin like growth factor 2 mRNA-binding proteins (IGF2BPs) post transcriptional drivers of cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* **2013**;70(15):2657-2675.
94. **Nielsen FC, Nielsen J & Christiansen J.** A family of IGF-II mRNA binding proteins (IMP) involved in RNA trafficking. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **2001**; (234) 93–99.
95. **Hieronymus H & Silver PA.** A systems view of mRNP biology. *Genes and Development*, **2004**;(18) 2845–2860.
96. **Zhang HL, Eom T, Oleynikov Y, Shenoy SM, Liebelt DA, Dichtenberg JB, Singer RH & Bassell GJ.** Neurotrophin-induced transport of a beta-actin mRNP complex increases beta-actin levels and stimulates growth cone motility. *Neuron*, **2001**; (31):261–275.

97. **Tiruchinapalli DM, Oleynikov Y, Kelic S, Shenoy SM, Hartley A, Stanton PK, Singer RH & Bassell GJ.** Activity-dependent trafficking and dynamic localization of zipcode binding protein 1 and beta-actin mRNA in dendrites and spines of hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, **2003**; (23) 3251–3261.
98. **Runge S, Nielsen FC, Nielsen J, Lykke-Andersen J, Wewer UM, Christiansen J.** H19 RNA binds four molecules of insulinlike growth factor II mRNA-binding protein. *J Biol Chem*, **2000**;275(38):29562–29569.
99. **Atlas R, Behar L, Sapoznik S, Ginzburg I.** Dynamic association with polysomes during P19 neuronal differentiation and an untranslated-region-dependent translation regulation of The IGF2BP family and cancer the tau mRNA by the tau mRNA-associated proteins IMP1, HuD, and G3BP1. *J Neurosci Res*, **2007**; 85(1):173–183.
100. **Gu T, Horová E, Möllsten A, Seman NA, Falhammar H, Prázný M, Brismar K, Gu HF.** IGF2BP2 and IGF2 genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*, **2012**; 26(5):393-398.
101. <http://www.genecards.org>. Erişim Tarihi:02.02.2014
102. **Lee Y H, Kang E S, Kim S H, Han S J, Kim C H, Kim H J, Ahn C W, Cha B S, Nam M, Nam C M, Lee H C.** Association between polymorphisms in SLC30A8, HHEX, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, WFS1, CDKAL1, KCNQ1 and type 2 diabetes in the Korean population. *Journal of Human Genetics*, **2008**; 53(11–12):991–998.
103. **Ng M C, Park K S, Oh B, Tam C H, Cho Y M, Shin H D, Lam V K, Ma R C, So W Y, Cho Y S, Kim H L, Lee H K, Chan J C, & Cho N H.** 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.
104. **Li X, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, Buchanan TA, Watanabe RM.** Variation in IGF2BP2 interacts with adiposity to alter insulin sensitivity in Mexican Americans. *Obesity*, **2009**; (17):729–736.
105. **Le HT, Sorrell AM, Siddle K.** Two isoforms of themRNA binding protein IGF2BP2 are generated by alternative translational initiation. *PLoS One*, **2012**;7(3).
106. **Grarup N, Rose CS, Andersson EA, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, Clausen JO, Rasmussen SS, Jørgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Schmitz O, Hansen T, Pedersen O.** Studies of association of variants near the HHEX, CDKN2A/B and IGF2BP2 genes with type 2 diabetes and impaired insulin release in 10,705 Danish subjects: validation and extension of genome-wide association studies. *Diabetes*. **2007**;(56):3105–3111.
107. **Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T.** Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. **2007**; (50):2461–2466.

108. Sanghera DK, Ortega L, Han S, Singh J, Ralhan SK, Wander GS, Mehra NK, Mulvihill JJ, Ferrell RE, Nath SK, Kamboh MI. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Med Genet.* **2008**; 3(9):59.
109. Lasram K, Ben Halim N, Benrahma H, Mediene-Benchekor S, Arfa I, Hsouna S, Kefi R, Jamoussi H, Ben Ammar S, Bahri S, Abid A, Benhamamouch S, Barakat A, Abdelhak S. Contribution of CDKAL1 rs7756992 and IGF2BP2 rs4402960 polymorphisms in type 2 diabetes, diabetic complications, obesity risk and hypertension in the Tunisian population. *J Diabetes.* **2014**.
110. Huang Q, Yin JY, Dai XP, Pei Q, Dong M, Zhou ZG, Huang X, Yu M, Zhou HH, Liu ZQ. IGF2BP2 variations influence repaglinide response and risk of type 2 diabetes in Chinese population. *Acta Pharmacol Sin.* **2010**;31(6):709-717.
111. Chang YC, Liu PH, Yu YH, Kuo SS, Chang TJ, Jiang YD, Nong JY, Hwang JJ, Chuang LM. Validation of type 2 diabetes risk variants identified by genome-wide association studies in han chinese population: a replication study and meta-analysis. *PLoS One.* **2014**;9(4).
112. Chistiakov DA, Nikitin AG, Smetanina SA, Bel'chikova LN, Suplotova LA, Shestakova MV, Nosikov VV. The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue a link to type 2 diabetes susceptibility *Rev Diabet Stud.* **2012**;9(2-3):112-122.
113. Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metabolism,* **2008**; (8):186–200.
114. Sainz J, Rudolph A, Hoffmeister M, Frank B, Brenner H, Chang-Claude J, Hemminki K, Försti A. Effect of type 2 diabetes predisposing genetic variants on colorectal cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* **2012**;97(5):845-851.
115. Meyer E., Boerwinkle E, Alanna C. Morrison, Kelly A. Volcik, Maureen Sanderson, Ann L. Coker, James S. Pankow, and Aaron R. Folsom. Diabetes genes and prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2010**; 19(2):558.
116. Han X, Luo Y, Ren Q, Zhang X, Wang F, Sun X, Zhou X, Ji L. Implication of genetic variants near SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, TCF2, KCNQ1, and WFS1 in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med Genet.* **2010**; (11):81.
117. Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, Saxena R, Pollin TI, Franks PW, Hanson RL, Shuldiner AR, Knowler WC, Altshuler D, Florez JC. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes.* **2008**;57(9):2503-2510.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Gaziantep' te doğdu. İlkokul ve ortaokulu Mersin'de tamamladı. Lise eğitimini Mersin Dumlupınar Lisesinde tamamladı. 2010 yılında Mersin Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji 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.