

**TİP 2 DİYABETLİ TÜRK HASTALARDA BAZI GEN
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

Naciye Selcen BAYRAMCI

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ARALIK 2013
ANKARA**

Naciye Selcen BAYRAMCI tarafından hazırlanan “TİP 2 DİYABETLİ TÜRK HASTALARDA BAZI GEN POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ” adlı bu tezin doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Leyla AÇIK

.....

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sibel SÜMER

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Leyla AÇIK

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. İlhan YETKİN

.....

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Tarih: 27/12/2013

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Naciye Selcen BAYRAMCI

**TİP 2 DİABETLİ TÜRK HASTALARDA BAZI GEN
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ
(Doktora Tezi)**

Naciye Selcen BAYRAMCI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Aralık 2013

ÖZET

Tip 2 diyabet ile ilişkilendirilen 2. kromozomun q bandının 37.3 bölgesinde yer alan *Kalpain 10* (*CAPN10*) geni intron 6 bölgesinde SNP-19 (rs3842570), intron 3 bölgesinde SNP-44 (rs2975760) ve kromozom 5q31-q32 bandında yerleşim gösteren *glukokortikoid reseptör* (*NR3C1*) geni ekzon 2 bölgesinde N363S (rs6195) polimorfizmlerinin taranması amacıyla PZR-RFLP yöntemiyle 125 Tip 2 diyabet hastası (T2DM) ve 112 kontrol grubu olmak üzere 237 birey incelenmiştir. *Kalpain 10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri allel frekansları ile T2DM gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabet gelişimi için *CAPN10* geni SNP-19 delesyon allelinin, SNP-44 C allelinin ve *NR3C1* geni N363S G allelinin risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. *Kalpain 10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri genotip frekansları ile T2DM gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabet gelişimi için *CAPN10* geni SNP-19 del/del, SNP-44 TC ve *NR3C1* geni N363S AGT genotiplerinin risk faktörü olduğu ve *CAPN10* SNP-44 TC genotipinin T2DM gelişimini 1,34 kat, kadınlarda 3 kat ve erkeklerde 5 kat artırdığı, ayrıca *NR3C1* N363S AGT genotipinin T2DM gelişimi 2,41 kat, kadınlarda 2,5 kat ve erkeklerde ise 2,25 kat artırdığı tespit edilmiştir. Tip 2 diyabet hastalarında *CAPN10* geni SNP-19 delesyon alleli ve del/del genotipi,

SNP-44 C alleli ve TC genotipi, *NR3C1* geni N363S G alleli ve AGT genotipi ile artmış vücut-kitle indeksi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında, Tip 2 diyabetli hastalarda diyabet gelişimi ile ilişkilendirilen *CAPN10* ve *NR3C1* genlerinde polimorfizm analizi yapılmasıyla, diyabet tanılı bireylerin aile ve akrabalarındaki genç bireylerde hastalık belirtisi oluşmadan ve/veya hastalık ilerlemeden erken tanı konulması ve tedaviye başlanmasıyla hastalığın ilerlemesinin engellenmesi yolunda adım atılmış olacaktır.

Bilim Kodu : 203.1.104

Anahtar Kelimeler : Tip 2 diyabet, *Kalpain 10* geni, *Glukokortikoid reseptör* geni, SNP-19, SNP-44, N363S

Sayfa Adedi : 197

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Leyla AÇIK

**SCREENING OF SOME GENE POLYMORPHISMS IN TURKISH TYPE 2
DIABETES PATIENTS**

(Ph.D. Thesis)

Naciye Selcen BAYRAMCI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

December 2013

ABSTRACT

237 participants, 125 type 2 diabetes (T2DM) patients and 112 individuals in the control group, were examined through PZR-RFLP method in order to scan SNP-19 (rs3842570) in intron 6, SNP-44 (rs2975760) in intron 3 area of *Calpain 10* (*CAPN10*) gene located within 37.3 region of the 2nd chromosome q banding, associated with type 2 diabetes, and N363S polymorphisms in exon 2 area of *glucocorticoid receptor* (*NR3C1*) gene located on chromosome 5q31-q32. No statistically significant difference was found between allele frequencies of *CAPN10* gene SNP-19, SNP-44, and N363S polymorphisms of *NR3C1* gene and T2DM development ($p>0,05$). *Kalpain 10* gene SNP-19 deletion allele, SNP-44 C allele, and *NR3C1* gene N363S G allele were determined to be risk factors for type 2 diabetes development. No statistically significant difference was found between *CAPN10* gene SNP-19, SNP-44, and *NR3C1* gene N363S polymorphism genotype frequencies and T2DM development ($p>0,05$). *Kalpain 10* gene SNP-19 del/del, SNP-44 TC, and *NR3C1* gene N363S AGT genotypes were determined to be risk factors for type 2 diabetes. It was observed that *CAPN10* SNP-44 TC genotype increased T2DM development 1,34 times, with 3 times in females and 5 times in males; also *NR3C1* N363S AGT genotype increased T2DM development 2,41 times, with 2,5 times in females and 2,25 times in males. In type 2 diabetes patients, a relationship between *CAPN10* gene SNP-19 deletion

allele and del/del genotype, SNP-44 C allele and TC genotype, *NR3C1* gene N363S G allele and AG genotype and increased body-mass index was found.

In this thesis study, some improvement in preventing the progress of illness, with early diagnosis and treatment start before symptoms in young individuals among diabetic individuals' family and relatives occur and/or before the illness progresses, will be achieved through polymorphism analysis in *CAPN10* and *NR3C1* genes associated with diabetes development in type 2 diabetes patients.

Science Code : 203.1.104
Key Words : Type 2 diabet, *Calpain 10* gene, *Glucocorticoid receptor* gene, SNP-19, SNP-44, N363S
Page Number : 197
Supervisor : Prof. Dr. Leyla AÇIK

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübeleriyle yol gösteren ve çalışma etiğini örnek aldığım danışman hocam Prof. Dr. Leyla AÇIK’a,

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesi için gerekli materyallerin sağlanmasında ve klinik değerlendirmelerde emeği olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İlhan YETKİN’e ve Uzman Dr. Çağdaş KALKAN’a

Meslek hayatım ve doktora eğitimim süresince her alanda bana destek olan, deneyim ve fikirlerini benimle paylaşan Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Hüseyin ÖNEN, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Aziz Mehmet GÖKBAKAN, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Doruk ENGİN, Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sibel SÜMER ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Mühendisliği Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nureddin TÜRKAN’a,

Hayatıma girdiği andan itibaren mutluluğum için çaba sarf eden, hedeflerimi gerçekleştirmem için beni her yönden destekleyen, her zaman yanımda olan, hayatın tüm zorluk ve engellerini benimle aşan sevgili Övünç MOCAN’a,

Eğitimin ve sevginin hep ön planda yer aldığı bir ortamda beni yetiştiren, yanımda olamasalar da varlıklarını her zaman hissettiğim, kızları olmanın haklı gururunu bana her daim yaşatan ve yaşatacak olan canım babam gazeteci-yazar merhum Avukat Ergin BAYRAMCI, canım annem merhume Selma BAYRAMCI’ya, kardeşlerim Aliye Güldalı ARACI, Seda SUBAŞI ve Ergin Giray BAYRAMCI’ya

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xviii
RESİMLERİN LİSTESİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xx
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
2.1. Pankreasın Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.1.1. Egzokrin pankreas	4
2.1.2. Endokrin pankreas	5
2.2. Diyabet	19
2.2.1. Diyabet tanısı	20
2.2.2. Diyabet epidemiyolojisi	21
2.2.3. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması	28
2.3. Kalpainler	38
2.3.1. Kalpain ailesi üyeleri	40
2.3.2. Kalpainlerin aktivasyon mekanizması	41
2.3.3. <i>Kalpain 10</i> geni ve izoformları	44

Sayfa

2.4. Glukokortikoidler ve Glukokortikoid Reseptör Geni	47
2.5. Polimorfizm	52
2.6. Mutasyon Analizinde Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler	54
2.6.1. Polimeraz zincir reaksiyonu	54
2.6.2. Restriksiyon fragmentleri uzunluk polimorfizmi	56
2.6.3. Agaroz jel elektroforezi	57
3. MATERYAL VE METOT	58
3.1. Materyal	58
3.1.1. İncelenen kan örneklerinin toplanması	58
3.1.2. Tampon ve çözeltiler	59
3.1.3. Sterilizasyon	61
3.1.4. Spektrofotometre	61
3.2. Metot	62
3.2.1. Periferik kandan DNA izolasyonu	62
3.2.2. DNA miktar ve saflık tayini	63
3.2.3. Polimeraz zincir reaksiyonu	63
3.2.4. Agaroz jel elektroforezi	65
3.2.5. Restriksiyon fragmentleri uzunluk polimorfizmi	66
3.2.6. İstatistiksel analiz	68
4. DENEYSEL BULGULAR	69
4.1. Klinik Bulgular	69
4.1.1. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 (rs3842570, InsDel-19) polimorfizmi T2DM hastaları ve sağlıklı kontrollerin klinik bulguları	69

Sayfa

4.1.2. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi T2DM hastaları ve sağlıklı kontrollerin klinik bulguları	73
4.1.3. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S (rs6195) polimorfizmi T2DM hastaları ve sağlıklı kontrollerin klinik bulguları	77
4.2. Genotipleme Bulguları	81
4.2.1. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 (rs3842570, InsDel-19) polimorfizmi PZR- RFLP bulguları	81
4.2.2. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi PZR- RFLP bulguları	97
4.2.3. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S (rs6195) polimorfizmi PZR- RFLP bulguları	113
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	128
KAYNAKLAR	161
EKLER	187
EK-1. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun tez projesi hakkındaki kararı	188
EK-2. Tip 2 DM hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları	190
EK-3. Sağlıklı kontrollerin klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları	193
ÖZGEÇMİŞ	195

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Farklı dokulara yerleşmiş glukoz için taşıyıcı proteinler	15
Çizelge 2.2. İnsülinin endokrin etkileri	16
Çizelge 2.3. Diyabet tanı kriterleri	20
Çizelge 2.4. 2010 yılında dünyada diyabet ve 2030 yılı için beklenen artış (20-79 yaş grubu)	23
Çizelge 2.5. 2010 yılında Türkiye'de diyabet (20-79 yaş grubu)	27
Çizelge 2.6. Dünya Sağlık Örgütü 2000-2030 diyabet projeksiyonu	27
Çizelge 2.7. Diyabetin etiyolojik sınıflaması	29
Çizelge 2.8. Tip 2 diyabet için aday genlerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması	37
Çizelge 2.9. İnsan <i>Kalpain</i> genleri	41
Çizelge 2.10. Kalpainler ile ilişkili rahatsızlıklar	43
Çizelge 3.1. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 (rs3842570), SNP-44 (rs2975760) polimorfizmleri ile <i>NR3C1</i> geni N363S (rs6195) polimorfizminin belirlenmesinde kullanılmış olan primerler ve çoğaltılmış gen bölgelerinin büyüklükleri	61
Çizelge 3.2. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19, SNP-44 polimorfizmleri PZR karışımı .	64
Çizelge 3.3. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 ve SNP-44 PZR programı	64
Çizelge 3.4. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi PZR karışımı	65
Çizelge 3.5. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi PZR programı	65
Çizelge 3.6. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 ve <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizmleri PZR ürünlerinin kesimleri için kullanılmış olan restriksiyon enzimleri	66

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.7. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi PZR ürünlerinin kesimleri için kullanılmış olan koşullar	67
Çizelge 3.8. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi PZR ürünlerinin kesimi için kullanılmış olan koşullar	68
Çizelge 4.1. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi T2DM hastalarında ve kontrol grubunda kadın-erkek dağılımları	70
Çizelge 4.2. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi T2DM kadın ve erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	71
Çizelge 4.3. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi T2DM kadın hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	71
Çizelge 4.4. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi T2DM erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	72
Çizelge 4.5. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulguları	72
Çizelge 4.6. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi kadın ve erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	72
Çizelge 4.7. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulguları	73
Çizelge 4.8. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi T2DM hastalarında ve kontrol grubunda kadın-erkek dağılımları	74
Çizelge 4.9. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi T2DM kadın ve erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	74
Çizelge 4.10. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi T2DM kadın hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	75
Çizelge 4.11. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi T2DM erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	75
Çizelge 4.12. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi kadın ve erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	76
Çizelge 4.13. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi kadın kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	76

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.14. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	76
Çizelge 4.15. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi T2DM hastalarında ve kontrol grubunda kadın-erkek dağılımları	77
Çizelge 4.16. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi T2DM kadın ve erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	78
Çizelge 4.17. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi T2DM kadın hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	79
Çizelge 4.18. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi T2DM erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	79
Çizelge 4.19. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi kadın ve erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	80
Çizelge 4.20. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi kadın kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	80
Çizelge 4.21. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları	80
Çizelge 4.22. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ile ilişkisi	83
Çizelge 4.23. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ile ilişkisi	83
Çizelge 4.24. Tip 2 diyabet hasta grubunda SNP-19 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi	84
Çizelge 4.25. Kontrol grubunda SNP-19 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi	85
Çizelge 4.26. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 115 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları	86

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.27. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları	90
Çizelge 4.28. Tip 2 diyabet hastalarında <i>CAPN10</i> geni SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	93
Çizelge 4.29. Kadın T2DM hastalarında <i>CAPN10</i> geni SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	94
Çizelge 4.30. Erkek T2DM hastalarında <i>CAPN10</i> geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	95
Çizelge 4.31. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde <i>CAPN10</i> geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	96
Çizelge 4.32. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde <i>CAPN10</i> geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	96
Çizelge 4.33. Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde <i>CAPN10</i> geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	97
Çizelge 4.34. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ile ilişkisi	100
Çizelge 4.35. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ve kontrol gruplarında cinsiyet ile ilişkisi .	101
Çizelge 4.36. Tip 2 diyabet hasta grubunda SNP-44 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi	102
Çizelge 4.37. Kontrol grubunda SNP-44 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi	102
Çizelge 4.38. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 105 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları	103

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.39. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları	106
Çizelge 4.40. Tip 2 diyabet hastalarında <i>CAPN10</i> geni SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	109
Çizelge 4.41. Kadın T2DM hastalarında <i>CAPN10</i> geni SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	110
Çizelge 4.42. Erkek T2DM hastalarında <i>CAPN10</i> geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	111
Çizelge 4.43. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde <i>CAPN10</i> geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	112
Çizelge 4.44. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde <i>CAPN10</i> geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	112
Çizelge 4.45. Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde <i>CAPN10</i> geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	113
Çizelge 4.46. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ile ilişkisi	116
Çizelge 4.47. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ile ilişkisi	117
Çizelge 4.48. Tip 2 diyabet hasta grubunda N363S polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi	118
Çizelge 4.49. Kontrol grubunda N363S polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi	118

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.50. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S (r26195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları	119
Çizelge 4.51. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S (r26195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 46 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları	123
Çizelge 4.52. Tip 2 diyabet hastalarında <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	124
Çizelge 4.53. Kadın T2DM hastalarında <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	125
Çizelge 4.54. Erkek T2DM hastalarında <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	126
Çizelge 4.55. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	126
Çizelge 4.56. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	127
Çizelge 4.57. Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde <i>NR3C1</i> geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları	127

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Langerhans adacıklarının detaylı görünümü	5
Şekil 2.2. İnsülin biyosentezi	7
Şekil 2.3. İnsülin salgılanma mekanizması	9
Şekil 2.4. İnsülin reseptörü	10
Şekil 2.5. İnsülin reseptörünün etki mekanizması	12
Şekil 2.6. Türkiye'de 20 yaşından itibaren beşerli yaş dilimlerinde diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans prevalansı	25
Şekil 2.7. 2010, 2020 ve 2030 yılları için erkeklerde ve kadınlarda diyabet kaynaklı ölümler	28
Şekil 2.8. Kalsiyum yokluğunda insan kalpain-2 proteinin üç boyutlu yapısı	38
Şekil 2.9. Kromozom 2 üzerinde insan <i>CAPN10</i> geninin yerleşimi	44
Şekil 2.10. Kalpain 10 mRNA'nın alternatif kesimleri	45
Şekil 2.11. Kalpain 10 geni ve tek nükleotid polimorfizmlerinin yerleşimi .	46
Şekil 2.12. Glukokortikoid reseptör gen polimorfizmleri ve mutasyonları ..	51
Şekil 2.13. Gen polimorfizmleri, küçük ekleme-çıkarmalar (InsDel), değişken sayılı bitişik tekrarların genomdaki konumlarına göre bazı fonksiyonel etkileri	53
Şekil 2.14. Polimeraz zincir reaksiyonu sıcaklık değişimleri	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-19 bölgesi PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü	81
Resim 4.2. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 bölgesi PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü	98
Resim 4.3. <i>Kalpain 10</i> geni SNP-44 bölgesi PZR ürünlerinin <i>BstUI</i> (<i>Bsh12361</i>) restriksiyon enzimi ile kesim sonuçlarının %3'lük agaroz jel görüntüsü	99
Resim 4.4. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S bölgesi PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü	114
Resim 4.5. <i>Glukokortikoid reseptör</i> geni N363S bölgesi PZR ürünlerinin <i>TasI</i> (<i>Tsp5091</i>) restriksiyon enzimi ile kesim sonuçlarının %2,5'lük agaroz jel görüntüsü	115

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
bç	Baz çifti
°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
dl	Desilitre
gr	Gram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µmol	Mikromol
MgCl₂	Magnezyum klorür
rpm	Dakikadaki devir sayısı
U	Ünite
χ²	Ki-Kare

Kısaltmalar	Açıklama
ABCC8	ATP-Bağlayıcı Kaset Alt Aile C Üye 8
ACSL5	Açıl-CoA Sentetaz Uzun Zincir Aile Üyesi 5
ACADL	Açıl-CoA Dehidrogenaz Uzun Zinciri
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon

Kısaltmalar	Açıklama
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ADIPOQ	Adiponektin
ADNKS	Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
AGT	Angiotensinojen
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALDH9AI	Aldehid Dehidrogenaz 9 Ailesi AI Üyesi
APG	Açlık Plazma Glukoz
ARNT	Aril Hidrokarbon Reseptör Nüklear Yer Değiştiricisi
ATF3	Aktif Transkripsiyon Faktörü 3
ATP	Adenozintrifosfat
AVP	Arjinin Vazopressin
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CAPN10	Kalpain 10
CCRN4L	Karbon Katabolit Baskılayıcı Benzeri 4
CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Ve Koruma Merkezleri
CH₃COONa	Sodyum Asetat
CFD	Kompleman Faktör D (Adipsin)
CRH	Kortikotropik Hormonunu Salgılatıcı Hormon
CSTB	Sistatin B
DM	Diabetes Mellitus
dNTP	Deoksiribonükleozit Trifosfat
DZ	Dizigotik
EDTA	Etilen Diamit Tetra Asetik Asit
eIF4E	Ökaryotik Translasyon Başlatıcı Faktör 4
EtBr	Etidyum Bromür
ER	Endoplazmik Retikulum
FTO	Yağ Kütlesi ve Obezite İlişkili Gen
GA	Güven Aralığı

Kısaltmalar	Açıklama
GC	Glukokortikoid
GIP	Gastrik İnhibitör Peptid
GLP	Glukagon Benzeri Peptid 1
GLUT	Glukoz İçin Taşıyıcı Protein
GSK3	Glikojen Sentaz Kinaz 3
GR	Glukokortikoid Reseptör
GRB2	Büyüme Faktörü Reseptörü Bağlı Protein 2
HbA_{1c}	Hemoglobin-A _{1c}
HCl	Hidroklorik asit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HECT	Hiperinsülinemik Öglismik Klemp
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenokortikal Eksen
H6PD	Heksoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
HNF4α	Hepatosit Nükleer Faktör 4 α
HSD11BI	Hidroksisteroid (11-Beta) Dehidrogenaz I
HSPH1	Isı Şoku Proteini 1
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDMM	İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF2BP2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Protein 2
InsP3	Inositol-1, 4, 5 Trifosfat
ITKR	İnsülin Tirozin Kinaz Reseptörü
IPF-I	İnsülin Düzenleyici Faktör-I
IRS	İnsülin Reseptör Substratı
KCNJ11	ATP-Duyarlı K ⁺ Kanalı Kir 6.2
KCNQ1	Potasyum Kapılı Voltaj Kanalı Benzeri Alt Ailesi Üye I
kDa	Kilo Dalton
KQT	Potasyum Kapılı Voltaj Kanalı

Kısaltmalar	Açıklama
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LGALSI	Çözünür Lektin Galaktozid Bağlayıcı I
LGMN	Legümin
LPINI	Lipin I
MAP	Mitojen Aktive Eden Protein
MHC	Büyük Doku Uyumu Kompleksi
MIDD	Anasal Kalıtmıli Diyabet
MODY	Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet
mRNA	Haberci RNA
MS	Metabolik Sendrom
MT1X	Metallotionein 1X
MTNR1B	Melatonin Reseptör IB
MZ	Monozigotik
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
nGRE	Glukokortikoid Yanıt Elementi
NHANES-III	Amerikan Ulusal Sağlık Ve Beslenme Çalışması-III
HSD11B1	Hidroksisteroid (11-Beta) Dehidrogenaz 1
HSPHI	Isı Şoku Proteini I
IGF2BP2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 mRNA Bağlayıcı Protein 2
NeuroD1	Nörojenik Farklılaşma Faktörü-1
NIDDM	İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NNT	Nikotinamid Nükleotid Transhidrogenaz
NR3C1	<i>Glukokortikoid Reseptör Geni</i>
OD	Optik Yoğunluk
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OR	Olasılık Oranı
PDK1	Fosfoinozotid-3 Bağımlı Protein Kinaz I
PDK4	Piruvat Dehidrogenaz Kinaz İzozim 4

Kısaltmalar	Açıklama
PG	Plazma Glukoz
PIP3	Fosfatidilinozitol-3-Fosfat
PI3K	Fosfatidil-İnositol-3-Kinaz
PIK3RI	Fosfoinositid-3-Kinaz Düzenleyici Alt Ünite I
P70RSK	P70 Ribozomal Protein S6 Kinaz
P90RSK	P90 Ribozomal Protein S6 Kinaz
PKB	Protein Kinaz B
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PP	Pankreatik Poliipeptid
PPARG	Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör Gamma
PTPaz	<i>Protein Tirozin Fosfataz</i>
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBP4	Retinol Bağlayıcı Protein 4
RE	Restriksiyon Enzimleri
RFLP	Restriksiyon Fragmentleri Uzunluk Polimorfizmi
RNA	Ribonükleik Asit
RT-PCR	Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RyR	Ryanodin Reseptörü
SCD	Stearoyl-CoA Desatüraz (Delta-9-Desatüraz)
SC5DL	Sterol-C5-Desatüraz Benzeri
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SERPINAI	Serpin Peptidaz İnhibitör Clade A (Alfa-1 Antiproteinaz, Antripsin) Üye I
SERPINE2	Serpin Peptidaz İnhibitör Clade E (Neksin, Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip I) Üye 2
SERSO	Sarkoplazmik/Endoplazmik Ca ⁺² -Atpaz
SLC2A2	Glukoz Taşıyıcı Ailesi 2 Üye 2
SNARE	Çözülebilir N-Etil Maleimid Hassas Füzyon Protein Ekli Reseptör
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi

Kısaltmalar	Açıklama
SOCS2	Sitokin Sinyal Baskılayıcı 2
SOD2	Mitokondriyal Süperoksit Dismutaz 2
SORBS1	SH3 Bölgesi İçeren Sorbin
SPARC	Osteonektin
SPARCL1	Osteonektin Benzeri I
STE	Sodyum Klorid-Tris-EDTA
SURI	Sulfonilüre Reseptörü I
TAE	Tris-Asetik asit-EDTA
TCF7L2	Transkripsiyon Faktörü 7 Benzeri 2
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TKŞ	Tokluk Kan Şekeri
Tm	Erime Sıcaklığı
TUİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TURDEP-I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I
TURDEP-II	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı-II
UV	Ultraviyole
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diyabet; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklerin bulunduğu ve çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, dolaşan kan glukoz konsantrasyonlarında artış ile karakterize ve sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2009 yılı sonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir. Bunun başlıca nedenleri; nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır. Ülkemizde de 2,85 milyon üzerinde Tip 2 diyabet ve 2,6 milyon civarında glukoz tolerans bozukluğu hastası bulunmaktadır. Diyabetin kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık olduğu, ayrıca diyabet riskinin yaşlanma, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet varlığı, eğitimsizlik, gelir düzeyi ve alışkanlıklar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan Tip 2 diyabet, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen ve bireysel farklılıklardan dolayı heterojen görünüm sergileyen kompleks bir sendromdur. Tip 2 diyabet belirtileri polidipsi, poliüri, polifaji, bulanık görme, tekrarlayan cilt diş eti ve idrar yolu enfeksiyonları, güç kaybı ve aşırı yorgunluk, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk, kuru ve kaşıntılı cilt bulguları bulunmaktadır. Gelişiminde çevresel etkenlerin yanı sıra bazı kalıtım faktörleri de rol oynamaktadır.

Tip 2 diyabet genetiği söz konusu olduğunda β hücre fonksiyonu, insülin aktivitesi, glukoz metabolizması ile ilgili enzim ve proteinleri kodlayan genlerde hastalığa neden olabilecek şüpheli aday genlerin tanımlanması önemli bir yaklaşım olarak son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Bugüne kadar dünya çapında Tip 2 diyabet gelişimine neden olabilecek birçok aday gen tanımlanmış ve araştırılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları farklı çıkarımları beraberinde getirmiştir. Bu farklılıkları

açıklayabilecek faktörler olarak etnik gruplara göre Tip 2 diyabet sıklığının değişmesi, çevresel faktörlerin Tip 2 diyabet gelişimine değişik oranlardaki katkısı ve gen-çevre etkileşimleri sayılabilir.

Tip 2 diyabet seyrinde önemli olan genetik faktörler arasında *Kalpain 10 (CAPN10)* ve *glukokortikoid reseptör (NR3C1)* geninde meydana gelen polimorfizmler ve mutasyonlar yer almaktadır.

Kapsamlı genomik taramalar ve pozisyonel klonlama çalışmaları sonucu T2DM ile ilişkilendirilmiş ilk gen *CAPN10* genidir. Kalpain süper ailesinin bir üyesi olan *CAPN10* geni 2q37.3 bandı üzerinde bulunur, 15 ekzona sahiptir ve toplam 31 kilobaz (kb) büyüklüğündedir.

Kalpain 10 geninin ifadenme ürünü bir sistein proteaz olan Kalpain 10 proteini'dir. Kalpain 10 proteini, pankreas β hücrelerinden granül ekzositozu aracılığıyla insülin salınımında, insülin reseptör substrat-1 ilişkisi yoluyla glukoz membran transportunda ve GLUT-4 aracılı glukoz transportunda görev alır. *Kalpain 10* gen polimorfizmleri bu mekanizmalarda değişikliklere yol açarak insülin salınımını etkileyebilir ve insülin direncine neden olarak Tip 2 diyabet gelişimine neden olabilirler.

İnsan *glukokortikoid reseptör (NR3C1)* geni 5q31-q32 bandında lokalize olup 9 ekzondan [192-208] ve bir kompleks promotor bölgeden oluşmaktadır. İnsan *glukokortikoid reseptör* geni ifadenme ürünü olan glukokortikoid reseptör proteini steroid/tiroit hormon nükleer reseptör süper aile üyesi, 98 kD'luk sitoplazmik bir proteindir. Glukokortikoidler etkilerini glukokortikoid reseptör aracılığıyla gösterirler.

Glukokortikoid salınımındaki uzun süreli değişiklikler tehlikeli olup hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, obezite, Tip 2 diyabet, depresyon ve otoimmün inflamatuvar hastalıkları içeren birçok yaygın hastalığın patogenezinde rol

oynarlar. Ayrıca glukokortikoidler insülin aksiyonunun güçlü bir antagonisti olup bu hormonlar aşırı salgılandıklarında insülin direnci ve obeziteyi artırabilirler.

Bu tez çalışmasında, Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet tanısı bulunmayan sağlıklı kontrol gruplarında *CAPN10* geni intron 6 bölgesinde SNP-19 (rs3842570), intron 3 bölgesinde SNP-44 ve *NR3C1* geni ekzon 2 bölgesinde N363S (rs6195) polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda genotip ve allel dağılımlarının belirlenmesi, genotip ve allel frekanslarının T2DM patogeneğinde oynadıkları rolün anlaşılması, T2DM hastalarında demografik ve biyokimyasal parametreler ile olan ilişkisinin belirlenmesi ve *CAPN10* ile *NR3C1* gen polimorfizmlerinin T2DM gelişiminde genetik profillerinin belirlenmesine yönelik ileride yapılacak gen ifadesi çalışmalarına bir temel oluşturması amaçlanmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında diyabetle ilişkilendirilen *CAPN10* ve *NR3C1* genlerinde polimorfizm analizlerinin yapılmasıyla, diyabet tanılı bireyin ailesindeki ve akrabalarındaki genç bireylerde hastalık belirtisi oluşmadan ve/veya hastalık ilerlemeden erken tanı konması ve tedaviye başlanmasıyla hastalığın ilerlemesinin engellenmesi yolunda adım atılmış olacaktır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Pankreasın Anatomi ve Fizyolojisi

Pankreas, karın arka duvarında, ikinci ve üçüncü lomber vertebralar hizasında yer alan, 15 santimetre (cm) uzunluğunda, 60-140 gram ağırlığında bir salgı organıdır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır [1].

Pankreas bir fasya ile ön ve arka loblara ayrılmaktadır. Arka lob primordiyal ön çıkıntıdan köken almakta ve superior mezenterik arterden kanlanmaktadır. Ön lob ise primordiyal arka çıkıntıdan köken almakta ve büyük oranda çölyak arterden kanlanmaktadır [2].

Pankreas egzokrin ve endokrin pankreas olmak üzere iki farklı fonksiyon gören organdan meydana gelmiştir [3].

2.1.1. Egzokrin pankreas

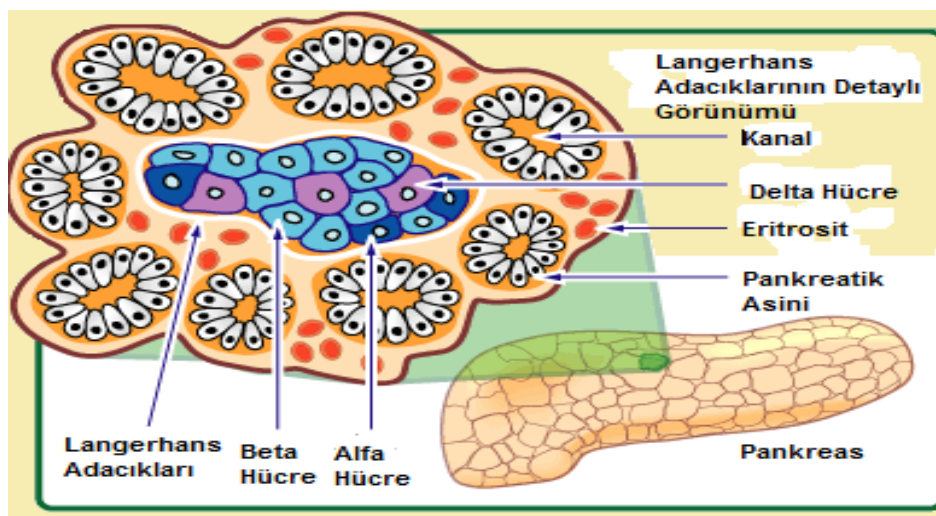
Vücudun temel sindirim bezi olup sentroasiner hücrelerden ve bunları drene eden duktuslardan oluşmaktadır. Egzokrin pankreas nöral (vagal) ve humoral (sekrelin ve kolesistokinin) sistemlerin kontrolü altında fonksiyon görmekte olup günde iki litre kadar sindirim enzimleri ve proenzimler içeren bikarbonattan zengin bir sıvı salgılamaktadır. Gastrik asit ve gastrointestinal lümendeki yağ asitleri tarafından uyarılan sekrelin, duktal hücrelerden su ve bikarbonat salınımını sağlamaktadır. Duodenum lümenindeki yağ asitleri, peptid ve amino asitler tarafından uyarılarak asiner hücrelerden salınan kolesistokinin sindirim enzimlerinin salgılanmasını sağlar. Egzokrin pankreastan salgılanan enzimler *tripsin*, *kimotripsin*, *aminopeptidazlar*, *elastaz*, *amilaz*, *lipaz*, *fosfolipaz* ve *nükleaz*'lardır [1, 4]. Egzokrin pankreas tarafından salgılanan sindirim enzimleri gastrointestinal kanaldaki besinleri parçalayarak emilime hazır hale getirirler [3].

2.1.2. Endokrin pankreas

Egzokrin pankreas içerisinde pankreas boyunca düzenli bir dağılım göstermeyen 0,7-1 milyon küçük endokrin bezden oluşmaktadır. Endokrin bezler, Langerhans adacıkları olarak adlandırılmaktadır. Adacıkların toplam hacmi pankreas hacminin ancak %1-1,5 kadarını oluşturmaktadır. Erişkinlerde ağırlığı 1-2 gram (gr) kadardır [2, 5, 6].

Langerhans adacıklarında glukagon salgılayan A ya da α hücreleri, insülin salgılayan B ya da β hücreleri, somatostatin salgılayan D ya da δ hücreleri ve pankreatik polipeptid salgılayan F ya da PP hücreleri olmak üzere dört farklı hücre tipi bulunmaktadır. Arka lobdaki hücrelerin %80-85'ini F hücreleri, %15-20'ini B hücreleri, %0,5'ten daha azını A hücreleri oluşturmaktadır. Ön lobda ise hücrelerin %70-80'i B hücrelerinden, %20'si A hücrelerinden, %3-5'i D hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 2.1) [2, 5, 6].

Endokrin pankreas insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid hormonlarını salgılayarak emilen gıdaların hücre sel beslenmede kullanımlarını ve/veya depolanmalarını sağlar [2, 5, 6].



Şekil 2.1. Langerhans adacıklarının görünümü [7]

Endokrin pankreasın hormonları

İnsülin

Saflaştırılan, kristalleştirilen ve sentezlenen ilk hormon olan insülin, tüm peptid hormonlar için bir model oluşturmaktadır. 1921 yılında Banting ve Best tarafından asit-etanol karışımı pankreas dokusundan hipoglisemik etkili insülin adı verilen bir adacık hücre faktörü izole edilmiştir. Domuz ve öküz pankreasından saflaştırılan ve insanlarda aktif olduğu kanıtlanan insülin türleri, bir yıl gibi kısa bir süre içinde diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sanger, 1950 yılında insülinin amino asit dizisini belirlemiş ve rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak 1979 yılında insan insülini sentezlenmiştir [8].

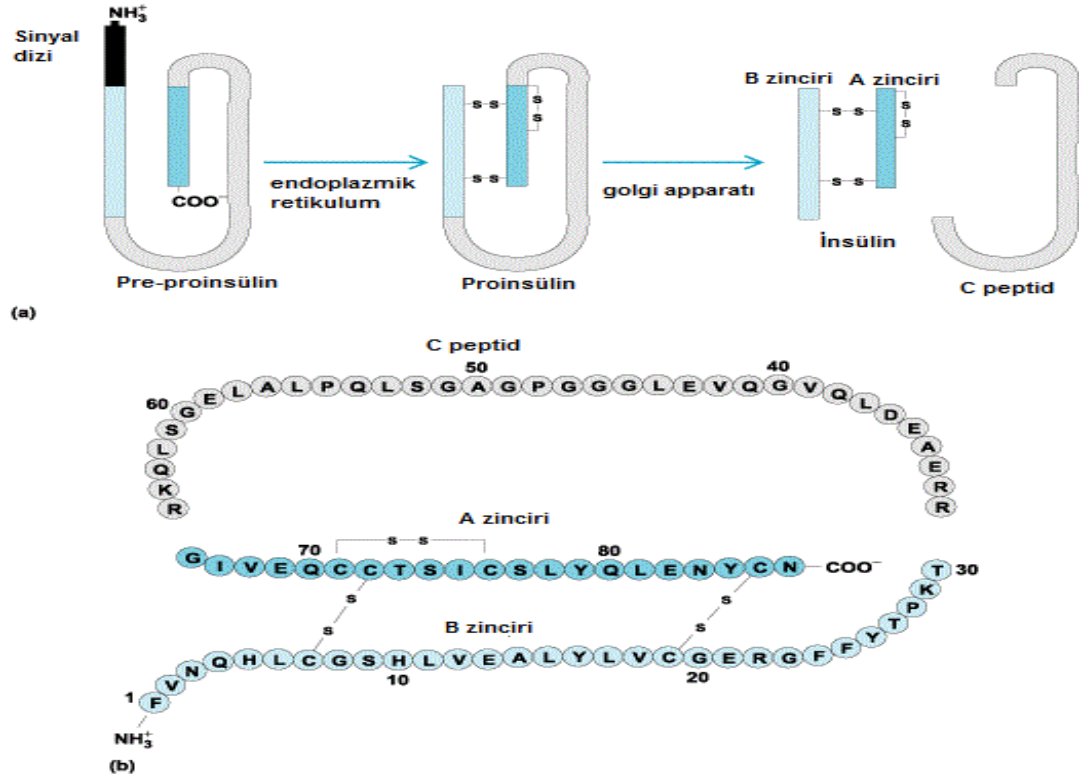
İnsülinin biyosentezi ve salgılanması

İnsülin, 51 amino asitli anabolik peptid bir hormondur. Pankreas beta hücrelerinden sentezlenir. Hücrelere glukoz alımını kolaylaştırarak, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını düzenler, mitojen etkilerle hücre bölünmesi ve büyümesini destekleyerek kan glukozunun normal seviyelerde idame ettirilmesini sağlar [9].

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır [3]. İnsülin molekül ağırlığı 5,7 kilodalton (kDa) olan küçük globüler bir proteindir ve preprohormon olarak sentez edilmektedir. Preprohormonun amino ucunda 23 amino asitten oluşmuş bir lider veya sinyal dizi bulunmaktadır. Bu amino asit dizisi granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen yapının endoplazmik retikulumun sisterna bölümüne yönelmesini sağlamaktadır. Sisterna bölümünde sinyal dizi ayrılır ve biyolojik aktivitesi insülinin %5 daha az olan 9 kDa molekül ağırlıklı proinsülin oluşur [8].

İnsülin yapısında A zinciri 21, B zinciri 30 amino asitten oluşmuş iki zincirli bir polipeptittir [8]. B zincirinin amino ucunda yer alan proinsülini, C peptid kısmı izlemektedir. Proinsülin, A zincirinin karboksil ucu ile sonlanmaktadır. Yapıda

disülfür köprülerinin oluşumu için gerekli konformasyon bulunmaktadır [10]. A zincirinin 7. amino asidi ile B zincirinin 7. amino asidi ve A zincirinin 20. amino asidi ile B zincirinin 19. amino asidi arasında iki adet disülfür köprüsü yer almaktadır. Bunların dışında A zincirinin 6. ve 11. amino asitleri arasında da üçüncü bir disülfür köprüsü vardır. Bu disülfür köprüleri insülinin biyolojik aktivitesi için gerekli olan kısımlardır [8]. Yeni sentezlenen proinsülin, golgi sistemine aktarılır ve burada ATP bağımlı proteolitik parçalanmaya uğrar. *Tripsin* benzeri bir *proteaz* ile *karboksipeptidaz B* benzeri bir enzim proteolitik parçalanmayı gerçekleştirmektedir. Tripsin ile başlayan parçalanmadan sonra C peptidin her iki ucundaki bazik amino asit çiftlerinin *karboksipeptidaz B* benzeri enzim tarafından uzaklaştırılması ile eşit miktarda C peptid ve olgun insülin molekülü oluşmaktadır (Şekil 2.2) [10, 11].



Şekil 2.2. İnsülin biyosentezi [12]

- (a) Pre-proinsülin insülin geninden sentezlenir ve üç disülfid bağı (-S-S) ile sağlamlaştırılmış uygun bir konformasyon içerisine katlanabilen bir sinyal dizi tarafından endoplazmik retikuluma yönlendirilir. Sinyal dizi kaldırılır ve proinsülin, C-peptidin uzaklaştırıldığı ve insülin salgılanması ile paketlenildiği golgi sisteminde işlenir.
- (b) İnsan insülininin ve C-peptidin birincil amino asit dizisi

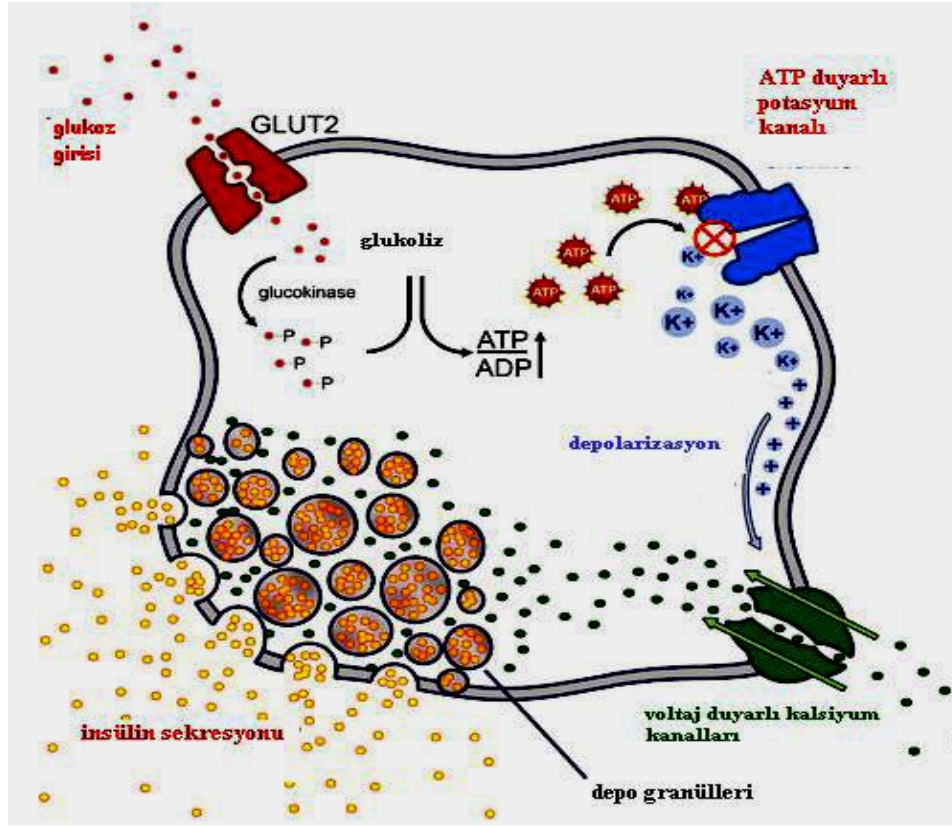
Proteoliz ile birlikte oluşan ve insülin içeren salgı granülleri, golgiden sitozole geçerek plazma membranına doğru yol alırken olgunlaşmaya devam etmektedir. Proinsülin ve insülin granül yapısında bulunan çinko ile altıgen kristaller oluşturmaktadır. Proinsülinin %95 kadarı insüline dönüştüğü için önemli olan insülin kristalleridir. Granüllerde eşit miktarda bulunan ancak herhangi bir biyolojik aktivitesi olmayan C peptidinin kristallenme özelliği bulunmamaktadır. Uygun uyarılar sonucu olgun granüller, plazma membranı ile birleşerek içeriklerini ekstrasellüler sıvıya boşaltmaktadırlar. Emiyositozis adı verilen bu olay ile insüline eşit miktarda C peptid salgılanmaktadır [13] ve kandan karaciğer aracılığı ile temizlenerek böbreklerden atılmaktadır [1, 2]. Otuz bir amino asitten oluşan C-peptidin biyolojik aktivitesi bilinmemektedir [1, 2].

İnsan pankreası günde ortalama 40-50 ünite insülin üretmektedir. İnsan vücudunda bazal ve uyarılmış olmak üzere iki farklı şekilde insülin salgılanmaktadır. Bazal salgılanma egzojen uyarı olmaksızın açlıkta olan salgılanmadır. Uyarılmış salgılanma ise ağızdan besin alımına B hücrelerinin insülin salgılamaya yanıtıdır. İnsülin salgılanmasının en önemli uyarısı glukozdur. Kandaki glukozun besin alımı ile birlikte ani artışı önce kısa süreli bir insülin salgılanmasına neden olmaktadır [2, 5].

İnsülin salgılanmasının diğer uyarıları mannoz, lösin, vagal uyarılar ve sülfonilüre gibi ilaçlardır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), gastrin inhibitör peptid (GIP), kolesistokinin, sekretin ve gastrin gibi enterik hormonlar, β adrenerjik uyarılar ve arjinin glukozun uyardığı insülin salgılanmasını artırıcı özelliğe sahiptirler [11].

Normalde bazal insülin salgılanımı, 9-14 dakikalık pulsatil salgılanmalar şeklinde olur [14]. İnsülin sentezinin ve salgılanmasının majör düzenleyicisi glukozdur [15, 16]. Glukoz pankreasın beta hücrelerinden insülinin salgılanmasını uyarır [13]. Artmış ATP hücre membranında bulunan potasyum duyarlı ATP kanallarının kapanmasına neden olur. ATP kanallarının kapanması hücrede potasyum geçirgenliğini azaltarak hücre membranının depolarizasyonuna sebep olur. Membran depolarizasyonu voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girişi olur. Artmış hücre içi

kalsiyum, salgı granülünün depoladığı insülini ekzositozla salınmasına neden olur (Şekil 2.3) [17].



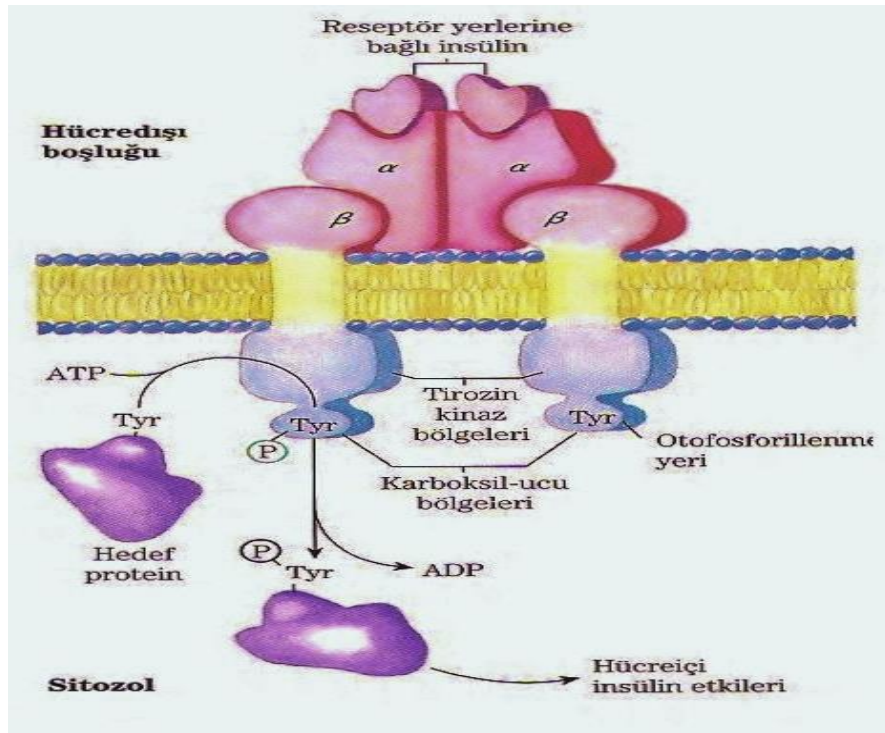
Şekil 2.3. İnsülin salgılama mekanizması [17]

İnsülinin etki mekanizması

İnsülin hem metabolizmayı hem de gen ifadesini düzenler. İnsülin sinyali plazma zar reseptöründen insüline duyarlı metabolik enzimlere ve özgül genlerin transkripsiyonunu uyardığı çekirdeğe geçer [18]. Hedef hücre membranında biyolojik etkisini gösterebilmesi için insülinin mutlaka kendisine özgü reseptöre bağlanması gerekmektedir. Hedef hücrelerde immunoglobulin yapısına benzer bir yapısı olan yaklaşık 20 000 insülin reseptörü bulunmaktadır. İnsülin, kendi reseptörlerinin yanı sıra daha düşük düzeylerde somatomedinler ve insülin benzeri bazı büyüme faktörlerine ait reseptörlere bağlanabilmektedir. Hücre yüzeyinde

bulunan reseptör sayısının ve reseptöre olan ilginin diğer hormonlar veya beslenme gibi çeşitli etkiler altında olduğu bilinmektedir [8].

Aktif insülin reseptörü, plazma zarından dışarıya doğru uzanan, birbirlerine disülfür bağı ile bağlı iki özdeş alfa (α) ve karboksil uçları sitozole uzanan iki transmembran beta ($\alpha\beta$)² alt ünitesinden oluşan heterotetramerik bir glikoproteindir. Fonksiyonel olarak insülin reseptörü allosterik bir enzim gibi davranır. 135 kDa ağırlıklı α alt ünitesi hücre dışına oturmuştur. Sistein içeriği zengin bölgeler içerir ve insülini bağlar. 95 kDa ağırlıklı beta (β) alt ünitesi, transmembranerdir. Tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında otofosforillenir. Katalitik bölgelerinde bulunan lizin amino asidi tirozin kinaz aktivitesi için esansiyeldir. Lizinin herhangi bir başka amino asit ile yer değiştirmesi tirozin kinaz aktivitesini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Reseptörün her iki alt birimi de yüksek oranda glikozillenmiş durumdadır. Reseptör yapısından siyalik asit ve galaktozun uzaklaştırılması, insülinin bağlanmasını ve etkilerini azaltmaktadır. İnsülin reseptörünün yapısı bütün türlerde birbirine yakındır (Şekil 2.4) [18, 19].



Şekil 2.4. İnsülin reseptörü [18]

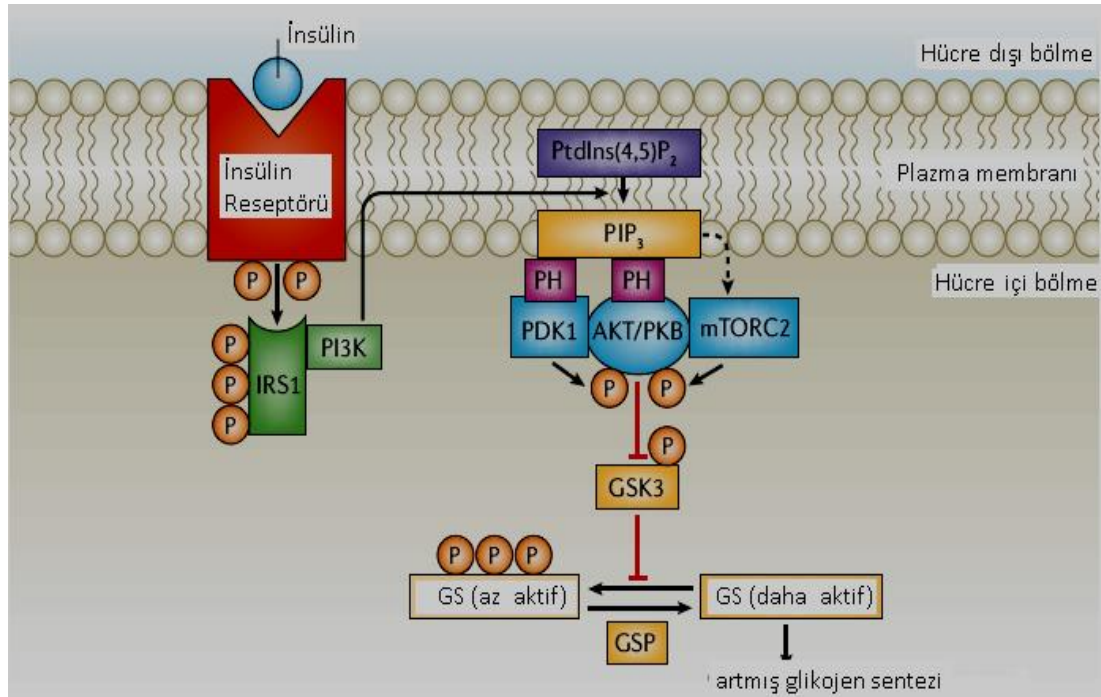
Reseptörün α alt birimlerine insülinin bağlanması ile tetiklenen yapısal değişim β alt birimlerinin tirozin kinaz aktivitelerini uyarmaktadır. Her $\alpha\beta$, bir monomer gibi davranmaktadır. Bir β alt biriminin tirozin kinaz aktivitesi diğer β alt birimini ATP ile fosforillemektedir. Tirozinlerinin fosforillenmesi ile aktiveleşen insülin reseptörü, adaptör proteinlerin fosforillenmesini mümkün kılar. Adaptör proteinler, homolog Src-2 (SH2) bölgeleri bulunan efektör proteinler için bağlanma bölgesine sahip proteinlerdir. İlk tespit edilen adaptör protein 185 kDa'luk sitozolik insülin reseptör substrat (IRS) molekülüdür [19].

İnsülin reseptör substrat (IRS) proteinleri, insülin reseptörlerinin aktive olmasıyla fosforillenerek insülin reseptörü ile SH2 bölgesine sahip Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) gibi diğer hücresel substratlar arasında bağlantı sağlarlar. İnsülin reseptör substrat proteinleri pleckstrin homoloji (PH) ve fosfotirozin bağlama bölgesine sahiptir. Proteinin amino (N)-terminali insülin reseptörü ve tirozin fosforilasyon bölgesi için IRS'nin ilgisini artırır. İnsülin reseptör substrat proteinlerinin molekül ağırlığı 60-180 kDa'dur. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve insülin reseptör substrat-2 (IRS-2) daha yaygındır. İnsülin reseptör substrat-3 (IRS-3) ve insülin reseptör substrat-4 (IRS-4) daha az bulunmaktadır. İnsülin reseptör substrat-3 adipositlerde bol miktarda olup ayrıca β hücresi ve karaciğerde de bulunur [20]. İnsülin reseptör substrat-4'ün mRNA'sı fibroblast, iskelet kası, karaciğer, kalp ve böbrekte tespit edilmiştir [21]. İnsanlarda *IRS-1*, *IRS-2* ve *IRS-4* geni fonksiyonel, *IRS-3* geni ise fonksiyonel değildir [22].

İnsülinin uyarılması ile IRS-1 proteini, PI3K'ı aktiveleştirir. Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) bir protein tirozin kinazdır ve fosfotidil inozitolden fosfatidilinozitol-3-fosfat (PIP3) oluşumunu katalizlemektedir [23]. Fosfatidilinozitol-3-kinaz enziminin substratı fosfotidilinozitol-4,5-difosfat'dır. Bu şekilde hücrede PIP3 oluşumunu PI3K dolaylı olarak katalizlemektedir [24, 25]. Fosfatidilinozitol-3-kinaz'lar regülatör p85 ve katalitik p110 alt ünitelerinden oluşur [26]. İnsülin reseptör substrat-1'deki fosfotirozin kalıntılarıyla SH2 bölgesinin regülatör p85 alt ünitesi etkileşir. Bu etkileşme ile plazma membranına yaklaşan PI3K, fosfotidilinozitol-4,5-difosfat'ı

PIP3'e dönüştürür. Fosfatidilinozitol-3-fosfat inhibitörleri ile insülinin etkisini bloke etmek mümkündür [27].

İnsülinin uyardığı p90 ribozomal protein S6 kinaz (p90RSK), diğeri p70 ribozomal protein S6 kinaz (p70RSK) olarak bilinen iki protein kinaz bulunmaktadır. Ancak bu her iki proteininde glikojen sentaz kinaz-3 (GSK3) enzimi üzerinde etkisi yoktur. Bunların dışında insülinin uyardığı üçüncü bir protein kinaz Akt/Protein kinaz B (PKB)'dir. Akt/PKB ile GSK3'ü serin kalıntılarından fosforilleyerek baskılar [27] ve PI3K ile de aktive olur [28, 29]. Akt/PKB'de, PIP3 en yüksek ilgi ile bağlanmayı sağlayan PH bölgesi bulunur. Akt/PKB'nin insülinle uyarılan aktivasyonu bu proteinin serin ve treonin kalıntılarının fosforilasyonundan kaynaklanmaktadır. Fosfatidilinozitol-3-fosfat oluşumuyla tetiklenen GSK3 baskılanmasını tetikleyen proteinlerin Akt/PKB protein kinaz'ı da baskılamaları Akt/PKB'nin PIP3 bağımlı bir yol olduğunu ortaya koymaktadır. Akt/PKB, treonin kalıntılarından fosforillenmektedir. Bu fosforilasyonu, 3-fosfoinozidit bağımlı protein kinaz-1 (PDK1) olarak adlandırılan bir protein kinaz sağlamaktadır (Şekil 2.5) [30].



Şekil 2.5. İnsülin reseptörünün etki mekanizması [31]

Akt/PKB gibi PDK1'de PH bölgesine sahiptir ve PIP3'e yüksek ilgi ile bağlanmaktadır. İnsülinin etkisiyle hücre içi PIP3 konsantrasyonu artmakta ve Akt/PKB sitozolden membrana çekilerek PDK1 ile aktive olmaktadır. Akt/PKB'yi serin kalıntısından fosforilleyen bir protein kinaz, rapamisinine bağlandığı memeli hedef (mTOR) regülatör proteine benzetilmektedir. İnsülinin aktive ettiği PIP3 bağımlı mTOR'un mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak mTOR, ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 4E (eIF4E) ve p70RSK ile protein sentezini aktive etmektedir. Akt/PKB sadece glikojen sentezinin uyarılması ile değil birçok hedef proteinin fosforilasyonu ve düzenlenmesiyle de insülinin pek çok etkisine aracılık etmektedir. İnsülin bu yol ile glikojen sentaz'ı defosforilleyerek aktifleştirir ve glikojen sentezlenir [32].

Akt/PKB'nin aktivasyonu hücre içi havuzdan plazma membranına glukoz için taşıyıcıyı protein-4 (GLUT4)'ün translokasyonu ile sonuçlanır. İnsülin uyarımı ile hücre içine glukoz alımı olur. İnsülin reseptör substrat ile bağlanan büyüme faktörü reseptörü bağlı protein-2 (GRB2) proteini, Ras aktivasyonu ve mitojen aktive eden protein (MAP) kinaz yolu ile hücre çoğalması ve farklılaşması üzerine etkili olur. İnsülin reseptörünün diğer bir substratı olan SHC proteini tirozin kalıntısından fosforile olduğunda GRB2 ile bağlanır ve IRS'den bağımsız olarak Ras/MAPK yolunu aktive eder. Fosfatidilinozitol-3-kinaz sinyal yolağının kullanıldığı insülin sinyal iletim mekanizması, iskelet kasında GLUT4 translokasyonuna ve glukoz alımına, vasküler endotelde nitrik oksid üretimine ve vazodilatasyona yol açar. Sağlıklı koşullarda metabolik ve vasküler dokuların fizyolojik faaliyetlerine sinerjistik etkide bulunan PI3K bağımlı insülin sinyal yolağı metabolik ve vasküler hastalık durumunda insülin direncine ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. İnsülin sinyalinin sonlanması çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. İlk olarak insülin reseptörden ayrılır. Ligandın ayrılması sonrasında insülin reseptörünün ve substratlarının fosforilasyonu protein tirozin fosfataz (PTPaz) etkisiyle hızla tersine döner [32].

Periferik dolaşımda glukoz düzeyinin ayarlanması

Periferik dolaşımda glukoz düzeyinin ayarlanmasında rol oynayan mekanizmalar ortaklaşa bir düzen içinde çalışırlar. Bu mekanizmalar dolaşıma glukoz girişi ve/veya periferik dokular tarafından glukozun dolaşımdan alınarak kullanılmasıdır. Birinci mekanizmada, glukozun bağırsaklardan absorpsiyonunun ve/veya hepatik glukoz üretim ve periferik dolaşıma verilmesinin düzenlenmesi söz konusudur. İkinci mekanizmada, periferik yağ ve iskelet kas dokusu önemli rol oynamaktadır [2].

Glukoz hücrelerin hemen hepsinin metabolizmasında çok önemli bir maddedir. Glukoz sadece enerji temin edilen bir madde olmayıp glikojen ve/veya trigliserid molekülü oluşturarak hücre içerisinde depo edilebilmektedir. Hücre membranları glukoz gibi polar moleküllere geçirgen olmadıkları için bu tür maddelerin hücrelerin içerisine girmeleri taşıyıcı proteinler ile olmaktadır [2, 33].

Memeli hücrelerinde sodyum-glukoz kotransporter ve kolaylaştırılmış glukoz transporter olmak üzere iki tür glukoz taşıyıcısı bulunmaktadır. Sodyum-glukoz kotransporter ince bağırsak ve böbreğin proksimal tübülilerindeki fırçamsı kenarlı epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Sodyum-glukoz kotransporterlar glukozu bir konsantrasyon gradiyentine karşı lümeninden ince bağırsak ve böbrek hücrelerine taşırlar. Sodyum transportu konsantrasyon gradiyenti yönündeki işlemin yerine getirilmesinde rol oynar. Sodyum gradiyenti sodyum/potasyum-adenozintrifosfataz (ATPaz) aracılığı ile aktif sodyum transportu sağlanarak devam ettirilir. Bu nedenle glukozun bu taşınma işleminde enerjiye gereksinim vardır [3].

Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları bütün hücrelerin yüzeyinde vardır ve gradiyent konsantrasyonu yönünde hücre içerisine kolaylaştırılmış difüzyon ile glukoz transportu sağlamaktadır. Kolaylaştırılmış difüzyon sistemi enerji gerektirmeyen, glukoz için taşıyıcı protein (GLUT)'ler aracılığı ile olan pasif bir transport sistemidir. Glukoz için taşıyıcı proteinler plazma membranına yerleşmişlerdir ve hücre membranında, membranı on iki defa geçen bir zincir oluştururlar. Glukozu bağlar ve iki lipid tabaka arasından geçirerek hücre içerisine girmesini sağlarlar. Glukoz

konsantrasyon gradiyentinin durumuna bağılı olarak hücre içerisine girebilir veya çıkabilir. Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcılar ince bağırsak ve böbreğin proksimal tubulilerindeki fırçamsı kenarlı epitel hücrelerinde de vardır ve bu hücrelerde hücre içerisindeki glukozu periferik dolaşıma taşıma fonksiyonunu görürler. Dokulara göre farklı spesifik glukoz taşıyıcıları vardır. Glukoz için taşıyıcı protein-1 (GLUT-1) daha çok pankreas beta hücreleri gibi uyarıya gerek olmayan dokularda bulunurken GLUT-4 hormonal (insülin) ve mekanik (iskelet kas kontraksiyonu) uyarılara yanıt veren dokularda bulunmaktadır (Çizelge 2.1) [2, 33].

Çizelge 2.1. Farklı dokularda yerleşmiş glukoz için taşıyıcı proteinler [3]

GLUT-1	Dokuların çoğunda bulunur ve bütün hücrelerin temel glukoz taşıyıcısıdır. Eritrosit, plasenta, fibroblast ve kan beyin bariyerindeki hücrelerin ana taşıyıcısıdır.
GLUT-2	Karaciğer, pankreas beta hücrelerinde ve daha az olarak böbrek bazo lateral ve ince bağırsak epitelyum hücrelerinde bulunur.
GLUT-3	Nöron hücrelerinde, plasenta labirent ve retina hücrelerinde bulunur.
GLUT-4	İskelet kası, kalp kası ve yağ dokusunda bulunur.
GLUT-5	İnce bağırsak ve böbrekte bulunur.

İnsülinin etkileri

İnsülinin en çok üzerinde durulan özelliği organizmanın tek hipoglisemik etkili hormonu olmasıdır. Karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri ağırlıklı olarak ön plana çıkan insülin, organizmada karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra bağımsız diğer bazı metabolik olayları da etkilemektedir. İnsülin organizmada bazı anabolik olayları uyaran bir hormondur. Karbonhidrat ve lipidlerin depolanması yanı sıra protein sentezine de katkıda bulunmaktadır [8].

İnsülin etkinliğini parakrin ve endokrin olarak göstermektedir. Salınan insülin, A hücrelerine etki ederek parakrin yolla glukagon salınımını baskılar. Endokrin etkinliğini ise karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerine göstermektedir (Çizelge 2.2) [2].

İnsülinin etkili olduğu temel hedef hücreler kas, karaciğer ve adipoz hücreleridir. Fibroblastlar ve lenfositler gibi hücreler üzerine de etkili olan insüline böbreklerin yanıtı daha az olmaktadır. Eritrositler ve beyin ise insüline hiç yanıt vermemektedir [8].

Çizelge 2.2. İnsülinin endokrin etkileri [3]

Karaciğer üzerine:
1. Glikojenolizi inhibe eder. 2. Serbest yağ asiti ve amino asitlerin ketoasitlere dönüşümünü inhibe eder. 3. Amino asitlerin glukoz dönüşümünü inhibe eder. 4. Glukozun glikojen olarak depolanmasını sağlar. 5. Trigliserit sentezini ve çok düşük dansiteli lipoprotein yapımını artırır.
Kas üzerine:
1. Amino asit transportunu ve ribozomal protein sentezini artırarak protein sentezini artırır. 2. Glukoz transportunu ve glikojen sentetaz enzim aktivitesini artırarak ve fosforilaz enziminin etkinliğini azaltarak glikojen sentezini artırır.
Yağ dokusu üzerine:
1. Trigliserid depolanmasını artırır.

Karbonhidrat metabolizmasına olan etkileri

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasına etkilerinin net sonucu olarak kan glukoz düzeyi azalmaktadır. İnsülin salınımının yetersiz olduğu koşullarda görülen hiperglisemi ve glukozüri bunun en önemli kanıtıdır. Başta glukoz olmak üzere bazı şekerlerin fosforillenmek üzere hücre içine kolaylaştırılmış difüzyon ile taşınmasını insülin sağlamaktadır [8].

Taşınma olaylarındaki etkisinden bağımsız olarak insülin, hücre içinde glukozun kullanımını da etkilemektedir. Karaciğerde insülin glikokinaz, fosfofruktokinaz ve pirüvat kinaz gibi anahtar enzimlerin miktarını ve aktivitesini artırarak glikolizi hızlandırmaktadır. Glikolizin hızlanması ile glukoz kullanımı artmakta ve plazmaya glukoz geçişi ise dolaylı olarak yavaşlamaktadır. İnsülin karaciğere özgü olan ve kasta bulunmayan glukoz 6-fosfataz'ın aktivitesini azaltmaktadır. Plazma

membranından geçemeyen glukoz 6- fosfat'ın karaciğerde birikmesi, plazma glukoz düzeyinin düşük tutulmasına katkıda bulunmaktadır [8].

Kas ve karaciğerde insülinin glikojen yapımını uyarıcı anabolik etkisi bulunmaktadır. İnsülinin uyarıcı etkisi ile glukoz, glukoz 6-fosfat'a dönüştükten sonra glukoz 1-fosfat'a izomerize olmakta ve daha sonra aktivitesi insülin tarafından uyarılan glikojen sentaz'ın katalitik etkisi ile glikojene dönüşmektedir [8].

Protein ve nükleik asit metabolizması ile büyüme üzerine etkileri

Protein metabolizması üzerine anabolik etkili olan insülin, protein sentezini uyarmakta ve protein yıkımını baskılamaktadır. İnsülin etkisi ile amino asitlerin hücre içine taşınmaları kolaylaşmakta ve taşıma olayları ile ilgili membran proteinlerinin sentezi hızlanmaktadır. Karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda insülin uygulanması, amino asitlerin protein yapısına katılmalarını artırmaktadır. Protein sentezi inhibitörleri, insülinin bu etkilerini engellemektedir. RNA ve DNA sentezini de artıran insülin, haberci RNA çevirisini etkileyerek karaciğer, iskelet ve kalp kasında protein sentezini düzenlemektedir. Nükleik asitler üzerine bu tip etkileri olan insülin, hücre çoğalması ile büyüme ve farklılaşmanın uyarılmasına yol açmaktadır [8].

Lipid metabolizmasına etkileri

Lipogenik bir hormon olan insülin, karaciğer ve adipoz dokuda epinefrin ve glukagon gibi lipolitik hormonların etkisi ile artan doku cAMP düzeylerini baskılayarak ve hormona duyarlı lipaz aktivitesini azaltarak lipolizi engellemektedir. İnsülin etkisi ile defosforilasyona uğrayan hormona duyarlı lipaz inaktifte olmakta ve ayrıca insülin karaciğer ile adipoz dokuda glukagon gibi hormonların etkisi sonucu uyarılan cAMP bağımlı protein kinaz aktivitesini baskılamaktadır [8].

Glukagon

Karaciğerde glikojenolizi artırarak kan şekerini yükseltici etkisinden ötürü hiperglisemik glikojenolitik faktör olarak isimlendirilen glukagon, yapısında 29 amino asit taşıyan ve molekül ağırlığı 3,5 kDa olan tek zincirli bir polipeptiddir. Langerhans adacıklarının A hücrelerinde 160 amino asitten oluşan proglukagon olarak sentezlenir. Temel hedef dokuları karaciğer ve adipoz doku olan glukagon, insüline antagonist etkili bir adacık hücresi hormonudur. İnsülin glikojenez, lipogenez ve protein sentezini uyarak enerjinin depolanmasını sağlarken ters yönde etki eden glukagon, glikojenoliz ve lipolizi uyarak potansiyel enerjinin mobilizasyonuna neden olmaktadır. Glukagon, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi hızlandırarak kan şekerini artırmaktadır. Glikojenolizi uyarıcı etkisi karaciğere özgün olan glukagon kas dokusunda glikojenolizi etkilememektedir. Lipolitik bir hormon olan glukagon, adipoz dokudan gliserol ve yağ asitlerinin açığa çıkışını uyarmaktadır [8].

Somatostatin

Siklik bir peptid olan somatostatin 14 amino asitten oluşmuştur ve Langerhans adacıklarının D hücrelerinden salgılanmaktadır [5].

Pankreatik Polipeptid (PP)

Pankreasın F hücrelerinden sentezlenen pankreatik polipeptid 4,2 kDa ve 36 amino asitten oluşan bir peptid [8] olup proteince zengin besin alınmasını takiben salınırlar. Pankreatik polipeptid mide salgısını uyarır, safra kesesi kaslarının gevşemelerini sağlar. Ekzokrin pankreastan sindirim enzimlerinin ve bikarbonat salgısının salınmalarını durdururlar. Pankreas polipeptidleri, somatostatin salınmalarında durdurucu etkiye sahiptirler [34].

2.2. Diyabet (Diabetes mellitus, DM)

Diyabet; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklerin bulunduğu ve çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, dolaşan kan glukoz konsantrasyonlarında artış ile karakterize [35] ve sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır [36].

Diyabetin karakteristik belirtileri olan aşırı susama (polidipsi) ve sık idrara çıkma (poliüri) çok fazla miktarda su tüketimine yol açar. Bu değişiklikler, glukozüri olarak bilinen idrarla çok fazla miktarda glukoz atılımı nedeniyle gerçekleşir [18]. Bazen bulanık görme ve çok yemek yeme (polifaji) bu semptomlara eşlik eder. Diyabet olgularında uzun süren hiperglisemiyle birlikte kan damarları, kalp, göz, sinirler ve böbrek gibi çeşitli organlarda hasar meydana gelebilir. Ayrıca, deri, rektum, vajina gibi bölgelerde kaşıntı olabilir, genel olarak güç kaybı ve yorgunluk hissi de görülebilir [37, 38].

Diyabette hatalı insülin etkisi nedeniyle oluşan diğer karakteristik metabolik değişiklik karaciğerdeki yağ asitlerinin aşırı fakat tam olmayan oksidasyonudur. Bu oksidasyon, keton cisimlerinin yani asetoasetat ve β -hidroksibütiratın aşırı tüketimiyle sonuçlanır. Keton cisimleri ekstrahepatik dokular tarafından karaciğerde üretilen kadar hızlı bir şekilde kullanılamazlar. β -hidroksibütiratın ve asetoasetata ek olarak diyabetiklerin kanı aynı zamanda asetoasetatın kendiliğinden dekarboksilasyonu ile oluşan asetonu da içerir. Aseton uçucudur ve solunumla dışarı atılır. Kontrol altına alınmamış bir diyabetik kişinin nefesi etanole benzer tipik bir kokuya sahiptir. Keton cisimlerinin aşırı üretimi ketozis olarak adlandırılır ve kandaki (ketonemi) ve idrardaki (ketonüri) derişiminin çok fazla miktarda artışıyla sonuçlanır. Keton cisimlerini oluşturmak üzere triaçilgliserollerin oksidasyonu, proton vererek iyonlaşabilen karboksilik asitleri oluşturur. Bu, kontrol altına alınmamış diyabette kanın bikarbonat tampon sisteminin kapasitesini aşabilir ve kanın pH'ını düşürerek asidoz oluşturur veya ketozla birlikte olduğunda ketoasidoz oluşturur ki bu yaşamı tehdit eden bir durumdur [18].

2.2.1. Diyabet tanısı

Diyabet tanısı, açlık plazma glukoz düzeyi (APG), rastgele plazma glukoz (PG), ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin-A_{1C} (HbA_{1C}) olmak üzere dört yöntemle konulabilir (Çizelge 2.3). Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında genellikle hangi yöntemle diyabet tanısı konulmuşsa daha sonraki bir gün diğer bir yöntemle tanı doğrulanmalıdır [36].

Çizelge 2.3. Diyabet tanı kriterleri [39]

	Diabetes mellitus
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL
OGTT'DE 2. saat PG (75 gr. glukoz)	≥ 200 mg/dL
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + diyabet sendromları
A _{1C}	$\geq \%6,5$ (≥ 48 mmol/mol)

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır [36]. Oral glukoz tolerans testinde normal glukoz konsantrasyonlarını idame ettirmek için çalışan denge mekanizmaları hızlıca emilen karbonhidrat yüklenmesi ile hastaya fizyolojik stres uygulanarak değerlendirilebilir [35].

Diyabet tanısı için 75 gram anhidroz glukoz 250-350 mL suda çözülür ve hasta bunu 5 dakika içinde içer. Bazal glukoz seviyesi glukoz içiminden önce alınır ve sonrasında her 30 dakikada bir 2 saat boyunca glukoz seviyesine bakılır [35]. Tanı için 75 gr glukoz ile standart OGTT yapılması, APG düzeyine göre daha hassas ve özgül olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır [36].

Birçok protein gibi eritrosit hemoglobini glukoz varlığında enzimatik olmayan şekilde amin kalıntılarından glukoziledir. Glukoz eritrosit membranından serbestçe

geçer. Bu, reaksiyona giren hemoglobin moleküllerinin yüzdesi 60-90 günde ki glukoz konsantrasyonlarının ortalama oranını verir. Bu nedenle glikohemoglobin ve hemoglobin-A_{1C} (HbA_{1C}) uzun dönem diyabetik hasta kontrolü için sıkça kullanılan laboratuvar testleridir. Hemoglobin-A_{1C} (normal aralığı %4-6), glukoz parçalarının iki β zincirinin her birinin N terminal valin kısmına tutunduğu hemoglobin moleküllerinin yüzdesine karşılık gelir. Glikohemoglobin (normal aralığı %6-8) HbA_{1C}'i içerir ama aynı zamanda diğer amino asitlerde ortaya çıkan glikozilasyonun olduğu diğer hemoglobin formlarını da içerir [35]. Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA_{1C}'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Ancak, son yıllarda A_{1C}'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda A_{1C}'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir [36].

2.2.2. Diyabet epidemiyolojisi

Günümüzde, diyabet ve diyabetle aynı risk faktörlerini paylaşan bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Her yıl dünyada 8 ile 14 milyon insan diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi kronik hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir [40].

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle bu ülkelere gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinde bahsedilmektedir [40]. 2009 yılı sonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir [41]. Bunun başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır [42].

Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır [43, 44]. Yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla

kardiyovasküler hastalık riski 2-4 kat daha yüksektir [45]. Tüm dünyada böbrek replasman tedavisi uygulanan olgular ile 65 yaş altı körlük ve travma dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabettir. Komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği maliyet çok fazladır [46]. Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini diyabet giderleri oluşturmaktadır [47].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) diyabeti epidemik hastalıklar sınıfına dahil etmiştir [48]. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve CDC, 2000 yılından sonra doğan her Amerikalı erkeğin 1/3'i ve her kadının 2/5'sinin hayatları boyunca diyabete yakalanacakları değerlendirmesine dikkat çekmektedir [49, 50]. Amerikan Diyabet Derneği verilerine göre, 60 yaşından büyük Amerikalıların yaklaşık %18,3'ü (8,6 milyon kişi) diyabet hastasıdır [51]. Diyabetin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır ve yaşlı nüfusun sayısının artmasına paralel olarak diyabetik hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir [52]. Diyabet, yaşam süresini beş ile on yıl arasında kısaltmaktadır [46].

2010 yılında dünya nüfusunun 7 milyar olduğu ve 2030 yılında nüfusun 8,4 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. 2010 yılında erişkin (20-79 yaş) nüfusun ise 4,3 milyar olduğu ve yirmi yıl sonra erişkin nüfusun 5,6 milyara ulaşacağı beklenmektedir (Çizelge 2.4) [41].

2010 yılı itibarı ile Avrupa erişkin (20-79 yaş) nüfusunda diyabet prevalansı %8,5'tir ve 2030 yılında yaklaşık olarak %18 artış ile bu değer %10 olacağı öngörülmektedir. 2010 yılı standardize diyabet prevalansı %6,9 iken 2030 yılında %17 civarında bir artış ile %8,1'e ulaşması beklenmektedir. Bir başka ifade ile şimdilerde 285 milyon olan diyabetli nüfusun 20 yıl sonra 438 milyona ulaşması beklenmektedir [41].

2030 yılında en fazla diyabet görüleceği tahmin edilen ülke yaklaşık 80 milyon kişi ile Hindistan'dır ve bu ülkeyi 40 milyon kişi ile Çin ve 30 milyon kişi ile de Amerika Birleşik Devletleri izlemektedir [43].

Çizelge 2.4. 2010 yılında dünyada diyabet ve 2030 yılı için beklenen artış (20-79 yaş grubu) [41]

	2010 Yılı	2030 Yılı
NÜFUS		
Dünya nüfusu (toplam-milyar)	7,0	8,4
Erişkin nüfus (20-79 yaş)	4,3	5,6
DİYABET		
Genel prevalans (%)	6,6	7,8
Dünya nüfusunun standart dağılımına göre prevalans (%)	6,4	7,7
Diyabetli sayısı (milyon)	285	438*
DİABET MORTALİTESİ (20-79 YAŞ)		
Diyabete bağlı ölüm sayısı (Erkek)	1 826 485	-
Diyabete bağlı ölüm sayısı (Kadın)	2 136 571	-
DİYABETE BAĞLI SAĞLIK HARCAMALARI		
Kişi başı sağlık harcaması R=2 **	703 ABD Doları	-
* 2010 yılından 2030 yılına diyabet artışı %54,0 ** R=2: Düşük gelir grubu ülkelere göre diyabet maliyet oranı		

1997-1998 yıllarında ülkemiz genelinde 270 köy ve mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve rastgele seçilmiş 20 yaş üstü 24 788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'nın sonuçlarına göre ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansı %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak tespit edilmiştir. Diyabet ve BGT kadınlarda erkeklere göre şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlerde yaşayanlara göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 2.6) [53].

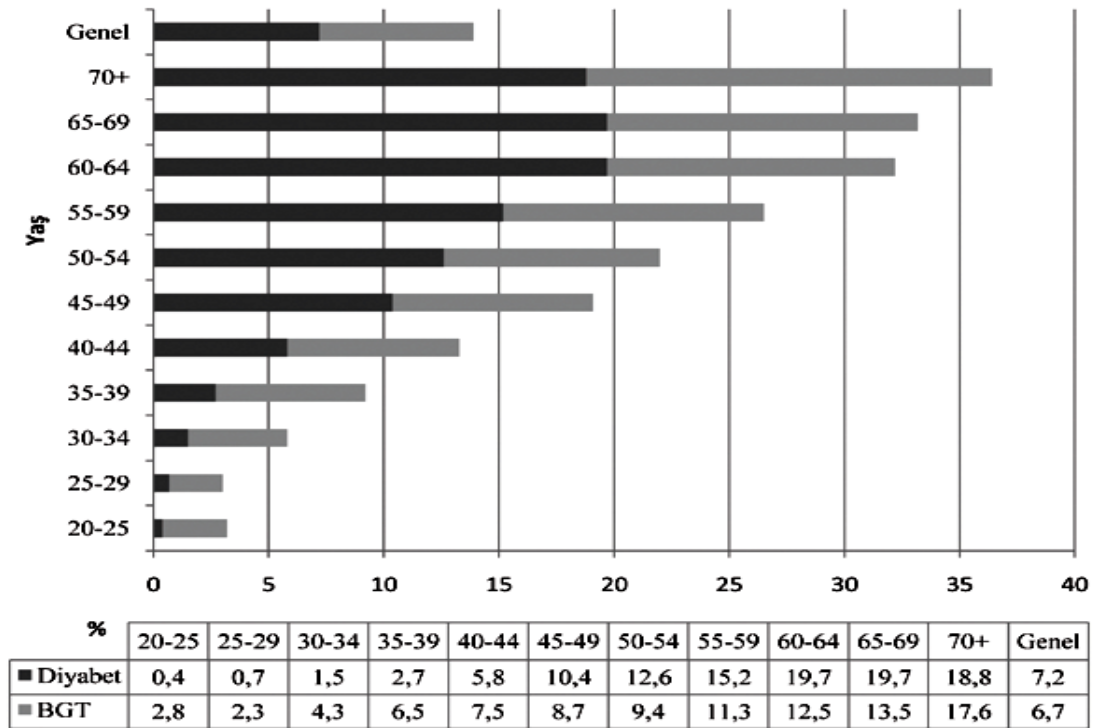
Bu oranlara dayanarak Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2007 yılı nüfus rakamlarına göre ülkemizde 2,85 milyonun üzerinde Tip 2 diyabetli ve 2,6 milyon civarında BGT'nin yaşadığı hesaplanmaktadır. Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur. Çalışmada diyabetin kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık olduğu, ayrıca diyabet riskinin yaşlanma, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet varlığı,

eğitimsizlik, gelir düzeyi ve alışkanlıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nın sonuçları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tahminleri ile birlikte değerlendirildiğinde ülkemizde diyabet prevalansının artacağı düşünülmektedir [41, 54].

(TURDEP)-I çalışma grubu ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması (NHANES)-III, diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını göstermektedir [52, 53].

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik işbirliği ile 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans-II (TURDEP-II) çalışması Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmış ve çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzeri 26 499 kişi katılmıştır. Bu çalışma, 1997-1998 yılları arasında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde planlanmış olup aynı yöntemler kullanılarak aynı merkezlerde gerçekleştirilmiştir. TURDEP-II çalışması, TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır [55].

TURDEP-II çalışmasına göre, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. TURDEP-I'in aksine kentlerde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, bilinen diyabet (%55) ve yeni diyabet (%45) oranları birbirine yakındır. Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlara göre hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18,2 ile en fazladır [55].



Şekil 2.6. Türkiye'de 20 yaşından itibaren beşerli yaş dilimlerinde diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans prevalansı [55]

TEKHARF çalışmasının 1997-1998 taramasından 2004-2005 yıllarına kadar izlenen kohortuna dair 2009'da yayınlanan verilere göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11,3 olarak tahmin edilmiş ve bunun 3,3 milyon kişiye karşılık geldiği hesaplanmıştır. Cinsiyetler arasında anlamlı bir prevalans farkı olmadığı görülmüştür ($p=0,9$). En yüksek prevalans %22 ile 65-74 yaş grubunda bulunmuştur. Diyabet sıklığının coğrafi dağılımı incelendiğinde ise diyabetin %6,1 ile Doğu Anadolu'da ve %6,6 ile Marmara'da en düşük, %10 ile Karadeniz'de ve %17 ile Güneydoğu Anadolu'da en yüksek oranlarda görüldüğü bulunmuştur [56].

TEKHARF çalışması 2009 yılı verilerine göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 olup diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir. Bu da yılda 350 bin yeni diyabetli olarak hesaplanmaktadır. Diyabet gelişimi için ortalama yaş $52,8 \pm 11$ yıl olarak tespit edilmiştir. TEKHAUF kohortunda glukoz metabolizması başlangıçta normal olup metabolik sendromu bulunanlarda sonradan yeni diyabet/bozulmuş açlık glukozu gelişme oranı erkekler için %9, kadınlar için %

15,5 olarak bulunmuştur. 2003-2004 kohortunda kadın diyabetlilerin %98'inin metabolik sendromlu olduğu, erkeklerde ise bu oranın %58 olduğu hesaplanmıştır. Yeni diyabet gelişiminde anlamlı etken olarak tespit edilen risk faktörleri her iki cins için abdominal obezite ve yaş olmuştur. Diyabetin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %81 yükselteceği öngörülmüştür [56].

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan 2003 Hane Halkı Araştırması sonuçlarına göre 18 yaş ve üzeri kişilerde beyana dayalı olarak diyabet sıklığı %4,75 (kadınlarda %5,75; erkeklerde %3,42) olarak bulunmuştur. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması kapsamında yapılan analizlerde Türkiye için diyabet yıllık insidansı yüz binde 3 820, erkeklerde yüz binde 3 210,2 ve kadınlarda yüz binde 4 280,1 olarak tespit edilmiştir. Genel olarak toplumda diyabet prevelansı yaklaşık %6, erkeklerde %5 ve kadınlarda %6'dır [57].

Türkiye İstatistik Kurumu'nun adrese dayalı nüfus kayıt sistemi (ADNKS) 2008 yılı verilerine göre, Türkiye nüfusu 71 517 100 kişidir ve nüfusun %69,6'sı erişkin yaşlardadır (20-79 yaş) [58].

Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlas'ına göre; 2010 yılı itibarı ile Türkiye'de erişkin nüfusta (20-79 yaş) diyabet prevelansı %7,4'tür. Dünya nüfus dağılımına göre standardize diyabet prevelansı %8,0 olarak hesaplanmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu tahminlerine göre 3 679 000 olan diyabetli nüfusun 20 yıl sonra 6 milyonu aşması beklenmektedir [41]. TURDEP-II çalışmasının ön sonuçları yirmi yıl sonrası için öngörülen rakamlara şimdiden yaklaştığımızı göstermektedir (Çizelge 2.5) [59].

Çizelge 2.5. 2010 yılında Türkiye'de diyabet (20-79 yaş grubu) [58]

	2010 Yılı
NÜFUS	
Türkiye nüfusu (toplam)	71 517 100*
Erişkin nüfus (20-79 yaş)	49 759 000*
DİYABET	
Ulusal prevalans (%)	7,4
Dünya nüfusunun standart dağılımına göre prevalans (%)	8,0
DİYABET MORTALİTESİ (20-79 yaş)	
Diyabete bağlı ölüm sayısı (Erkek)	13 001
Diyabete bağlı ölüm sayısı (Kadın)	20 830
DİYABETE BAĞLI SAĞLIK HARCAMALARI	
Kişi başı sağlık harcaması R=2 **	572 ABD Doları
* TÜİK Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2008 yılı verileri [59]	
** R=2: Düşük gelir grubu ülkelere göre diyabet maliyet oranı [41]	

Türkiye’de diyabetin artış hızı dünya ve Avrupa genelinin üzerindedir [41, 44, 46]. Bunun başlıca nedeni, Türkiye genelinde yaşlı nüfusun artmaya başlamış olması başta beslenme ve fiziksel aktivite olmak üzere yaşam tarzında meydana gelen değişikliklerdir (Çizelge 2.6) [59].

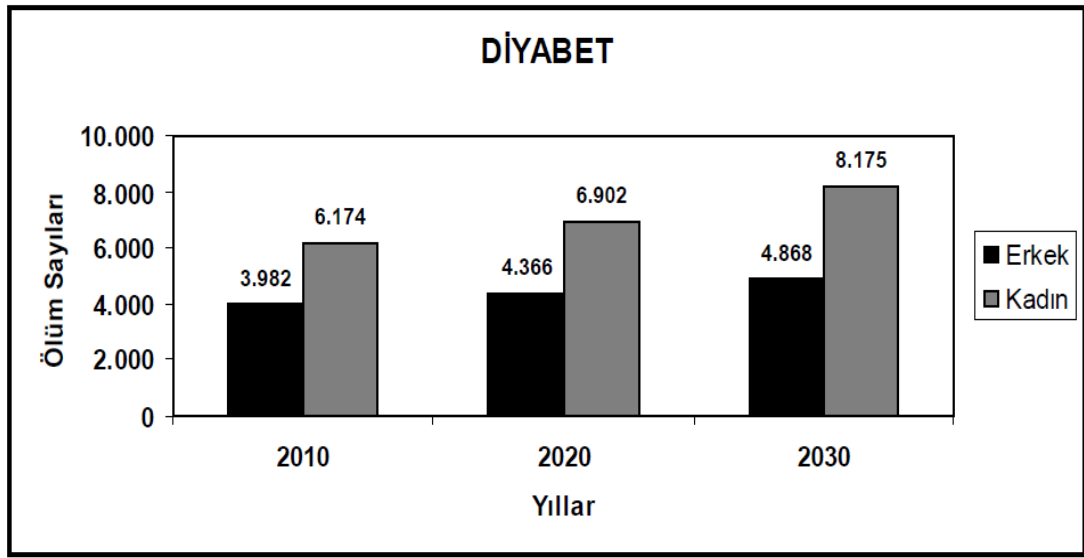
Çizelge 2.6. Dünya Sağlık Örgütü 2000 – 2030 diyabet projeksiyonu [60]

	2000	2030	Artış Oranı (%)
Dünya	171 000 000	366 000 000	114
Avrupa	33 332 000	47 973 000	144
Türkiye	2 920 000	6 422 000	220

Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlas’ında 2010 yılı için erişkin yaş grubundan 33 831 kişinin diyabete bağlı nedenlerle kaybedileceği öngörülmektedir [41].

Ulusal Hastalık Yüğü çalışması 2004 yılı verilerine göre diyabet Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8. sırada yer almakta, cinsiyetlere göre bakıldığında ise erkeklerde 11., kadınlarda ise 7. sırada ölüm

sebebidir. Cinsiyete göre ilk yirmi hastalığın ölümlülük yüklerinin dağılımına bakıldığında yaşam yılı kaybı olarak diyabet erkeklerde 16., kadınlarda ise 8. sırada yer almaktadır. Aynı araştırma kapsamında erkeklerde diyabet kaynaklı ölümler 2010 yılı için 3 982, 2020 yılı için 4 366, 2030 yılı için ise 4 868, kadınlar da ise 2010 yılı için 6 174, 2020 yılı için 6 902, 2030 yılı için ise 8 175 olarak tahmin edilmektedir (Şekil 2.7) [57].



Şekil 2.7. 2010, 2020 ve 2030 yılları için erkeklerde ve kadınlarda diyabet kaynaklı ölümler [57]

2.2.3. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (Çizelge 2.7) [36].

Çizelge 2.7. Diyabetin etiyolojik sınıflaması [39]

I. Tip I Diabetes Mellitus (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır.) A. İmmün aracılıklı = Tip IA B. İdyopatik = Tip IB	
II. Tip II Diabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgılanması kusur ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β hücre fonksiyonlarında kusura yol açan mutasyonlar (monogenetik diyabet formları) Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör 4 α (HNF-4 α); Kromozom 20 (MODY1) Glikokinaz; Kromozom 7 (MODY2) Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör 1 α (HNF-1 α); Kromozom 12 (MODY3) İnsülin promoter faktör; Kromozom 13 (IPF-1, MODY4) Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör 1 β (HNF-1 β); Kromozom 17 (MODY5) Nerojenik diferansiyasyon 1 (NeuroD1); Kromozom 2 (MODY6) Kruppel-like faktör (KLF11); Kromozom 2 (MODY7) Karboksil-ester lipaz (CEL); Kromozom 9 (MODY8) Eşli kutu 4 (PAX4) geni; Kromozom 7 (MODY9) İnsülin (INS); Kromozom 11 (MODY10) Neonatal diabetes mellitus (Kirb 6.2, ATP-bağlayıcı kaset C8 (ABCC8), potasyumu içeri taşıyan kanal J alt ailesi 11. üyesi (KCNJ11) mutasyonu) Mitokondriyal DNA Diğerleri B. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları Pankreatit Travma/Pankreatektomi Neoplazi Kistik fibrozis Hemokromatozis Fibrokalkuloz pankreatopati Diğerleri C. İnsülin etkisinde genetik kusurlar Tip 1A insülin direnci Leprechaunizm Rabson-Mendenhall sendromu Lipoatrofik diyabet Diğerleri	D. İlaç veya kimyasal ajanlar Atipik antipsikotikler Antiviral ilaçlar B-adrenerjik agonistler Diazoksit Fenitoin Glukokortikoidler A-interferon Nikotinik asit Pentamidin Proteaz inhibitörleri Tiyazid grubu diüretikler Tiroit hormonu Vacor Diğerleri (post transplant diyabet) E. Endokrinopatiler Akromegali Aldosteronoma Cushing sendromu Feokromositoma Glukagonoma Hipertiroidi Somatostatinoma Diğerleri F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları Anti-insülin reseptör antikorları Stiff-man sendromu Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenetik diyabet formları) 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

Tip 1 *Diabetes mellitus* (Tip 1 DM, T1DM)

İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) veya Juvenil Başlangıçlı Diabetes Mellitus olarak ta isimlendirilir. Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliği ile sonlanan β hücre harabiyeti ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı hızla artmaktadır [61]. Hiperglisemi semptomları aniden ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoza daha yatkındırlar. Tip 1 diyabette β hücre harabiyeti hızlıdır. Otoimmün hasar pankreas β hücre kitlesinin ilerleyici kaybına neden olur [62].

Tip 1 diyabet etiyolojik olarak immün aracılı (Tip 1A) ve idiyopatik (Tip 1B) olarak sınıflandırılmaktadır [39]. İdiyopatik Tip 1 diyabet nadir görülür, etiyolojisi bilinmemektedir, kalıtsaldır, β hücre otoimmünitesine işaret eden immünolojik bulgu yoktur. Tip 1 diyabet hastalarının çoğunluğu otoimmün tip olarak tanımlanmaktadır. Otoimmün Tip 1 diyabette, pankreasın β -hücrelerinde oluşan kayıpların temel sorumlusu T-hücre aracılı otoimmün yanıttır. T hücreleri aracılığıyla pankreatik β hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu insülin eksikliği görülür [30].

Tip 2 *Diabetes mellitus* (Tip 2 DM, T2DM)

İnsüline bağımlı olmayan *Diabetes mellitus* (NIDDM) genellikle erişkin dönemde ve sıklıkla 40 yaşın üzerindeki bireylerde ortaya çıktığı için erişkin başlangıçlı *Diabetes mellitus* olarak ta isimlendirilir. Tip 2 diyabet, tüm diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur. Tip 2 diyabet insülin direnci ve/veya insülin salgılanma kusuru sonucu ortaya çıkar. Hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminozidemi ile karakterize bir hastalıktır [63].

Tip 2 diyabet için tanımlanmış risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır [64, 65].

Yaşlanma; Tip 2 diyabet görülme sıklığı yaşlanma ile paralel artış göstermektedir. Tip 2 diyabetin genellikle 40 yaş üzeri bireylerde ortaya çıktığı saptanmıştır.

Cinsiyet; gelişmekte olan toplumlarda T2DM görülme sıklığı kadınlarda daha fazla olmasına karşın gelişmiş toplumlarda cinsiyet farkı bulunduğu bildirilmemiştir.

Genetik yatkınlık; Tip 2 diyabetin tek yumurta ikizlerinde %90'a varan oranda gözlenmesi, hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu göstermektedir. Bu sebeple aile öyküsü pozitif olan T2DM'lu kişilerin hastalığı geliştirme riskleri yüksektir.

Etnik köken; çeşitli toplumlarda T2DM görülme sıklığı pek çok çalışmada incelenmiştir. T2DM'un Çin toplumunda ve Papua Yeni Gine'de görülme sıklığı %1 gibi oldukça düşük bir değere sahipken, Kuzey Amerika'da bulunan Pima Hintlilerinde %50 gibi oldukça yüksek bir değere sahiptir.

Şişmanlık; Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olan obezite aynı zamanda kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Şişmanlık, karaciğerde ve periferde azalmış insülin faaliyeti ile bağlantılıdır. Şişmanlık ile T2DM arasındaki bağlantı, plazma serbest yağ asitlerinin artışı ve adipositlerden tümör nekroz faktör- α 'nın salınımı gibi birbirinden farklı birçok mekanizma sonucunda ortaya çıkar. Toplumsal araştırmalar, diyabet gelişme riskinin vücut kitle indeksinden çok vücut yağ kütlesinin artışı ile paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bel çevresi veya bel/kalça oranı ile belirlenen abdominal obezitenin diyabetin en önemli belirleyicilerinden olduğu kabul edilmektedir.

Hareketsiz yaşam tarzı; T2DM oluşumunda hareketsizliğin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmalar egzersizin, insülin etkisini ve kas hücrelerindeki glukoz taşıyıcılarının düzenlenmesini arttırdığını göstermektedir. Bozulmuş glukoz toleranslı vakalarda yapılan çalışmalar, düzenli egzersiz alışkanlığı olanların, diyabete dönüşme riskinin azaldığını göstermiştir.

Diyet; yağdan zengin, karbonhidrattan fakir diyetle beslenen bireylerde T2DM'a yakalanma riskinin yüksek olduğu bazı çalışmalarda bildirilmektedir.

Hipertansiyon; kan basıncının 140/90 mmHg'dan yüksek olması T2DM gelişiminde etkili bir risk faktörüdür.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol); yapılan çalışmalarda yüksek HDL-kolesterolün T2DM için potansiyel bir koruyucu faktör olduğu ortaya konmuştur. 35miligram/desilitre (mg/dl)'den düşük HDL- kolesterol düzeyleri T2DM için önemli bir risk faktörüdür.

Trigliserid (TG); 250 mg/dl'den yüksek trigliserid düzeyi T2DM için bir risk faktörüdür.

Metabolik sendrom (MS); T2DM için bağımsız bir risk faktörüdür.

Doğum ağırlığı; düşük veya yüksek doğum ağırlığı T2DM için bağımsız birer risk faktörüdür. Yüksek doğum ağırlığının olduğu durumlarda annede gestasyonel diyabet görülmesi söz konusu olup ileride T2DM gelişme riski yüksektir. Ayrıca yüksek doğum ağırlıklı bebeklerde de T2DM için genetik yatkınlık bulunmaktadır.

Prediabetes; oral glukoz tolerans testi ile belirlenen glukoz değerinin 140'tan yüksek 200'den az olduğu durum bozulmuş glukoz toleransı olarak bilinir. Bu tip hastaların yaklaşık %30'unda 10 yıl içinde T2DM gelişme riski bulunmaktadır.

Bazı hastalıklar; polikistik over sendromu ve bazı endokrin hastalıklar (hipertiroidi, akromegali) T2DM gelişimi için birer risk faktörüdür.

Alkol ve sigara kullanımı; Tip 2 diyabet gelişimi ile alkol ve sigara kullanımı arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak vücut kitle indeksi ve fiziksel aktivite dereceleri de bu hastalığı etkileyen diğer faktörler arasına alınıp istatistiksel

değerlendirme yapıldığında, alkol ve sigara kullanımı ile T2DM arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tip 2 Diyabet epidemiyolojisi

Tip 2 diyabetin tüm diyabet vakalarının %90'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir [66]. Uluslararası Diyabet Federasyonu, Türkiye'deki ulusal diyabet prevalansını %7,4 olarak hesaplamış ve prevalansın 2030 yılında %9,6'ya çıkacağını öngörmüştür [67]. 2006 yılında, Türkiye'de 3 401 hasta üzerinde yapılan prospektif bir değerlendirmede, T2DM prevalansı ≥ 35 yaş popülasyonda %11 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada prevalans bölgeler arasında oldukça büyük farklar göstermiş olup Ege Bölgesi'nde %8,9, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise %19,3 olarak bulunmuştur [68].

Tip 2 Diyabet etyopatogenezi

Tip 2 diyabet insülin salgılaması ve insülin faaliyetinde (yağda, kasta, karaciğerde gibi) bozulmalarla karakterize olup obeziteyle de bağlantılıdır. Tip 2 diyabet genetik mekanizmalarla, çevresel ve yaşam tarzına bağlı etmenlerle doğrudan ve güçlü bir ilişki göstermektedir [69]. Diyabetin %90-95'i T2DM'dur ve T2DM hastalarının da %90'dan fazlası obezdir [70].

Vücuttaki glukoz dengesine göre T2DM'u karakterize eden unsurlar, insülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci, insülin yetersizliği ile birlikte pankreas β -hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve karaciğerde glukoz üretimindeki artıştır [71]. T2DM hastalarında insülin direnci (ID) genel bir bulgudur. İnsülin direnci, normal miktarda insülinin beklenenden az biyolojik etki göstermesi olup ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır [72].

İnsülin direnci, prereseptör düzeyde, reseptör düzeyinde ve postreseptör düzeyde gelişebilir. İnsülin direncinin gelişiminde reseptör ve özellikle postreseptör düzeydeki bozukluklar daha önemli ve sıklıkla karşılaşılan durumlardır [73]. Direnç

oluşmasında genetik etkinin yanı sıra genetik olmayan etkiler de yer alır [69, 71]. Genetik dışı sebepler oldukça çeşitlidir; düşük doğum ağırlığı, obezite, adipositlerden salgılanan hormonlar, sedatif yaşam tarzı, glikotoksosite bunların arasında gösterilebilir. Hiperinsülinemik öglisemik klemp (HECT) çalışmaları, Tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında yaş, kilo, bel-kalça oranı bakıldığında, anlamlı ölçüde insülin direnci varlığını göstermiştir. Bu veriler, T2DM'de insülin direncinde genetik unsurların ağırlığını vurgulamaktadır. Ancak genetik yatkınlığı belirleyen ortak bir gen gösterilememiş olup poligenik etki öngörülmektedir [74].

Genetik yatkınlığın Tip 1 ve Tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Kromozom 6'nın insan lökosit antijenleri (HLA) bölgesi gen haritalaması ile tüm diyabet vakalarının yaklaşık %5-10'unu T1DM oluşturduğu tespit edilmiştir [75]. Tip 1 diyabette aile öyküsünün %40-50 kadarını HLA bölgesinin oluşturduğu tahmin edilmektedir [76]. Bir gen topluluğu olan HLA bölgesi büyük doku uyumu kompleksi (MHC) ile birlikte kromozom 6p21 bandında yerleşim gösterir. İnsan lökosit antijenleri kompleksi sınıf I, sınıf II, sınıf III ve sınıf IV olmak üzere dört bölgeye ayrılır [77]. Sınıf II MHC bölgesi, immün süreçlere katılan ve diyabet patogeneğinde önemli aday haline gelen sınıf II HLA moleküllerini kodlar. Kromozom 4p15 [78, 79], kromozom 2q13, kromozom 2q3-2q34 [80, 81] ve kromozom 6q21 [82] içerisinde diğer gen lokuslarının T1DM gen lokusu ile karışmış olduğu bulunmuştur.

Tip 2 diyabette aile öyküsü oldukça yüksek prevalans gösterir. Tip 1 diyabet hastalarında, yeni tanı almış hastaların %80'den fazlasının aile öyküsünde diyabet mevcut değildir [83]. Tip 1 diyabet hastası bir babanın çocuğu ile karşılaştırıldığında Tip 1 diyabet hastası bir annenin çocuğunda diyabet gelişme riski oldukça düşüktür ($\%4,1 \pm 0,9$; $\%1,7 \pm 0,6$). Bir ebeveyni Tip 2 diyabet olan bir kişide yaşam boyu diyabet gelişme riski %40 iken her iki ebeveyni de Tip 2 diyabet olan bir kişide %70'dir [84]. Aile öyküsünün mevcut olması T2DM riskinin 3-4 kat artmış olduğunu gösterir [85]. Tip 2 diyabetli hastaların %10-25'inin birinci derece akrabalarında bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişir. Bir ebeveyni Tip 2 diyabet olan kişide diyabet görülme ihtimali %38 olarak hesaplanmıştır. Her iki ebeveyn de etkilenmişse 60 yaş itibarıyla T2DM prevalansı %60 olarak tahmin edilmektedir [86].

Diyabet genetiğinin anlaşılmasına yönelik olarak çok sayıda ikiz konkardans çalışması gerçekleştirilmiştir. Tip 1 diyabet konkardans oranı monozigotik (MZ) ikizlerde %21-%70 arasında [87] ve dizigotik (DZ) ikizlerde %13 olarak bildirilmiştir [88]. Buna karşın, T2DM konkardans oranı MZ ikizlerde %91'dir [87]. Konkardans oranı MZ ikizlerde 0,29-1,00 arasında değişmekte iken DZ ikizlerde 0,10-0,43 arasında değişmektedir [87, 89, 90]. Monozigotik ve DZ ikizlerde konkardans takip süresi ile artmaktadır [91].

Monogenetik diyabet formları tüm diyabetik formların yaklaşık %10'unu oluşturur. İnsülin salgılanmasında bozukluk sonucu oluşan gençlerde görülen erişkin tipli diyabet (MODY), mitokondriyal mutasyonlar sonucu oluşan sağırlığın eşlik ettiği anasal kalıtmı diyabet (MIDD) ve insülin geni mutasyonları sonucu oluşan bazı formlar T2DM'un monogenik formlarıdır. Gençlerde görülen erişkin tipli diyabet ile ilişkili proteinlerin büyük çoğunluğu hepatosit nükleer faktör-4 α (HNF-4 α), HNF-1 α , insülin düzenleyici faktör-1 (IPF-1), HNF-1 β ve nörojenik farklılaşma faktörü-1 (NEUROD1) gibi mRNA sentezinin düzenlenmesi yoluyla diğer genlerin ifadenmesini etkileyen transkripsiyon faktörleridir. Tip 2 diyabetin monogenik formlarından yalnızca MODY2, B hücrelerinin düzenleyici enzimi olan glikokinaz enzimi ile ilişkilidir. Glikokinaz ilişkili MODY ve transkripsiyon faktörleri ile ilişkili MODY arasında klinikte çarpıcı farklılıklar mevcuttur. Tip 2 diyabetin üç monogenik tipi, *peroksizom proliferatör-aktif reseptör gamma (PPARG)*, *v-akt murin timoma viral onkogeni homoloğu-2 (ATK2)* ve *insülin reseptör* genlerinde mutasyonlar sonucu oluşan insülin direnci ile karakterize olup erken/ileri yaşta başlar ve bozulmuş insülin salınımı ve insülin direnci ile ortaya çıkar. Klinik seyirleri sadece bir genin değil birçok genin sık polimorfizmleri şeklinde genetik faktörlerin ve aynı zamanda çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşturulur. Bu polimorfizmler, T2DM hastalarında ve sağlıklı popülasyonlarda farklı frekanslara sahip olmalarına rağmen genlerin kodlayıcı veya düzenleyici bölgelerinde lokalizedirler. *Kalpain 10 (CAPN10)*, *PPARG* ve *ATP duyarlı K⁺ kanalı Kir 6.2 (KCNJ11)* genleri gibi bazı genlerdeki sekans farklılıkları T2DM'un kompleks, poligenik formları ile ilişkilidir [92].

Tip 2 diyabet genetiği söz konusu olduğunda β hücre fonksiyonu, insülin aktivitesi, glukoz metabolizması ile ilgili enzim ve proteinleri kodlayan genlerde hastalığa neden olabilecek şüpheli aday genlerin tanımlanması önemli bir yaklaşım olarak son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Bugüne kadar, dünya çapında Tip 2 diyabet gelişimine neden olabilecek birçok aday gen tanımlanmış ve çalışmalara konu olmuştur. Ancak bu çalışmaların sonuçları farklı çıkarımları beraberinde getirmiştir. Bu farklılıkları açıklayabilecek faktörler olarak etnik gruplara göre Tip 2 diyabet sıklığının değişmesi, çevresel faktörlerin Tip 2 diyabet gelişimine değişik oranlardaki katkısı ve gen-çevre etkileşimleri sayılabilir [93].

Tip 1 diyabet gelişiminde *HLA* genlerinin önemli rolleri gibi T2DM gelişiminde önemli bir gen tanımlanamamıştır. Ancak, T2DM gelişimi ile bazı kromozom bölgeleri arasında kuvvetli bağlantı olduğu bulunmuştur. Aday gen yaklaşımı ve genom tarama yöntemleri kullanılarak, T2DM için kromozom 2q37 [94], kromozom 12q24 [95], kromozom 20q12-q13 [96], kromozom 1q21-q23, kromozom 3q27 [97] ve kromozom 8q21.3-22 [98] üzerinde önem noktaları tespit edilmiştir.

Tip 2 diyabet ile ilişkili genlerin belirlendiği meta-analiz çalışmasında [99], 213 adet aday gen arasında T2DM ile ilişkisi saptanan genler; *serpin peptidaz inhibitör clade A* (*alfa-1 antiproteinaz, antripsin*) üye 1 (*SERPINA1*), *piruvat dehidrogenaz kinaz izozim 4* (*PDK4*), *sistatin B* (*CSTB*), *adiponektin* (*ADIPOQ*), *angiotensinojen* (*AGT*), *çözünür lektin galaktozid-bağlayıcı 1* (*LGALS1*), *serpin peptidaz inhibitör clade E* (*neksin, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1*) üye 2 (*SERPINE2*), *metallotionein 1X* (*MT1X*), *stearoyl-CoA desatüraz (delta-9-desatüraz)* (*SCD*), *nikotinamid nükleotid transhidrogenaz* (*NNT*), *hidroksisteroid (11-beta) dehidrogenaz I* (*HSD11B1*), *aktif transkripsiyon faktörü 3* (*ATF3*), *karbon katabolit baskılayıcı benzeri 4* (*CCRN4L*), *legümin* (*LGMN*), *kompleman faktör D* (*adipsin, CFD*), *ısı şoku proteini 1* (*HSPH1*), *SH3 bölgesi içeren sorbin* (*SORBS1*), *osteonektin (SPARC)-benzeri 1* (*SPARCL1*), *açıl-CoA sentetaz uzun zincir aile üyesi 5* (*ACSL5*), *sterol-C5-desatüraz benzeri* (*SC5DL*), *fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt ünite 1* (*PIK3R1*), *açıl-koenzim A dehidrogenaz uzun zinciri* (*ACADL*), *mitokondriyal süperoksit dismutaz 2* (*SOD2*), *sitokin sinyal baskılayıcı 2* (*SOCS2*),

aldehid dehidrogenaz 9 ailesi A1 üyesi (*ALDH9A1*), lipin-1 (*LPIN1*), glukoz taşıyıcı ailesi 2 üye 2 (*SLC2A2*)'dir [100].

Yakın geçmişte literatürde T2DM ile ilişkisi saptanmış olan *peroksizom proliferatör-aktif reseptör gamma (PPARG)*, *insülin-benzeri büyüme faktörü-2 mRNA bağlayıcı protein 2 (IGF2BP2)*, *yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen (FTO)* [101], *aril hidrokarbon reseptör nükleer yer değiştiricisi (ARNT)* [102], *retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4)* [103], *potasyum kapılı voltaj kanalı (KQT)-benzeri alt ailesi üye 1 (KCNQ1)* [104], *melatonin reseptör 1B (MTNR1B)* [105], *kalpain-10 (CAPN10)* [106-108] ve *transkripsiyon faktörü-7 benzeri-2 (TCF7L2)* [104, 109, 110] gibi genlerle ilişkilendirme çalışmalarının sayılarının artması ile birlikte genlerdeki bozuklukların T2DM gelişimine katkıları belirlenebilecektir (Çizelge 2.8) [111].

Çizelge 2.8. Tip 2 diyabet için aday genlerin etki mekanizmalarına göre gruplandırılması [111]

ETKİ MEKANİZMASI	TİP2 DİABETES MELLİTUS ADAY GENLERİ	
Pankreatik β -Hücre Fonksiyonu İle İlgili Olan Genler	<i>CDX2, NEUROD1, PAX4, PAX6, HNF4A, TCF1, TCF2, TCF7L2, ABCC8, ADCYAP1R1, CPE, GCK, GLP1R, INS, KCNJ11, SLC2A2</i>	
Kas, Karaciğer ve Yağ Dokularında İnsülin Faaliyeti ve Glukoz Metabolizmasını Etkileyen Genler	INSR sinyal yoluyla etki edenler	<i>AKT1, AKT2, FYN, FOXO3A, GRB10, GRB14, GRB2, GRB7, INSR, IRS1, PDE3B, PIK3CA, PIK3RI, SOS1, SOS2</i>
	İnsülin faaliyetinin negatif regülatörü aracılığıyla etki edenler	<i>AHSG, ENPP1, GH1, INPPL1</i>
	Karbonhidrat metabolizması aracılığıyla etki edenler	<i>FBP1, GPD1, HK1, HK2, PFKM, SLC2A5, G6PT1, GYS1, GYS2, PPP1CC, PPP1R3A, PPP2R1A, PCK1</i>
Enerji Girişi ve Kullanımı, Yağ Metabolizması Gibi Diyabet İle İlgili Süreçleri Etkileyen Genler	Lipid metabolizması aracılığıyla etki edenler	<i>CETP, FABP2, FABP4, LIPC, PLCG1, PPARG</i>
	Beslenme davranışı/enerji homeostazi aracılığıyla etki edenler	<i>GAL, PPARGC1, ADRB3, PYY</i>
	Diğerleri	<i>USF1, KCNJ6, STXBP3, SGNE1, NCOA1, RXRG, ABCC9, ENPP2, NOS3</i>

2.3. Kalpainler

Kalpainler hücre içi kalsiyum bağımlı, nötral lizozomal olmayan, sitoplazmik sistein proteazlardır [112-1115]. Hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde ve insülin etkisini düzenleyici IRS-1'in insülin tarafından indüklenen fosforilasyonunu azaltarak (down-regulation) adiposit farklılaşmamasında görev alırlar [116]. Kalpainlerin fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak anlaşılamamış olup hücre iskeleti ve sinyal iletiminde görev alan proteazlar oldukları bilinmektedir. Ayrıca hücre döngüsünün kontrolü, apoptozis, kas distrofileri, kataraktogenezis, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi diğer fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde yer alırlar [112, 117, 118]. Kalpain eksikliği olan transgenik fareler embriyonik gelişim sırasında ölürlere [119, 120].

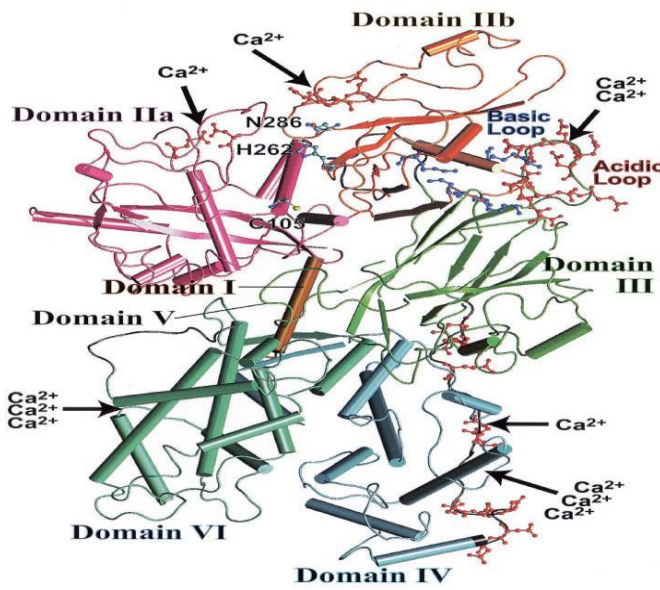
Kalpainler belirli amino asit dizileri veya kalıntıları için spesifik değildirler ancak domainler arasındaki bağları tanırlar. Bunun bir sonucu olarak, kalpainler sınırlı bir şekilde substrat proteinlerini hidrolize ederler ve hidroliz sonucu korunmuş sağlam domainlere sahip geniş subünit oluşur. Kalpainler, biyomodülatör olarak kabul edilirler çünkü substrat proteinlerin özellikleri genellikle kalpainler tarafından hidroliz üzerine modüle edilir [121-124].

Aktivasyonları için kalsiyuma olan gereksinimlerine göre iki önemli izoformları vardır; kalpain-1 (μ -kalpain) ve kalpain-2 (m-kalpain) olmak üzere iki önemli izoformları vardır. Aktiflenmeleri için m kalpainler milimol seviyelerinde Ca^{+2} konsantrasyonlarına ihtiyaç duyarlarken, μ kalpainler mikromolar seviyede Ca^{+2} konsantrasyonlarına ihtiyaç duyarlar [112, 120].

En iyi karakterize edilmiş olan kalpain I ve II (μ ve m kalpain); 80 kDa'luk geniş subünit ve 30 kDa'luk küçük subünitlerden oluşan heterodimerlerdir. 80 kDa'luk (geniş) ünit katalitik yan birimi içerir ve her izozimde tektir. 30 kDa'luk (küçük) ünit ise düzenleyici subünittir ve her iki izozim içinde de yer alır. 80 kDa'luk subünit dört (I-IV) domain, 30 kDa'luk subünit ise 2 (V-VI) domain içerir (Şekil 2.8) [122, 125, 126].

μ -kalpainin geniş subüniti *CAPN1* geni, m-kalpainin geniş subüniti ise *CAPN2* geni tarafından kodlanır. Küçük subünit ise *CAPN4* geni tarafından kodlanır [126-128].

m kalpainin yapısal analizi molekülün düz bir oval disk formunda olduğunu gösterir. Üst ve alt kutupları iki katalitik subdomain (IIa ve IIb) ve kalmodulin benzeri domain çifti (IV-VI) ile kaplıdır. Domain III ve N-terminal domainler (I-V) her iki katalitik subdomainlerle iki kalmodulin benzeri domaini bağlar [112, 119].



Şekil 2.8. Kalsiyum yokluğunda insan kalpain-2 proteininin üç boyutlu yapısı [125]

m ve μ kalpainlerin substratları aynıdır ve bunlar; sitoskeletal proteinler, membran proteinleri, sitokinler, protein kinazlar, fosfatlar ve lens proteinleridir [120, 129, 130].

Kalpain-3, 8a, 9, 11, 12 ve 13 geniş ve küçük subünitlere sahiptirler. 80 kDa'luk geniş subünitte domain I, kalpain aktivitesinin düzenlenmesi ve subünit ayrışmasından; domain II, katalitik bir domaindir ve kalsiyum yokluğunda IIa ve IIb olmak üzere iki subdomaine sahiptir [122, 125, 126]. IIa subdomaini üzerindeki Cys-105 aktif bölgesi, IIb subdomainindeki katalitik üçlü kalıntılardan (His-262 ve Asn-286) >10 angstrom uzaktadır, böylelikle IIa ve IIb subdomainleri birbirlerinden biraz daha ayrırırlar ve oluşan açıklık fonksiyonel bir katalitik üçlü meydana getirir [127,

128]. Domain III, diğer proteinlerle sekans homolojisi göstermez, ancak yapısı fosfolipaz C, protein kinaz C, synaptotagmin'in yapısında bulunan C2 domainine benzerlik gösterir. Domain III, Ca^{+2} ve fosfolipidlerin bağlanmasından sorumludur [131-133]. Domain IV ise dimer oluşumundan sorumludur [122, 125, 126].

Domain IV ve VI, 5 takım EF-el adı verilen ortak kalsiyum bağlayıcı motife sahiptir. EF-el motifine sahip kalsiyum bağlayıcı proteinler kalsiyumun taşınmasında, sinyalizasyonda görev alır ve şaperon protein olarak fonksiyon görürler [125].

2.3.1. Kalpain ailesi üyeleri

Günümüzde insanlarda kalpain 80 kDa ailesi üyesi olarak 14 gen, 30 kDa ailesi üyesi olarak iki gen tanımlanmıştır (Çizelge 2.9) [125].

Kalpainler domain yapılarına göre tipik kalpainler (kalpain 1, 2, 3, 8a, 9, 11, 12 ve 13), kalpain küçük subünitleri (kalpain 4 ve 14) ve tipik olmayan (atipik) kalpainler (kalpain 5, 6, 7, 8b, 10 ve 15) olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Büyük subünit, I, II, III ve IV domainlerini içerir. Domain II, aktif proteolitik domaini oluşturur. Domain III, C2-benzeri bölgeyi ve domain IV çoklu Ca^{+2} /kalmodulin benzeri (CaM) EF-el motifine sahiptir. Tipik kalpainlerin geniş subünitlerinin domain yapısında domain IV yerine önemli bir istisna olarak görevi bilinmeyen T-domaini bulunur. Atipik kalpainler monomeriktirler, dolayısıyla küçük subünitleri yoktur. Ca^{+2} -bağlayıcı bölgeyi içeren domain tipik ve atipik kalpainlerin her ikisinde de mevcuttur [108].

Kalpainler genellikle tüm sitozolde ifadelenir ancak bir kısmı dokuya özgü ya da tercih edilen bir biçimde ifadelenmektedir. Bu nedenle bir diğer sınıflandırmada kalpainlerin ifadelenmelerine göre yapılabilir. Kalpain 1, 2, 5, 7, 10, 13 ve 15 tüm dokularda ifadelenmesine rağmen kalpain 3, 6, 8, 9, 11 ve 12 ise dokuya özgü kalpainlerdir ve belirli dokularda ifadelenirler (Çizelge 2.10) [123, 124].

Çizelge 2.9. İnsan kalpain genleri [125]

Kalpain proteini	Gen	İsmi	Doku İfadelemesi	Kromozom	Amino Asit Kalıntısı	Hastalık İlişkisi
Kalpain 1	<i>CAPN1</i>	μ-kalpain geniş subünit	Merkezi sinir sistemi	11q12–13.1	714	
Kalpain 2	<i>CAPN2</i>	m-kalpain geniş subünit	Merkezi sinir sistemi	1q32-41	700	
Kalpain 3	<i>CAPN3</i>	p94, nCL1	İskelet kası, retina ve lens	15q15	821	Ekstremitte-kavşak tip kas hastalıkları 2A
Kalpain 5	<i>CAPN5</i>	hTRA-3, nCL-3	Tüm dokularda (çoğunlukla kolon, ince bağırsak, testis)	11q14	640	Nekroz, <i>C.elegans</i> 'ta <i>tra-3</i> geni ile ortolog
Kalpain 6	<i>CAPN6</i>	CANPX, Kalpamodulin	Plasenta, embriyonik kaslar	Xq23	641	
Kalpain 7	<i>CAPN7</i>	PalBH	Tüm dokularda	3p24	813	
Kalpain 8	<i>CAPN8</i>	nCL-2	Mide	1q32–41	703	Kolon polip oluşumu
Kalpain 9	<i>CAPN9</i>	nCL-4	Sindirim sistemi	1q42.1–43	690	Kolon polip oluşumu
Kalpain 10	<i>CAPN10</i>	-	Tüm dokularda	2q37.3	672	Tip 2 diyabet
Kalpain 11	<i>CAPN11</i>	-	Testis	6p12	702	+
Kalpain 12	<i>CAPN12</i>	-	Saç follikülleri	19q13	720	+
Kalpain 13	<i>CAPN13</i>	-	Tüm dokularda	2p21–22	423	+
Kalpain 14	<i>CAPN14</i>	-	Bilinmiyor	2p21–22	?	+
Kalpain 15	<i>SOLH</i>	SOLH	Tüm dokularda	16p13.3	1086	+
CAPNS1	<i>CAPNS1</i>	Kalpain küçük subünit, CAPN4	Tüm dokularda	19q13	268	-
CAPNS2	<i>CAPNS2</i>	Kalpain küçük subünit 2	Tüm dokularda	16q13	248	-

2.3.2. Kalpainlerin aktivasyon mekanizması

Kalpain aktivitesi otoproteolitik salınım, fosforilasyon, Ca^{+2} konsantrasyonu ve endojen inhibitör kalpastatin ile düzenlenir. Kalpainler için gerekli olan kalsiyum konsantrasyonları mikromol (μmol)’den milimol (mmol)’e kadar oldukça yüksektir. Bundan dolayı hücrelerde Ca^{+2} gereksinimini düşürecek veya kalsiyuma karşı

kalpainlerin hassasiyetini arttıracak mekanizmalar vardır. Hücre içi kalsiyum seviyelerine kalpainlerin hassasiyeti membran fosfolipitleri sayesinde [134, 135]. Kalpainlerin Ca^{+2} affinitesini arttıran aktivatör proteinlerin varlığında kalpain aktivasyonu başlar [136].

Aktif kalpain membranlarda bulunur. Kalpain aktivasyonunda membrandaki lokalizasyonları önemli rol oynar. Kalpainlerin aktivasyonlarında veya inaktivasyonlarında fosforilasyon uçları rol alır [112, 120, 136].

Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu, kalsiyum kanalları ve kalsiyum bağlayıcı proteinler ile ayarlanarak endoplazmik retikulum (ER)'da depolanır. Ca^{+2} depolanmasında ER depo görevi görür. Ca^{+2} , ER lümeninde serbest veya kalretikulin ve kalneksin gibi luminal proteinlere bağlı olarak bulunur. Ca^{+2} , sitozolden sarkoplazmik/endoplazmik Ca^{+2} -ATPaz (SERCA), ATP aracılı Ca^{+2} pompası konsantrasyon gradientine karşı ER lümenine Ca^{+2} taşır. Inositol-1, 4, 5 trifosfat (InsP3) reseptör/ Ca^{+2} kanalları veya ryanodin reseptörü (RyR)/ Ca^{+2} kanalları kalsiyumun ER'dan salınımında önemlidir. Sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış kalpainin (Ca^{+2} bağımlı sistein proteazı) aktive olmasına neden olur. Ayrıca sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonu artışı kalsinorin ve bad aktivasyonuna da neden olur [119, 120, 137, 138].

Kalsiyum homeostazisindeki dengesizlikler kalpainleri içeren birçok kalsiyum bağımlı enzimin aktivasyonu ile sonuçlanır. Özellikle serebral iskemi ve travmatik beyin hasarını takiben santral sinir sisteminde kalsiyum birikmesi sonucu N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin beyindeki aktivasyonu, kalsiyumun voltaj bağımlı kanallarından sürekli akımına ve kalpainlerin aktivasyonuna neden olur. Kalpain aktivasyonunun nörodejenerasyona zemin hazırladığı gösterilmiştir [112].

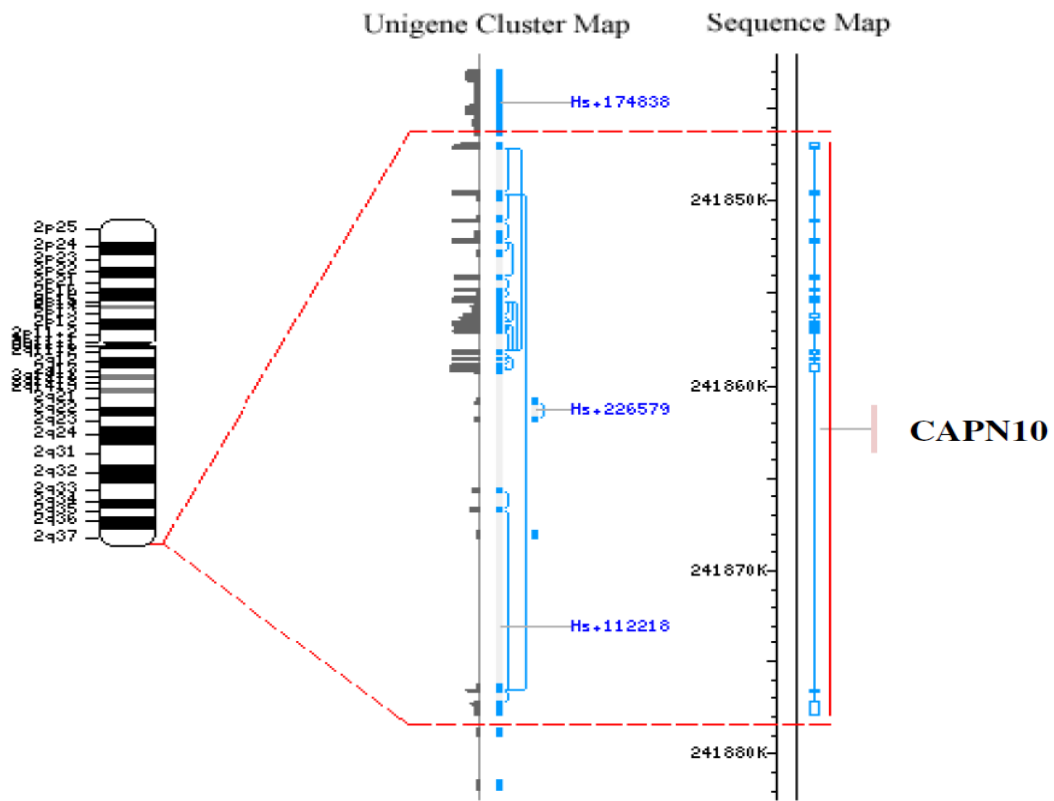
Kalsiyumdan başka kalpain aktivitesini düzenleyen faktörlerden biri de kalpainin endojen inhibitör proteini olan kalpastatindir. Kalpastatin, kalpain ile beraber sitozolde ve membranda bulunur. Bir molekül kalpastatin dört molekül kalpaini inhibe eder. Kalpastatinin hipoksiye karşılık olarak upregüle olduğu ve kalpaine karşı bir intihar substratı olduğu tespit edilmiştir [139].

Çizelge 2.10. Kalpainler ile ilişkili patolojik rahatsızlıklar [126]

Hastalıklar	Bulgular
Kavşak tipi kas distrofisi tip 2, Limb Girdle kas distrofisi (LGMD) tip 2	Bu hastalık <i>CAPN3</i> kodlayan gendeki mutasyonlar ve muhtemelen <i>CAPN3</i> proteolitik aktivite kaybı ile ilişkilidir.
Gastrik kanser	Bu kanser türü <i>CAPN9</i> 'un azalmış düzenlemesi (down-regulation) ile ilişkilidir.
Tip 2 Diabetes mellitus	<i>Kalpain 10</i> geni intron 3 bölgesindeki mutasyonlar bazı popülasyonlarda artmış T2DM insidansı ile ilişkilidir.
Duchenne ve Becker kas distrofisi	Bu distrofiler, membran-ilişkili bir protein olan distrofin proteininin eksikliği veya yetersizliği ile ilişkili olup Ca^{+2} düzeyinin kaslarda artması sonucu Ca^{+2} homeostazisinin kaybı ve uygun olmayan kalpain aktivitesi sonucu oluşur.
Alzheimer hastalığı	Beynin membranöz alanlarında değil ancak sitozolik alanlarında ve nörofibriller düğümlerinde m-kalpain miktarında artış vardır.
Katarakt oluşumu	Ca^{+2} akını göz merceğinde predominant kalpain olan m-kalpainleri aktive eder, g kristalinlerini değil ancak a- ve b-kristalinlerini ayırır; kristalinler katarakt şeklinde kümelenirler.
Miyokardiyal enfarktüs	Ca^{+2} homeostazisi iskemik alanlarda kaybolur, uygunsuz kalpain aktivitesi tetiklenir; desmin ve a-spektrin sentetik kalpain inhibitörleri tarafından iskemik kalp dokusunda bozunurlar; m-kalpain ve μ -kalpainin protein ve mRNA düzeyi miyokardiyal enfarktüs sonrasında artar.
Multipl skleroz	a-spektrinin 150 kDa'luk olan kalpaine özgü bozunma ürünün miktarı insan multipl skleroz plaklarında %50 artar; sentetik bir kalpain inhibitörü tarafından 68 kDa'luk nörofilament proteinin bozunumu engellenir.
Obsessif-Kompulsif bozukluk	Obsessif-kompulsif bozukluk tanılı hastaların eritrositlerinde kalpain aktivitesi normal kontrollere kıyasla oldukça yüksektir ve bulgunun hafıza fonksiyonlarındaki farklılıklar üzerine etkisi bilinmemektedir.
Nöronal iskemi (felç)	Kalpastatin iskemik beyin dokusunda kalpain tarafından membran-bağlı 50 kDa'luk bir proteine bozunur; kalpainler iskemik alanlardaki hasarlı dokularda apoptoz ve nekroza katılırlar.

2.3.3. *Kalpain 10 (CAPN10) gen* ve izoformları

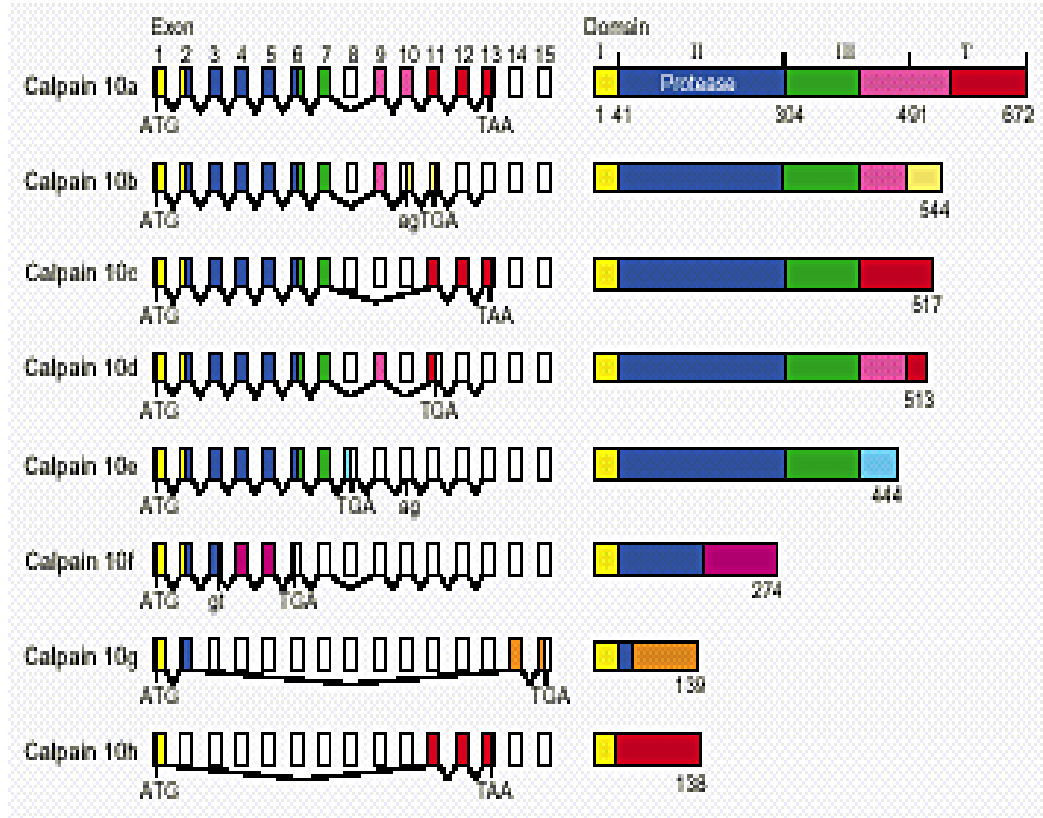
Kapsamlı genomik taramalar ve pozisyonel klonlama çalışmaları sonucu T2DM ile ilişkilendirilmiş ilk gen *CAPN10* genidir [106, 108]. *Kalpain* süper ailesinin bir üyesi olan *CAPN10* geni 2q37.3 bandı üzerinde bulunur (Şekil 2.9) [124, 140], 15 ekzona sahiptir ve toplam 31 kilobaz (kb) büyüklüğündedir [140]. *Kalpain 10* geni özellikle kalp, beyin, pankreas, karaciğer ve böbrek hücrelerinde ifadelenir [115, 124].



Şekil 2.9. Kromozom 2 üzerinde insan *CAPN10* geninin yerleşimi [141]

İnsan cDNA klonlarının analizi alternatif mRNA kesilimi (splicing) sonucu 672, 544, 517, 513, 444, 274, 139 ve 138 amino asitlik proteinler oluştururlar. Bazı izoformlar, *CAPN10*'un çeşitli hücre fonksiyonlarına sahip olmasını sağlayan sağlam bir proteaz domaine sahip değildirler. *Kalpain 10a*'dan *10h*'ye kadar sekiz farklı izoform tanımlanmıştır (Şekil 2.10). Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizleri incelenen çeşitli dokularda en fazla *CAPN10a* mRNA izoformunun bulunduğunu göstermiştir. *Kalpain 10c* ve *10g* transkriptleri iskelet kasları ve

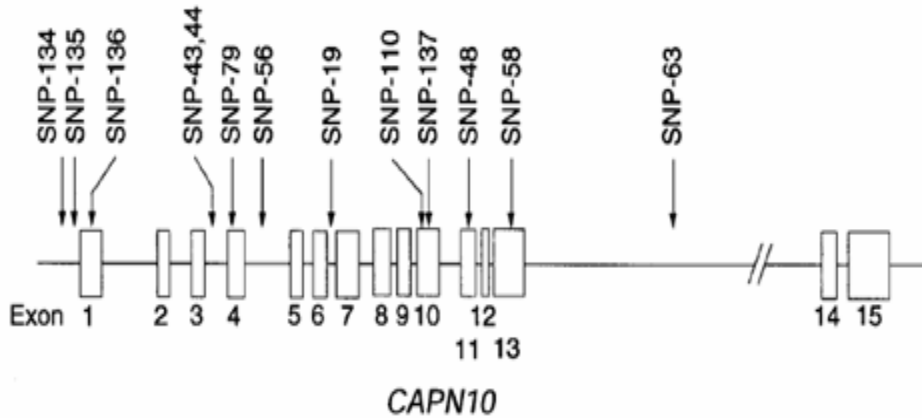
pankreatik adacık dahil olmak üzere birçok dokuda kolaylıkla tespit edilebilir ancak *CAPN10h*, mRNA pankreatik adacıklarda orta düzeyde bulunurken, başka hiçbir dokuda tespit edilemez. *Kalpain 10b*, *10d*, *10e* ve *10f* ise çok daha az görülürler [106].



Şekil 2.10. *Kalpain10* mRNA'nın alternatif kesimleri [106]

Kalpain 10 mRNA'nın kan glukoz seviyesini kontrol eden en önemli üç doku olan pankreatik adacık, kas ve karaciğer dokularında bulunması, *CAPN10*'un T2DM hastalarında her biri değişikliğe uğrayan insülin salınımı, insülin etkisi ve hepatik glukoz üretimini etkileyen yolları düzenlediğini ortaya koymaktadır [142].

Kalpain 10 geninin Tip 2 diyabetle olan ilişkisi gündeme geldikten sonra değişik etnik gruplarda çok sayıda araştırma yapılmıştır. *Kalpain 10* geninde birden fazla varyantın T2DM ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.11) [108].



Şekil 2.11. *Kalpain 10* geni ve tek nükleotid polimorfizmlerinin yerleşimi [143]

Kalpain 10 geninin T2DM gelişimine neden olma mekanizması ilgi çeken bir konu olarak değerlendirilmiş ve diyabet ilişkili sinyal yolları ve *CAPN10* gen ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır [106, 107]. *Kalpain 10* genine ait olan intronlardaki değişik varyasyonların, *CAPN10* gen-mRNA ifadenme düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu varyasyonların ayrıca serbest yağ asidi düzeyi, artmış mikrovasküler aktivite, yağ hücrelerinde azalmış beta 3-adrenoseptör aktivitesi, insülin direnci, polikistik over sendromu (PKOS) ve kan glukozu üzerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [144-147]. Çalışmalar, serbest yağ asitlerinin, insülin reseptörlerinin fazla fosforilasyonu sonucu reseptör kinaz aktivitesini azaltarak insülin direncini kuvvetlendiren protein kinaz C'yi aktive ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, protein kinaz C'nin negatif regülasyonu insülin reseptör fosforilasyonunun devamlılığı için önemli bir faktördür. *Kalpain 10* geni tek nükleotid polimorfizmi varyantları (SNP-19, SNP-43, SNP-44, SNP-63) mRNA kodlanmasını etkiler. Protein kinaz C'nin pozitif regülasyonu, azalmış insülin sinyali ve bunun getirdiği insülin direnci ile sonuçlanır [107].

Kalpain 10 geni intron 3 bölgesinde yer alan SNP-44 polimorfizminin güçlendirici element olarak yer aldığı ve *CAPN10*'un ifadenmesini düzenleyebileceği öne sürülmüştür. Meta-analiz çalışmaları SNP-44 allel 2'nin T2DM'da artmış risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir [148]. *Kalpain 10* amino asit dizisi domain III (domain T)'te T504A değişimi sonucu SNP-44 polimorfizminin oluştuğu ve bu polimorfizmin

mutant bir proteinin sentezi ve/veya değişmiş transkripsiyonel düzenleme ile diyabet riskini artırdığı düşünülmektedir [149]. *Kalpain 10* geni SNP-44, -43, -19, -63 polimorfizmlerinde 1112/1221 diplotiplerinin Meksika Amerikalılarında azalmış diyabet ve hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu ancak Güney Hintlilerde artmış bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [150].

Farklı popülasyon üzerinde yapılan çalışmalar sonucu *CAPN10* geninin SNP-43 (rs3792267), SNP-19 (rs3842570; intron 6'da 32 baz çiftlik 2 veya 3 tekrar) ve SNP-63 (rs5030952; intron 13'de C->T değişimi) polimorfizmleri ile 2-3 kat artmış T2DM gelişim riski arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [106, 144, 151-153].

2.4. Glukokortikoidler ve *Glukokortikoid Reseptör Geni*

Glukokortikoid (GC)'ler vücudun bütün kısımlarını yakından etkileyebilen doğal ve sentetik steroid hormon sinyal moleküllerinin önemli bir elemanıdır. Başlıca endojen GC'ler kortizol ve kortikosteron'dur. Bu steroidlerin ikisi de memelilerde üretilir ancak salgılanması türden tre değişmektedir. İnsanlarda predominant olarak kortizol üretilmektedir. Glukokortikoid salınımındaki uzun süreli değişiklikler tehlikeli olup hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, obezite, Tip 2 diyabet, depresyon ve otoimmün inflamatuvar hastalıkları içeren birçok yaygın hastalığın patogenezinde rol oynar [154-156]. Ayrıca GC'ler insülin aksiyonunun güçlü bir antagonisti olup bu hormonlar aşırı salgılandıklarında insülin direnci ve obeziteyi artırabilir [157].

Glukokortikoidlerin günlük ve stres etkisi ile oluşan salgısı hipotalamus-hipofiz eksenini tarafından kontrol edilir. Bu yolda ilk olarak iki hipotalamik nörohormon olan kortikotropik hormonunu salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressin (AVP) salınır. Parvoselller nöronlardan salınan bu hormonlar, paraventrikular nükleustan median eminens'e gönderilir. Kortikotropik hormonunu salgılatıcı hormon ve AVP hipotalamustan hipofizya-portal damarlar yolu ile anterior hipofiz bezine hareket ederler ve orada kortikotroflardan (spesifik ACTH üreten hücreler)

adrenokortikotrofik hormon (kortikotrofin, ACTH)'un salınmasını tetiklerler. Bu salınım spesifik reseptörler olan tip-1 kortikotrofin salgılatıcı hormon reseptör ve tip-1B vasopressin reseptör aracılığıyla yaparlar. Adrenokortikotrofik hormon kortizol-kortikosteronun sentezini başlatmak için tip-2 melanokortin reseptör yolu ile adrenal korteksi etkiler ve hemen GC'ler difüzyon ile sistemik dolaşıma bırakılır. Gelen uyarıya hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal eksen (HPA)'in duyarlılığı negatif feedback (servo) sistemi ile düzenlenir. Bu nedenle sırasıyla hipotalamustan salgılanan CRH/AVP ve hipofizden salgılanan ACTH, glukokortikoidlerin kendileri tarafından bastırılır [158]. Glukokortikoidler etkilerini genellikle nükleer reseptörlerin steroid ailesine ait bir hormon bağlama transkripsiyon faktörü olan glukokortikoid reseptör (GR) aracılığıyla gösterirler [159, 160].

Glukokortikoidler reseptöre bağlandıktan sonra nükleusa geçerek kompleks düzenleyici mekanizmalarla birçok genin ifadenmesini düzenleyebilirler. Glukokortikoidler ayrıca kritik metabolik ve inflamatuvar yolların birçoğunu etkileyen genlerin geniş bir kısmının düzenlenmesini baskılayabilir veya artırabilir. Vücutta değişen enerji isteğini karşılamak ve metabolik yolları düzenlemek için glukokortikoid seviyesi artar [161]. Glukokortikoidler katabolik yolların düzenlenmesinin yanı sıra birçok inflamatuvar yanıtı inhibe ederler [162].

Glukokortikoidler insülin duyarlı dokularda hepatik sentezi, yağ lipolizini ilerleterek ve glukoz alımını bozarak serum glukoz düzeylerini yükseltir. Bu olay glukoz tolerans bozukluğu, diyabet, kilo alımı ve yağın yeniden dağılımına neden olur. Glukokortikoidlerin reseptörlere ulaşmasını sağlayan en önemli faktör 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz (11β -HSD) enzimleridir ve bu olay preresseptör metabolizması olarak adlandırılır. Erişkinlerde 11β -HSD eksikliğinin hipertansiyon, hipokalemi, renin-angiotensin sistemin baskılanması ve kortizolün kortizona dönüşümünün bozulmasıyla yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [163].

11β -hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin tip-1 ve tip-2 olmak üzere iki farklı izoformu tanımlanmıştır [164]. Glukokortikoid reseptörün bol olarak bulunduğu dokularda kortizonun kortizole dönüşümü katalizleyen 11β -HSD1 enzimi bulunur ve

diğer dokularda da bulunmakla birlikte genellikle karaciğer, yağ dokusu ve beyin tarafından ifade edilir. Yapılan çalışmalarla 11 β -HSD1 enzimi bloke edildiğinde insülin salgısının arttığı gözlenmiş olup 11 β -HSD1 enziminin insülin direnci, obezite ve diğer metabolik bozuklukların gelişmesinde önemli bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır [165].

Glukokortikoid reseptör mRNA seviyeleri en fazla akciğer, dalak, beyin ve karaciğerde bulunmaktadır. Bu genden alternatif splicing sonucu GR α (777 amino asit) ve GR β (742 amino asit) olmak üzere iki izoform meydana gelir [166]. Başlıca izoformu GR α olup, bu izoform ligand-bağlama domaini yüzünden nükleusa girişi baskılanmıştır. Bu baskılayıcı etki sadece ligand bağlandığı zaman nükleusa girişi serbest bırakır. Glukokortikoid reseptör α 'nın hormon bağlanan kısmında transaktivasyon fonksiyonu AF-2 bulunmaktadır [167].

Glukokortikoidlere duyarlı genlerin ifadelenmesi GR α tarafından ayarlanırken, GR β izoformu glukokortikoidlere bağlanmaz ve transkripsiyonel olarak inaktiftir [168, 169]. Glukokortikoid reseptör β esasen nükleusta lokalizedir ve fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte herhangi bir transaktifleştirici aktiviteye sahip değildir. Ayrıca bazı araştırmacılar GR β 'nın önemli bir baskılayıcı etkisinin olmadığını ifade ederlerken [169], diğerleri GR α ile dimerizasyonundan dolayı bir dominant negatif baskılayıcı olarak hareket edebileceğini savunmakta [167, 170] ve bundan dolayı glukokortikoid direnci fenomeninde payı olabileceğini ifade etmektedirler [171]. İnsanlarda üçüncü bir izoform GR γ bulunmaktadır. Bu izoform alternatif splicing sonucu DNA-bağlama domainine eklenen bir amino asitten dolayı GR α 'dan farklıdır [172].

Reseptöre ligand bağlı olmadığı durumlarda glukokortikoid reseptörlerin çoğu sitoplazmada yerleşmiş halde bulunur. Sitoplazmada inaktif halde bulunan glukokortikoid reseptör, şaperon kompleks (ısı-şok proteinleri; hsp40, hsp70, hsp90, p23 ve p60) ile etkileşime girdiğinde ligandına (kortizol) bağlanmak için hazırlanır [173]. Ligand bağlandığı zaman reseptör konformasyonel bir değişikliklerle şaperon kompleksinden ayrılır [174, 175]. Ligandın bağlanmasıyla aktifleşmiş olan

glukokortikoid reseptör nükleusa geçer ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler [176].

Ligand bağlı olmadığı durumda reseptör fosforillenmiş (Ser203) haldedir. Ligand bağlandığı zaman ise hiperfosforillenmiş (Ser203 ve Ser211) olur [177]. Glukokortikoid bağlandıktan sonra aktifleşen glukokortikoid reseptör ya doğrudan ya da bazı proteinlerin (transkripsiyon faktörleri ve koaktivatörler)'in *de novo* sentezi ile hedef genlerin transkripsiyonunu aktifleştirir. Aktifleşmiş GR nükleus içerisinde gen ifadenmesinin seviyesini değiştirmek için yanıt genlerinin düzenleyici bölgeleri ile etkileşebilir. Glukokortikoid reseptörün bağlandığı bu genlerde farklı bağlanma alanları vardır. Glukokortikoid reseptör DNA'ya bağlandıktan sonra transkripsiyonu aktifleştirmek için farklı mekanizmalar kullanabilir. Transkripsiyonun baskılanmasında ise glukokortikoid reseptör negatif glukokortikoid yanıt elementi (nGRE) ve diğer transkripsiyon faktörleri ile işbirliği içinde çalışır, ancak inflamatuvar yanıtların baskılanması nGRE'den bağımsız olarak gerçekleşir. İnflamatuvar yanıtlar için Nükleer faktör kappa B (NF-kB) ve AP-1 gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin hedef genlerin yanıt elementlerine bağlanmaları gerekmektedir [178-180].

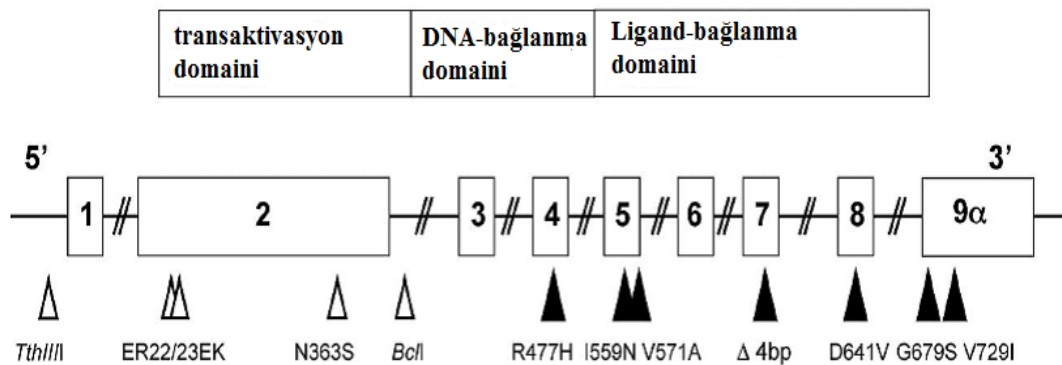
Yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin ifadenmesinin önlenmesinde glukokortikoid reseptörler ile özellikle NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerinin etkileşiminin önemli olduğu gösterilmiştir. Glukokortikoid reseptörler, transkripsiyon faktörleri olarak hareket etmelerinin yanı sıra diğer transkripsiyon faktörlerinin korepressörü veya koaktivatörleri olarak ta hareket edebilirler [181].

Glukokortikoid reseptör, steroid/tiroit hormon nükleer reseptör süper aile üyesi [182], 98 kD'luk sitoplazmik bir proteindir [183]. İnsan *glukokortikoid reseptör geni*, *nükleer reseptör alt aile 3, grup C, üye 1 (NR3C1)*, 5q31-q32 bandında lokalize olup 9 ekzondan [168-184] ve bir kompleks promotor bölgeden oluşmaktadır. Ekzon 1 ve ekzon 2'nin bir kısmında 5'UTR, ekzon 2-9'da kodlayıcı ekzonlar ve ekzon 9'un bir kısmında 3'UTR bulunmaktadır [185-187].

Glukokortikoid reseptör geni transaktivasyonu içeren N-terminal domain, glukokortikoid düzenleyici genlerde DNA'ya bağlanan merkez domain ve hormon ligandına bağlanan C-terminal domain olmak üzere üç yapısal ve fonksiyonel domain kodlar [184].

Glukokortikoid reseptör geninde belirlenmiş mutasyonların, genelleşmiş kortizol direncine neden olduğu bildirilmiştir [188]. *Glukokortikoid reseptör* gen polimorfizmlerinin (Şekil 2.12) değişmiş GC duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve bu polimorfizmlerin çoğunun genin N-terminal transaktivasyon domaininde yerleştiği bildirilmektedir [189].

Glukokortikoid reseptör gen polimorfizmlerinin fizyolojik stres yanıtının modifikasyonu ve major depresif bozukluk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [190]. Ayrıca, duygu-durum bozukluğu ve şizofreni hastalarında hipokampus ve frontal kortekste azalmış GR mRNA seviyeleri gözlemlenmiştir. Spesifik GR knock-out fare modellerinde, merkezi GR sinyalizasyondaki primer defektin değişmiş HPA eksen düzenlenmesi, bipolar ve unipolar duygulanım bozuklukları gibi stres ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir [190, 191].



Şekil 2.12. *Glukokortikoid reseptör* gen polimorfizmleri ve mutasyonları [189]

Glukokortikoid reseptör (NR3C1) geninin N363S polimorfizmi 2. ekzonun 363. kodonunda 1220. baz çiftindeki A (AAT)→G (AGT) tek nükleotid değişiminden (SNP) kaynaklanan asparajin→serin amino asit değişimi şeklinde tespit edilmiştir. Serin alleli taşıyanlar, asparajin alleli taşıyanlar ile kıyaslandığında artmış kortizol hassasiyetine ve vücut kitle indeksine sahiptirler. Diyabetik olmayan kişilerde serin alleli ile kilo artışı [192] ve merkezi obezite arasında bir ilişki mevcuttur. Ayrıca N363S polimorfizminin kilodan bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [193].

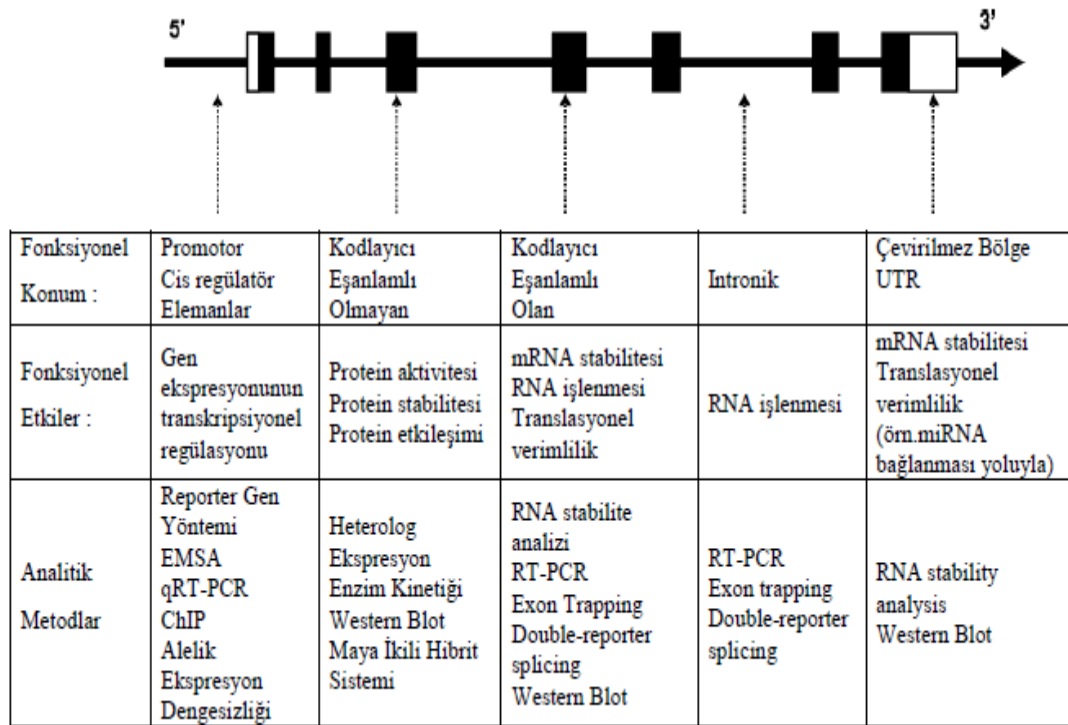
2.5. Polimorfizm

Aynı tür organizmalar genellikle birbirinden farklı fenotip gösterirler. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Mutasyonların fenotipe farklı yansımalarının nedeni çoklu allellerin varlığındandır. Genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı allellere bağlı, genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Çoklu allel içeren bir bölge polimorfiktir [194].

Gen polimorfizimleri genomik deoksirübonükleik asit (DNA)'ın bir popülasyonun normal bireyleri arasında farklılık gösterdiği tek baz çifti değişiklikleridir [195]. Gen polimorfizimleri popülasyonlarda yaygın görülür, etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler. Birçok durumda, hücre metabolizması için önemli olan yolaklarda (DNA tamiri, hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi vb) rol alan genlerin kritik pozisyonlarında yer alırlar. Bazı durumda genin kodladığı proteinin fonksiyonu ya da enzim aktivitesi bu değişikliklerden önemli ölçüde etkilenebilir. Hücre metabolizması için kritik önem taşıyan proteinlerin fonksiyonun bozulması çeşitli hastalıklara yol açmakta veya bazı hastalıklar için riski artırmaktadır [196].

Evrimsel süreçte tüm türlerin farklılaşmasından ve bir türün üyeleri arasındaki farklılıklardan genetik çeşitlilik sorumludur. Genlerde, genetik çeşitliliğe yol açan bu değişikliklerden biri polimorfizmdir. Genomda çoğunluğu tek nükleotid düzeyinde olmak üzere (insanda on milyon kadar) ikili, üçlü nükleotid tekrar sayılarında

değişiklikler ve daha azı kromozom düzeyinde bazı yapısal düzenlemeler şeklinde genetik polimorfizmler vardır. Genetik hastalıklar, DNA'daki bir değişiklik sonucu genin, mRNA ya da protein ürününün niteliğinin ya da niceliğinin (bazen her ikisinin) değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır. İnsan genom proje çalışmalarıyla tüm genomdaki genlerin ve nükleotid dizilerinin belirlenmesinden sonra, genlerin ifade edilme düzeyleri ve ifade edilen gen ürünlerinin yapı ve işlevindeki farklılıklarını belirleme çalışmaları hız kazanmıştır (Şekil 2.13) [197].



Şekil 2.13. Gen polimorfizmleri, küçük ekleme-çıkarmalar (InsDel), değişken sayılı bitişik tekrarların genomdaki konumlarına göre bazı fonksiyonel etkileri [198, 199]

2.6. Mutasyon Analizinde Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler

2.6.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

Polimeraz zincir reaksiyonu, spesifik bir DNA parçasının kopyalarının primerler tarafından yönlendirilerek, enzimatik olarak sentezlenmesi şeklinde tanımlanan *in vitro* bir yöntemdir [200]. 1980’li yılların ortalarında Cetus firması araştırmacılarından Kary Mullis tarafından geliştirilmesinin ardından temel moleküler biyolojik araştırmalarda (klonlama, dizi analizi ve DNA haritalanması gibi) ve birçok hastalığın (orak hücre anemisi, kistik fibrozis, “Kırılgan X” sendromu, AIDS, lösemi vb) DNA temeline dayalı tanısı için de klinik tıpta hızla kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 2.14) [201, 202].

Polimeraz zincir reaksiyonu ile istenilen genlerin ya da DNA dizilerinin, döngülere bağlı replikasyonu hızlandırılmış bir şekilde gerçekleştirilir. Aynen doğal hücre bölünmesinde olduğu gibi, PZR replikasyon sürecini taklit ederek yaklaşık 30 döngü sonra seçilmiş bir DNA dizisinin aşağı yukarı milyar katını kopyalar [202].

Çoğaltma son derece başarılı olabildiğinden, bazen başlangıç kalıbının bir molekül kadar az miktarının bile PZR’da çoğaltılabileceği gösterilmiştir. Bundan dolayı bir veya daha fazla hedef molekül temin eden herhangi bir DNA kaynağı prensipte PZR için kalıp olarak kullanılabilir. Kan, sperm, eski adli örnekler, atasal biyolojik örnekler gibi herhangi bir dokudan veya laboratuvarındaki bakteriyel kolonilerden veya faj plaklarından hazırlanan DNA kalıp işlevi görebilir [203].

Bir çift DNA primerinin her biri yaklaşık 18-30 bç uzunluğa ve benzer G+C içeriğine sahip olması gerekmektedir. Böylece primerler benzer sıcaklıklarda tamamlayıcı sekanslara tutunabilirler. Kısa oligonükleotidler için ($<25\text{bç}$) için bağlanma (annealing) sıcaklığı $T_m = 2(A+T) + 4(G+C)$ formülü kullanılarak hesaplanabilir [203]. Uzun primerler daha yavaş kalıp DNA ile eşleşirler ve bu da PZR etkinliğini düşürür. Pratikte 30 nükleotidden daha uzun primerler çok ender kullanılmaktadır [201].

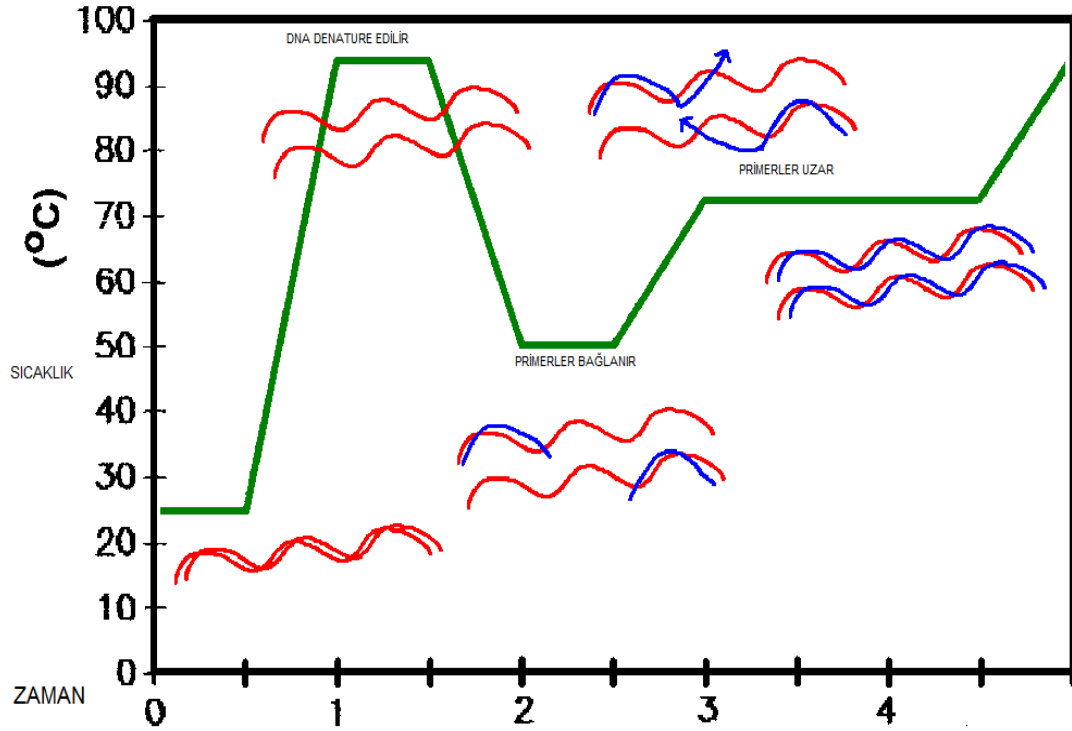
Polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA sentezinde kullanılan enzim, kaplıca sularında yaşayan *Thermus aquaticus* bakterisinden izole edilen yüksek sıcaklıklarda uzun süre kararlı olan Taq DNA polimeraz'dır. Bu enzim sayesinde *in vitro* DNA çoğaltılmasında otomasyona geçilmiş ve ardışık sentez reaksiyonlarında kısa sürede yüksek miktarlarda elde edilmesi mümkün olmuştur [201].

Polimeraz zincir reaksiyonu, tek iplikli DNA'yı kalıp alan ve deoksiribonükleotidleri substrat olarak kullanan DNA polimeraz enzimi ile gerçekleştirilir. DNA polimeraz, bütün diğer polimerazlar gibi, 5'→3' yönünde sentez yapar ve senteze başlaması için mutlaka serbest 3'-OH grubuna gereksinim duyar. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan oligonükleotidler (primerler) enzimin senteze başlaması için serbest 3'-OH grubunu sağlar. Özetle, kalıp DNA, DNA polimeraz, deoksiribonükleotidler ve oligonükleotidlerin bulunduğu bir karışım, uygun koşullar sağlandığında primerler kalıp DNA üzerinde kendilerine komplementer olan bölgelerle eşlenerek enzimin senteze başlaması için başlatıcı görev yaparlar. Daha sonra DNA polimeraz, primerlerin ucuna serbest deoksiribonükleotidleri ekleyerek komplementer DNA ipliğini sentezler. Bu karışım, enzimin verimli çalışması amacıyla en uygun koşulları sağlamak için tampon bir çözelti de genellikle 20-100 µl hacimde hazırlanır [201].

Verimli bir PZR için (1) denatürasyon, (2) primerlerin bağlanması, (3) primerlerin uzaması, (4) döngü sayısı, (5) PZR cihazının sıcaklık iniş ve çıkışları çok önemlidir [204]. PZR reaksiyonunun hazırlanmasından sonra, DNA sentez işlemine geçilir. PZR ile çift zincirli kalıp DNA'nın denatüre edilmesi, primerlerin kalıp DNA üzerinde kendilerine komplementer olan dizilerle eşleşmesi ve primerlerin uzatılarak yeni DNA ipliğinin sentezlenmesi işlemlerinden oluşur. Her döngünün sonunda DNA iki katına çıkar. Bir PZR reaksiyonu genellikle 30-35 döngüden oluşur [201].

Başlangıç denatürasyonu için genomik DNA gibi kompleks kalıpların denatüre olmasını sağlamak üzere yüksek sıcaklıklar (95-100 °C) kullanılır. Ancak PZR sırasında genellikle en etkin sıcaklığın 92-95 °C olduğu saptanmıştır. Denatürasyonu ardışık primerlerin bağlanması aşamasındaki bağlanma sıcaklığı (T_m) oranının saptanması PZR reaksiyonunun gerçekleşebilmesi açısından oldukça büyük öneme

sahiptir. Primerlerin uzaması aşamasında ise genellikle DNA polimeraz'ların polimerizasyon aktivitesi için en uygun sıcaklık derecesi olan 72 °C kullanılır. Uzama aşaması için çoğu zaman iki dakika yeterli olmakla birlikte daha uzun ampliconlar çoğaltılıyorsa süre arttırılabilir [205].



Şekil 2.14. Polimeraz zincir reaksiyonu sıcaklık değişimleri [206]

2.6.2. Restriksiyon fragmentleri uzunluk polimorfizmi (RFLP)

Nükleik asit seviyesinde yapılacak incelemeler için restriksiyon fragmentleri uzunluk polimorfizmi (RFLP) tekniği DNA dizisinde olan değişiklikleri dolaylı olarak belirleyen bir metottur. Restriksiyon enzimleri (RE), kısa DNA dizilerini özgül olarak tanıyan ve bu dizilimlere yakın bölgelerden veya bu dizilimler içindeki özgül bölgelerden DNA'yı kesen yapılardır. Bakterilerden elde edilen bu enzimler ile DNA'nın kesime uğradıktan sonra agaroz jel elektroforezi ile DNA bantlarının yeri ve sayısı kıyaslanarak elde edilen çeşitliliğe RFLP adı verilmektedir. Kesim sonrasında küt veya yapışkan uçlu DNA fragmentleri oluşmaktadır [207].

2.6.3. Agaroz jel elektroforezi

Elektroforez farklı büyüklükte, yükte ya da konformasyonda olan makromolekülleri, özellikle protein ve nükleik asitleri ayırmak, saflaştırmak ve molekül ağırlıklarını saptamak amacıyla biyokimya ve moleküler biyolojide yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [201]. Elektroforezde yüklü moleküllerin bir elektriksel alan uygulandığında sıvı içeren bir ortamda hareket hızları karşılaştırılır. Eksi yüklü moleküller (anyonlar) artı yüklü elektroda (anoda), artı yüklü moleküller (katyonlar) eksi yüklü elektroda (katoda) hareket ederler. Agarozun konsantrasyonu değiştirilerek por çapı ayarlanabilir. Bu nedenle küçük DNA fragmentleri için yüksek, büyük DNA fragmentleri için düşük agaroz konsantrasyonu kullanılarak DNA'nın jelde en uygun yürümesi sağlanabilir [208].

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan elektroforez yöntemi, agaroz jel elektroforezidir. 200-50 000 baz çifti boyutları arasındaki DNA ve RNA moleküllerini tanımlamakta kullanılan standart yöntem destek ortamı olarak agarozun kullanıldığı elektroforezdir. Jel, elektroforez tamponuna konmuş agarozun yüksek sıcaklıkta çözündürülmesi ve yaklaşık 50 °C kadar soğutulması ile jel tepsilerine dökülür. Ayrımı yapılacak örnek taraklarla oluşturulmuş kuyucuklara konur ve ayırım tamamlanıncaya kadar voltaj uygulanır. DNA örnekleri jel içinde göç eder [200, 202].

DNA'nın jelde görünür hale gelebilmesi etidyum bromür (EtBr)'ün DNA bağları arasına bağlanarak 300 veya 360 nanometre (nm)'de ışığı emmesi sonucu fluoresan etki göstermesi ile olur. Bu etki DNA konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilir [200].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. İncelenen kan örneklerinin toplanması

Tip 2 diyabet tanısı bulunan hastalarda ve diyabet tanısı bulunmayan sağlıklı kontrollerde *Kalpain 10 (CAPN10)* geni intron 6 bölgesinde SNP-19 (rs3842570) ve intron 3 bölgesinde SNP-44 (rs2975760) polimorfizmleri ile *glukokortikoid reseptör (nükleer reseptör alt aile 3, grup C, üye 1 (NR3C1))* geni N363S (rs6195) polimorfizminin taranması amacıyla çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait kan örnekleri T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvurarak ayaktan veya yatarak tedavi olan 125 Tip 2 diyabet hastası ve 112 diyabet hastası olmayan sağlıklı olmak üzere toplam 237 bireyden alınmıştır (EK-2-EK-3).

Çalışmanın amacı ve içeriği gönüllülere açık bir dille anlatılarak T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış genetik materyal üzerinde yapılacak çalışmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu aracılığıyla izinleri alınmıştır (EK-1). Alınan serum/plazma örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler olan açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit (TG) ve hemoglobin-A_{1C} (HbA_{1C}) ölçümleri yapılmıştır. Tüm T2DM hastalarında ve sağlıklı kontrollerde yaş ve cinsiyet kayıt edilmiş, boy ve kiloları ölçülerek vücut-kitle indeksleri (VKİ, kg/m²)= Kilo (kg)/[Boy uzunluğu (m)]² formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Diyabetli hastalarda diyabet süresi ve kullandıkları tedaviler kayıt edilmiştir.

DNA eldesinde kullanılmak üzere tüm bireylerden 9 ml periferik kan, etik kurulun belirlediği ve onayladığı protokole uygun olarak alınmış olup bu tez kapsamında yapılan tüm deneysel çalışmalar Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji

Bölümü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Tampon ve çözeltiler

Kan örneklerinden DNA izolasyonu için kullanılan tampon ve çözeltiler:

Eritrosit parçalama tamponu (RBC lizis tamponu): 150 mM NH_4Cl , 10 mM NaHCO_3 ve 0,5 M EDTA (pH: 8,0).

Lökosit parçalama tamponu (STE; Sodyum klorid-Tris-EDTA): 10 mM Tris-HCl (pH: 7,4), 400 mM NaCl ve 0,1 M EDTA (pH: 8,0).

Fenol: kloroform: izoamilalkol (25:24:1) çözeltisi: 25 ml fenol, 24 ml kloroform ve 1 ml izoamilalkol karıştırılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti bir gece $+4^\circ\text{C}$ 'de bekletildikten sonra kullanılmıştır.

Proteinaz K (20 $\mu\text{g/ml}$): 0,2 mg proteinaz K, 10 ml TE tamponu.

TE çözeltisi: 10 mM Tris (pH: 8,0), 1 mM EDTA (pH: 8,0).

%10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS): 10 gr SDS, 100 ml distile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

2M Sodyum Asetat (CH_3COONa): 1,64 gr sodyum asetat, 100 ml distile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

%70'lik etil alkol: 70 ml %100'lük etil alkol, 30 ml distile su.

%95'lik etil alkol: 95 ml %100'lük etil alkol, 5 ml distile su.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu için kullanılan tampon ve çözeltiler:

Taq polimeraz tamponu 10x: GoTaq Flexi (Promega, Madison, ABD).

Magnezyum klorür ($MgCl_2$): 25 mM (Promega Madison, ABD) kullanılmıştır.

Nükleotid Karışımı: 10 mM dNTP (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) (Promega Madison, ABD).

Taq polimeraz: 5 u/ µl (Promega Madison, ABD) kullanılmıştır.

Primerler: *Kalpain 10* geni SNP-19 (rs3842570) ve SNP-44(rs2975760) polimorfizmleri ile *NR3C1* geni N363S (rs6195) (Metabion, Martinsried, Almanya) polimorfizminin taranması amacıyla kullanılan primerler Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Agaroz jel elektroforezi için kullanılan çözeltiler:

Tris-Asetik Asit-EDTA (TAE) tamponu (X50) (pH: 8,0): 242 g Tris, 57,1 ml glasiyal asetik asit, 0,5 M 100 ml EDTA (pH 8,0) distile su içerisinde çözülerek hacim 1 000 ml’ye tamamlanmıştır.

Agaroz: %0,8 ve %2’lik (w/v) agaroz TAE tamponunda çözülerek hazırlanmıştır.

Yükleme tamponu: 40 gr süktroz, 0,025 gr bromofenol mavisi, 0,25 gr ksilen siyanol 100 ml distile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

Etidyum bromür: 10 mg/ml derişimde hazırlanmış ve koyu renkli şişelerde muhafaza edilmiştir.

Moleküler ağırlık belirteci (Marker): 100 baz çiftlik (Fermentas, ABD)

Çizelge 3.1. *Kalpain 10* geni SNP-19 (rs3842570) ve SNP-44 (rs2975760) polimorfizmleri ile *NR3C1* geni N363S (rs6195) polimorfizminin belirlenmesinde kullanılmış olan primerler ve çoğaltılmış gen bölgelerinin büyüklükleri

<i>CAPN10</i>		
SNP	PZR Çoğaltımı (Amplifikasyon)	PZR Ürün Büyüklüğü
19	İleri 5'-GTTTGGTTCTCTTCAGCGTGCAG-3' Geri 5'-CATGAACCCTGCAGGGTCTAAG-3'	178 ve 146 bç
44	İleri 5'-GCAGGGCGCTCACGCTTGCCG-3' Geri 5'-GCATGGCCCCCTCTCTGATTC-3'	166 bç
<i>NR3C1</i>		
N363S	İleri 5'-AGTACCTCTGGAGGACAGAT-3' Geri 5'-GTCCATTCTTAAGAAACAGG-3'	249 bç

Restriksiyon enzim kesimi için gerekli enzimler:

BstU1 (Bsh1236I) Restriksiyon Enzimi: Fermantas marka restriksiyon enzimi, tamponu ve steril distile su

Tas I (Tsp5091) Restriksiyon Enzimi: Fermantas marka restriksiyon enzimi, tamponu ve steril distile su

3.1.3. Sterilizasyon

Steril kullanılması gereken tüm tampon ve çözeltiler 121 °C'de 20 dakika otoklavda sterilizasyona tabii tutulmuştur.

3.1.4. Spektrofotometre

İzole edilen DNA örneklerinin spektrofotometre kullanılarak A260 nm. dalga boyunda optik yoğunluğu (OD) ölçülmüş ve aşağıda verilen formül kullanılarak dilüsyon faktörü belirlenmiştir.

Çift zincirli DNA konsantrasyonu (µg/ml)= OD₂₆₀ x 100 x 50 µg/ml

3.2. Metot

3.2.1. Periferik kandan DNA izolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan T2DM hastaları ve diyabet tanısı almamış sağlıklı kontrollerden 1ml 0,5 M EDTA'lı tüp içerisine 9 ml kan örneği alınmış ve iyice karıştırılmıştır. Alınan kan örneği 50 ml'lik falkon tüp içerisine aktarılmış ve 25 ml RBC lizis çözeltisi ile çalkalanarak renk iyice koyulaşınca kadar 20 dakika buz içerisinde bekletilmiştir. Soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 4 000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant dökülmüş ve pellet üzerine tekrar 25 ml RBC lizis çözeltisi eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1 000 µl RBC lizis çözeltisi eklenmiştir. Bu karışımın 800 µl'si ependorf tüpe alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 µl'lik karışım ependorf tüpe alınmış, üzerine 20 µg/ml olacak şekilde *proteinaz K*, son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10'luk SDS ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde STE eklenerek bir gece 56 °C'de sıcak su banyosunda bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında fenol: kloroform: izoamilalkol eklenerek 10 dakika elde iyice çalkalanmıştır. Çalkalama işlemini takiben 20 dakika buz içerisinde bekletilmiş ve +4 °C 4 000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınmış ve üzerine toplam hacmin 1/10'u kadar 2M sodyum asetat ve toplam hacmin 2 katı kadar %95'lik etanol eklenmiştir. Tüp nazikçe çevrilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C'de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4 °C 4 000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant dökülerek tüpe 500 µl %70'lik etanol eklenmiş ve +4 °C 4 000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda süpernatant dökülmüş ve tüp içerisinde alkol kokusu kalmayana kadar kurutulmaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine TE çözeltisi eklenip 37 °C'de bir gece bekletilerek DNA'nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C'de saklanmıştır.

3.2.2. DNA saflık ve miktar tayini

Nükleotidlerin heterosiklik halkaları 260 nm dalga boyundaki ışığı maksimum düzeyde absorbe etmektedir. Bu dalga boyundaki absorpsiyon nükleik asitlerin miktarını göstermektedir. DNA'nın miktar ve saflığını belirlemek amacıyla her bir örnek spektrofotometrede 260 nm (DNA için) ve 280 nm (protein için) dalga boylarında ölçülerek belirlenmiştir. Optik yoğunluk çift iplikli DNA için 50 µg/ml'ye karşılık gelmektedir. İzole edilen DNA çift iplikli oldukları için, miktarının belirlenmesinde 260 nm'deki absorpsiyon değeri 50 ile çarpılmıştır.

$$\text{DNA}(\mu\text{g/ml}) = 260 \text{ nm'deki OD} \times \text{seyreltme oranı} \times \text{katsayı}$$

260 nm OD ölçümünün 280 nm OD ölçümüne oranı DNA'da protein ya da RNA kontaminasyonu olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. Sağlıklı bir PZR analizi için OD₂₆₀/OD₂₈₀ oranı 1,8 ile 2,0 arasında olmalıdır. Optik yoğunluğun 2,0'nin üzerinde olması RNA kontaminasyonunu, 1,8'in altında olması da protein kontaminasyonunu göstermektedir. İzole edilen DNA'ların spektrofotometrede konsantrasyonlarını ölçmek üzere 2 µl DNA solüsyonu 1 698 µl suya ilave edilerek 1/850 oranında seyreltilmiş ve DNA'ların absorbans değerleri 260 ve 280 nm dalga boylarında okunmuştur. Elde edilen değerlerin OD₂₆₀/OD₂₈₀ oranının 1,8 ile 2,0 arasında olmasına dikkat edilmiştir.

3.2.3. Polimeraz zincir reaksiyonu

Periferik kandan izole edilmiş genomik DNA'larda *CAPN10* geni intron 6 bölgesinde SNP-19 ve intron 3 bölgesinde SNP-44 polimorfizmleri ile *NR3C1* geni ekzon 2 bölgesinde N363S polimorfizminin analizleri genel primerleri (Bkz. Çizelge 3.1) kullanılarak PZR yöntemi ile belirlenmiştir.

Kalpain 10 geni SNP-19 ve SNP-44 PZR işlemi için; 5 µl Taq tamponu, 4 µl MgCl₂, 1 µl dNTP, 0,5 µl primer, 5 µl kalıp DNA ve 0,2 µl Taq DNA polimeraz enzimi ilave

edilmiş ve reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlanarak PZR karışımı elde edilmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. *Kalpain 10* geni SNP-19 ve SNP-44 polimorfizmleri PZR reaksiyon karışımı

PZR Bileşeni	Hacim (µl)	Konsantrasyon
Tampon	5,0 µl	10x
dNTP	1,0 µl	200 µmol
MgCl ₂	4,0 µl	25 mM
İleri primer	0,5 µl	10 µmol
Geri primer	0,5 µl	10 µmol
<i>Taq DNA polimeraz</i>	0,2 µl	5 U/ µL
Genomik DNA	5,0 µl	10-50 ng/ml
Distile Su	33,8 µl	
Toplam	50,0 µl	

Hazırlanan PZR karışımı, PZR cihazına (Biometra) yerleştirilmiş ve *CAPN10* geni SNP-19 ve SNP-44 polimorfizmleri için aşağıda verilen program kullanılmıştır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. *Kalpain 10* geni SNP-19 ve SNP-44 polimorfizmleri PZR programı

Tepkime Döngüsü (30 Döngü)					
Başlangıç	Denatürasyon	Hibridizasyon	Sentez (Uzama)	Son	Sentez
Denatürasyonu	Aşaması	Aşaması	Aşaması	Aşaması	
94°C 5 dakika	94 °C 30 saniye	64 °C 60 saniye	72 °C 1 dakika	72 °C 5 dakika	

Periferik kandan izole edilmiş genomik DNA'larda *CAPN10* geni SNP-19, SNP-44 polimorfizmleri ile *NR3C1* geni N363S polimorfizmi analizleri genel primerleri (Bkz. Çizelge 3.1) kullanılarak PZR yöntemi ile belirlenmiştir.

Glukokortikoid reseptör geni N363S PZR işlemi için; 5 µl Taq tamponu, 6 µl MgCl₂, 1 µl dNTP, 0,6 µl primer, 5 µl kalıp DNA ve 0,2 µl Taq enzimi ilave edilmiş ve reaksiyon hacmi distile su ile 50 µl'ye tamamlanarak PZR karışımı elde edilmiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi PZR karışımı

PZR Bileşeni	Hacim (µl)	Konsantrasyon
Tampon	5,0 µl	10x
dNTP	1,0 µl	200 µmol
MgCl ₂	6,0 µl	25 mM
İleri primer	0,6 µl	10 µmol
Geri primer	0,6 µl	10 µmol
<i>Taq DNA polimeraz</i>	0,2 µl	5 U/ µL
Genomik DNA	5,0 µl	10-50 ng/ml
Distile Su	27,6 µl	
Toplam	50,0 µl	

Hazırlanan PZR karışımı, PZR cihazına (Biometra) yerleştirilmiş ve *NR3C1* genine ait N363S polimorfizmi için aşağıda verilen program kullanılmıştır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi PZR programı

Tepkime Döngüsü (35 Döngü)					
Başlangıç	Denatürasyon	Hibridizasyon	Sentez (Uzama)	Son	Sentez
Denatürasyonu	Aşaması	Aşaması	Aşaması	Aşaması	
96 °C 5 dakika	95 °C 30 saniye	54 °C 30 saniye	72 °C 30 saniye	72 °C 7 dakika	

3.2.4. Agaroz jel elektroforezi

Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütülmüştür. %2'lik agaroz jel hazırlamak için 0,9 gr agaroz, 60 ml TAE tamponuna karıştırılmıştır. Kap, mikrodalga fırın içinde agaroz partikülleri tamamen homojen hale gelene kadar kaynatılmış ve oda sıcaklığında biraz bekletildikten sonra son hacmi 0,5 µg/ml olacak şekilde etidyum bromür ilave edilmiştir. DNA yükleme kuyucukları oluşturmak için elektroforez jel dökme tabağına tarak yerleştirilmiştir. Erimiş agaroz 55 °C'ye kadar soğutulduktan sonra tarak yerleştirilmiş jel tabağına dökülmüştür. Polimerizasyon için oda sıcaklığında yaklaşık 45 dakika beklenmiştir. Jelin polimerizasyonundan sonra jel tabağı elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Elektroforez tankı TAE 1X tamponu ile jelin üstü kapanacak şekilde doldurulmuştur. Jelde oluşturulan ilk kuyucuğa 3 µl moleküler ağırlık belirteci olan DNA marker,

diğer kuyucuklara ise 10 µl PZR ürünü 3-5 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yüklenmiştir. Yüklenen örnekler 70 V'ta 25-30 dakika yürütülmüştür. Yürütme işleminin sonunda *CAPN10* ve *NR3C1* geni PZR ürünlerinin görüntülenmesi DNA görüntüleme cihazında (Biometra BioDoc Analyze, Goettingen, Germany), UV ışık altında yapılmıştır. Jellerin fotoğrafları dijital olarak bilgisayar ortamında çekilmiştir.

3.2.5. Restriksiyon fragmentleri uzunluk polimorfizmi

Elde edilen PZR ürünleri restriksiyon enzimleri ile kesilmiştir. Bu kesimlerle ilgili bilgiler Çizelge 3.6'da verilmiştir.

Çizelge 3.6. *Kalpain 10* geni SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri PZR ürünlerinin kesimleri için kullanılmış olan restriksiyon enzimleri

Gen	Polimorfizm	Restriksiyon Enzimi	Enzim Çalışma Sıcaklığı (°C)	Enzimin Tanıma Bölgesi	Enzim Kesiminden Elde Edilen Parçaların Büyüklüğü (bç)
<i>CAPN10</i>	SNP-44	<i>BstU1</i> (<i>Bsh1236I</i>)	37	5'-CG↓CG-3'	TT genotip: 166 bç CC genotip: 145+21 bç TC genotip: 166+145+21 bç
<i>NR3C1</i>	N363S	<i>TspI</i> (Tsp5091)	37	5'-↓AATT-3'	AAT genotip: 135+95+19 bç AGT genotip: 154+95 bç

Kalpain 10 geni intron 3 bölgesinde yer alan SNP-44 polimorfizmi PZR ürünlerinin *BstU1* (*Bsh1236I*) restriksiyon enzimi ile kesimi

BstU1 (*Bsh1236I*), *Bacillus sphaericus* RFL1236 türünden elde edilen bir restriksiyon enzimidir. *BstU1* (*Bsh1236I*) restriksiyon enzimi çift zincirli DNA'yı 5'-CG↓CG-3' tanıma bölgesinden tanıyarak kesim yapar. PZR tepkimesi sonrası, *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi 166 bç'lik PZR ürünleri *BstU1* (*Bsh1236I*) restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Bu bölgede timin (T) içeren allel *BstU1* (*Bsh1236I*) enzimi için kesim noktası içermemektedir. Sitozin (C) içeren allel ise ilgili enzim için kesim noktası taşımaktadır. Enzim kesimi sonucu, TT genotipli bireylerde 166 bç'lik tek bant, CC genotipli bireylerde 145 ve 21 bç'lik iki bant, heterozigot (TC) bireylerde ise 166, 145 ve 21 bç olmak üzere üç bant oluşmaktadır. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi PZR ürünleri; 10 µl (0,2 µg DNA) PZR ürünü, 2 µl

restriksiyon enzimine uygun hızlı kesim 10X tampon ve 1 µl 10U *BstU1* (*Bsh1236I*) hızlı kesim restriksiyon enzimi ilave edilmiş ve reaksiyon hacmi distile su ile 30 µl'ye tamamlanarak RFLP enzim karışımı elde edilmiştir (Çizelge 3.7). Hazırlanan enzim karışımı 37 °C'de 16 saat kesim için kuru ısıtıcı blokta inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kesim sonuçları %3'lük agaroz jelde 100 bç'lik moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 40 dakika 70 volt sabit akımda yürütülmüş ve dijital görüntüleme sistemi ile değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.7. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi PZR ürünlerinin kesimleri için kullanılmış olan koşullar

Bileşen	Mikrolitre (µl)	Ana Konsantrasyon
PZR ürünü	10	0,2 µg DNA
<i>BstU1</i> (<i>Bsh1236I</i>) hızlı kesim RE	1	10U/µl
<i>BstU1</i> (<i>Bsh1236I</i>) hızlı kesim RE tamponu	2	10X
Su	17	
Toplam Hacim	30	

Glukokortikoid reseptör geni ekzon 2 bölgesinde yer alan N363S polimorfizmi PZR ürünlerinin *TasI* (*Tsp5091*) restriksiyon enzimi ile kesimi

TasI (*Tsp5091*), *Thermus aquaticus* Vn4-211 türünden elde edilen bir restriksiyon enzimidir. Çift zincirli DNA'yı 5'-↓AATT-3' dizisinden tanıyarak kesim yapar. PZR tepkimesi sonrası, *NR3C1* geni N363S polimorfizmi 249 bç'lik PZR ürünleri *TasI* (*Tsp5091*) restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Enzim kesimi sonucu AAT (Asn) genotipli yabanıl tip homozigot Asn363Asn bireylerde 135, 95 ve 19 bç'lik üç bant, AGT (Ser) genotipli heterozigot polimorfik allel taşıyan bireylerde 154 ve 19 bç'lik iki bant oluşmaktadır. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi PZR ürünleri; 8,7 µl (0,2 µg DNA) PZR ürünü, 1 µl restriksiyon enzimine uygun hızlı kesim 10X tampon ve 0,3 µl 10U *TasI* (*Tsp5091*) hızlı kesim restriksiyon enzimi ilave edilerek toplam 10 µl RFLP enzim karışımı elde edilmiştir (Çizelge 3.8). Hazırlanan enzim karışımı 37 °C'de 16 saat kesim için kuru ısıtıcı blokta inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kesim sonuçları, %2,5'luk agaroz jelde 100 bç'lik

moleküler ağırlık belirteci eşliğinde 40 dakika 70 volt sabit akımda yürütülmüş ve dijital görüntüleme sistemi ile değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.8. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi PZR ürünlerinin kesimleri için kullanılmış olan koşullar

Bileşen	Mikrolitre (µl)	Ana Konsantrasyon
PZR ürünü	8,7	0,2 µg DNA
<i>TasI</i> (<i>Tsp5091</i>) hızlı kesim RE	0,3	10U/µl
<i>TasI</i> (<i>Tsp5091</i>) hızlı kesim RE tamponu	1	10X
Toplam Hacim	10	

3.2.6. İstatistiksel analiz

Veri analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlenmiştir. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare (χ^2) veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Referans genotiplere göre riskli olabileceği düşünülen genotiplerin hastalık üzerindeki etkileri incelenirken her bir genotipe ilişkin olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. Kontrol grubu içerisinde her üç bölgedeki genotiplerin dağılımına ilişkin Hardy-Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığı da kontrol edilmiştir. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. *Kalpain 10* geni SNP-19 (rs3842570, InsDel-19) polimorfizmi T2DM hastaları ve sağlıklı kontrollerin klinik bulguları

Bu tez çalışması kapsamında 2q37.3 kromozom bandında lokalize *CAPN10* geni intron 6 bölgesinde yer alan SNP-19 polimorfizmini belirlemek amacıyla 69 kadın ve 46 erkek olmak üzere toplam 115 T2DM hastası ile 57 kadın ve 43 erkek olmak üzere toplam 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 215 birey PZR-RFLP yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında incelenen 69 kadın T2DM hastasından 4 kadın hastada (%5,80) retinopati, 31 kadın hastada (%44,93) nefropati, 8 kadın hastada (%11,60) nöropati ve 6 kadın hastada (%8,70) T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar, 46 erkek T2DM hastasından ise 5 erkek hastada (%10,87) retinopati, 21 erkek hastada (%45,65) nefropati, 5 erkek hastada (%10,87) nöropati ve 7 erkek hastada (%15,22) T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar mevcut olup çalışmamızın evrenini oluşturan 115 T2DM hastasından toplam 9 hastada (%7,83) retinopati, 52 hastada (%45,22) nefropati, 13 hastada (%11,30) nöropati ve 13 hastada (%11,30) da T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar mevcuttur.

Kalpain 10 geni SNP-19 polimorfizmi T2DM grubumuz içerisinde en sık rastlanan komplikasyon nefropati (%45,22) olup bunu nöropati (%11,30) ve Tip 2 diyabete bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar (%11,30) ile retinopatinin (%7,83) takip ettiği görülmüştür (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi T2DM hastalarında ve kontrol grubunda kadın-erkek dağılımları

		Kadın	Erkek	Toplam
T2DM hasta		69	46	115
	Retinopati	4 (%5,80)	5 (%10,87)	9 (%7,83)
	Nefropati	31 (%44,93)	21 (%45,65)	52 (%45,22)
	Nöropati	8 (%11,60)	5 (%10,87)	13 (%11,30)
	Diğer Komplikasyonlar	6 (%8,70)	7 (%15,22)	13 (%11,30)
Kontrol		57	43	100

Alınan serum/plazma örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler olan açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit (TG) ve hemoglobin-A_{1C} (HbA_{1C}) ölçümleri yapılmıştır.

Tüm T2DM hastalarında ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde yaş ve cinsiyet kayıt edilmiş, boy ve kiloları ölçülerek vücut-kitle indeksleri (VKİ, kg/m²) [VKİ=Kilo (kg)/[Boy uzunluğu (m)]² formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Tip 2 diyabetli hastalarda diyabet süresi, kullandıkları tedaviler ve Tip 2 diyabete bağlı olarak gelişen nefropati, retinopati, nöropati ve diğer komplikasyonların mevcudiyeti kayıt edilmiştir.

Tip 2 diyabet kadın ve erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi T2DM kadın ve erkek hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Kadın ve Erkek Hastalar ($n_{K+E}=115$)
Yaş (yıl)	55,56 $\pm$ 11,47
Boy (cm)	163,99 $\pm$ 7,27
Kilo (kg)	76,01 $\pm$ 8,53
VKİ (kg/m ²)	28,19 $\pm$ 3,15
T2DM Süresi (ay)	111,19 $\pm$ 68,45
HbA _{1c} (%)	8,07 $\pm$ 8,47
AKŞ (mg/dl)	150,05 $\pm$ 57,29
TKŞ (mg/dl)	181,68 $\pm$ 72,21
TK (mg/dl)	189,93 $\pm$ 41,71
HDL (mg/dl)	41,33 $\pm$ 9,58
LDL (mg/dl)	115,97 $\pm$ 42,92
TG (mg/dl)	183,51 $\pm$ 150,99

Tip 2 diyabet kadın hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi T2DM kadın hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Kadın Hastalar ($n_K=69$)
Yaş (yıl)	54,33 $\pm$ 11,32
Boy (cm)	159,84 $\pm$ 4,83
Kilo (kg)	74,15 $\pm$ 8,43
VKİ (kg/m ²)	29,01 $\pm$ 3,58
T2DM Süresi (ay)	104,56 $\pm$ 62,99
HbA _{1c} (%)	7,02 $\pm$ 1,55
AKŞ (mg/dl)	139,21 $\pm$ 49,31
TKŞ (mg/dl)	172,13 $\pm$ 67,47
TK (mg/dl)	194,13 $\pm$ 40,92
HDL (mg/dl)	44,08 $\pm$ 9,63
LDL (mg/dl)	115,81 $\pm$ 33,54
TG (mg/dl)	168,13 $\pm$ 71,30

Tip 2 diyabet erkek hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi T2DM erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Erkek Hastalar ($n_E=46$)
Yaş (yıl)	57,41 $\pm$ 11,56
Boy (cm)	170,21 $\pm$ 5,73
Kilo (kg)	78,80 $\pm$ 7,97
VKİ (kg/m ²)	26,99 $\pm$ 2,73
T2DM Süresi (ay)	121,13 $\pm$ 75,54
HbA _{1C} (%)	7,73 $\pm$ 2,13
AKŞ (mg/dl)	166,30 $\pm$ 64,73
TKŞ (mg/dl)	196,02 $\pm$ 77,33
TK (mg/dl)	183,63 $\pm$ 42,52
HDL (mg/dl)	37,19 $\pm$ 7,94
LDL (mg/dl)	116,21 $\pm$ 54,48
TG (mg/dl)	206,58 $\pm$ 221,74

Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi kadın ve erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Kadın ve Erkek ($n_{K+E}=100$)
Yaş (yıl)	38,29 $\pm$ 18,50

Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulguların ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi kadın kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Kadın ($n_K=57$)
Yaş (yıl)	37,91 $\pm$ 18,93

Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkeklere ait klinik ve laboratuvar bulguların ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Erkek (n _E =43)
Yaş (yıl)	38,79 $\pm$ 18,13

4.1.2. *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi T2DM hastaları ve sağlıklı kontrollerin klinik bulguları

Bu tez çalışması kapsamında 2q37.3 kromozom bandında lokalize *CAPN10* geni intron 3 bölgesinde yer alan SNP-44 polimorfizmini belirlemek amacıyla 62 kadın ve 43 erkek olmak üzere toplam 105 T2DM hastası ile 54 kadın ve 46 erkek olmak üzere toplam 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 205 birey PZR-RFLP yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında incelenen 62 kadın T2DM hastasından 5 kadın hastada (%8,06) retinopati, 28 kadın hastada (%45,16) nefropati, 8 kadın hastada (%12,90) nöropati ve 6 kadın hastada (%9,68) T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar, 43 erkek T2DM hastasından ise 6 erkek hastada (%13,95) retinopati, 18 erkek hastada (%41,86) nefropati, 6 erkek hastada (%13,95) nöropati ve 6 erkek hastada (%13,95) T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar mevcut olup çalışmamızın evrenini oluşturan 105 T2DM hastasından toplam 11 hastada (%10,48) retinopati, 46 hastada (%43,81) nefropati, 14 hastada (%13,33) nöropati ve 12 hastada (%11,43) da T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar mevcuttur.

Kalpain 10 geni SNP-44 T2DM grubumuz içerisinde en sık rastlanan komplikasyon nefropati (%43,81) olup bunu nöropati (%13,33), Tip 2 diyabete bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar (%11,43) ve retinopatinin (%10,48) takip ettiği görülmüştür (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi T2DM hastalarında ve kontrol grubunda kadın-erkek dağılımları

		Kadın	Erkek	Toplam
T2DM hasta		62	43	105
	Retinopati	5 (%8,06)	6 (%13,95)	11 (%10,48)
	Nefropati	28 (%45,16)	18 (%41,86)	46 (%43,81)
	Nöropati	8 (%12,90)	6 (%13,95)	14 (%13,33)
	Diğer Komplikasyonlar	6 (%9,68)	6 (%13,95)	12 (%11,43)
Kontrol		54	46	100

Alınan serum/plazma örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler olan AKŞ, TKŞ, TK, HDL, LDL, TG ve HbA_{1c} ölçümleri yapılmıştır. Tüm T2DM hastalarında ve sağlıklı kontrollerde yaş ve cinsiyet kayıt edilmiş, boy ve kiloları ölçülerek vücut-kitle indeksleri (VKİ, kg/m²) [$VKİ = \text{Kilo (kg)} / [\text{Boy uzunluğu (m)}]^2$] formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabet süresi, kullandıkları tedaviler ve Tip 2 diyabete bağlı olarak gelişen nefropati, retinopati, nöropati ve diğer komplikasyonların mevcudiyeti kayıt edilmiştir.

Tip 2 diyabet kadın ve erkek hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi T2DM kadın ve erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama ± Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Kadın ve Erkek Hastalar (n _{K+E} =105)
Yaş (yıl)	56,13±11,58
Boy (cm)	164,51±8,63
Kilo (kg)	76,11±8,63
VKİ (kg/m ²)	28,18±3,46
T2DM Süresi (ay)	108,71±65,48
HbA _{1c} (%)	7,36±1,80
AKŞ (mg/dl)	150,50±55,62
TKŞ (mg/dl)	178,61±71,69
TK (mg/dl)	191,11±41,13
HDL (mg/dl)	41,57±9,65
LDL (mg/dl)	112,89±31,34
TG (mg/dl)	183,97±141,98

Tip 2 diyabet kadın hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi T2DM kadın hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Kadın Hastalar ($n_K=62$)
Yaş (yıl)	54,93 $\pm$ 11,35
Boy (cm)	160,35 $\pm$ 4,74
Kilo (kg)	74,54 $\pm$ 8,62
VKİ (kg/m ²)	29,01 $\pm$ 3,63
T2DM Süresi (ay)	104,93 $\pm$ 64,43
HbA _{1C} (%)	7,09 $\pm$ 1,51
AKŞ (mg/dl)	140,69 $\pm$ 50,99
TKŞ (mg/dl)	169,83 $\pm$ 69,47
TK (mg/dl)	197,01 $\pm$ 40,91
HDL (mg/dl)	44,75 $\pm$ 9,42
LDL (mg/dl)	117,24 $\pm$ 34,55
TG (mg/dl)	171,90 $\pm$ 72,50

Tip 2 diyabet erkek hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi T2DM erkek hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Erkek Hastalar ($n_E=43$)
Yaş (yıl)	57,86 $\pm$ 11,82
Boy (cm)	170,51 $\pm$ 5,53
Kilo (kg)	78,37 $\pm$ 8,22
VKİ (kg/m ²)	26,97 $\pm$ 2,85
T2DM Süresi (ay)	114,16 $\pm$ 67,35
HbA _{1C} (%)	7,76 $\pm$ 2,10
AKŞ (mg/dl)	164,65 $\pm$ 59,47
TKŞ (mg/dl)	191,27 $\pm$ 73,75
TK (mg/dl)	182,60 $\pm$ 40,39
HDL (mg/dl)	36,97 $\pm$ 8,07
LDL (mg/dl)	106,62 $\pm$ 25,11
TG (mg/dl)	201,37 $\pm$ 204,34

Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi kadın ve erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Kadın ve Erkek ($n_{K+E}=100$)
Yaş (yıl)	40,28 $\pm$ 19,32

Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi kadın kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Kadın ($n_K=54$)
Yaş (yıl)	40,38 $\pm$ 19,68

Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Erkek ($n_E=46$)
Yaş (yıl)	40,15 $\pm$ 19,10

4.1.3. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi T2DM hastaları ve sağlıklı kontrollerin klinik bulguları

Bu tez çalışması kapsamında 5q31-32 bandında lokalize *NR3C1* geni ekzon 2 bölgesi 363. kodunda yer alan N363S polimorfizmini belirlemek amacıyla 57 kadın ve 44 erkek olmak üzere toplam 101 T2DM hastası ile 26 kadın ve 20 erkek olmak üzere toplam 46 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 147 birey PZR-RFLP yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında incelenen 57 kadın T2DM hastasından 4 kadın hastada (%7,02) retinopati, 24 kadın hastada (%42,11) nefropati, 7 kadın hastada (%12,28) nöropati ve 5 kadın hastada (%8,77) T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar, 44 erkek T2DM hastasından ise 4 erkek hastada (%9,09) retinopati, 20 erkek hastada (%45,46) nefropati, 4 erkek hastada (%9,09) nöropati ve 5 erkek hastada (%11,36) T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar mevcut olup çalışmamızın evrenini oluşturan 101 T2DM hastasından toplam 8 hastada (%7,92) retinopati, 44 hastada (%43,56) nefropati, 11 hastada (%10,89) nöropati ve 10 hastada (%9,90) da T2DM'a bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar mevcuttur.

Glukokortikoid reseptör geni N363S T2DM grubumuz içerisinde en sık rastlanan komplikasyon nefropati (%43,56) olup bunu nöropati (%10,89), Tip 2 diyabete bağlı olarak gelişen diğer komplikasyonlar (%9,90) ve retinopatinin (%7,92) takip ettiği görülmüştür (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi T2DM hastalarında ve kontrol grubunda kadın-erkek dağılımları

		Kadın	Erkek	Toplam
T2DM hasta		57	44	101
	Retinopati	4 (%7,02)	4 (%9,09)	8 (%7,92)
	Nefropati	24 (%42,11)	20 (%45,46)	44 (%43,56)
	Nöropati	7 (%12,28)	4 (%9,09)	11 (%10,89)
	Diğer Komplikasyonlar	5 (%8,77)	5 (%11,36)	10 (%9,90)
Kontrol		26	20	46

Alınan serum/plazma örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler olan AKŞ, TKŞ, TK, HDL, LDL, TG ve HbA_{1C} ölçümleri yapılmıştır. Tüm T2DM hastalarında ve sağlıklı kontrollerde yaş ve cinsiyet kayıt edilmiş, boy ve kiloları ölçülerek vücut-kitle indeksleri (VKİ, kg/m²) [$VKİ = \text{Kilo (kg)} / [\text{Boy uzunluğu (m)}]^2$] formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabet süresi, kullandıkları tedaviler ve Tip 2 diyabete bağlı olarak gelişen nefropati, retinopati, nöropati ve diğer komplikasyonların mevcudiyeti kayıt edilmiştir.

Tip 2 diyabet kadın ve erkek hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi T2DM kadın ve erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Kadın ve Erkek Hastalar (n _{K+E} =101)
Yaş (yıl)	56,06 $\pm$ 12,53
Boy (cm)	164,96 $\pm$ 7,16
Kilo (kg)	78,26 $\pm$ 9,74
VKİ (kg/m ²)	28,06 $\pm$ 3,68
T2DM Süresi (ay)	109,93 $\pm$ 66,32
HbA _{1C} (%)	7,35 $\pm$ 1,82
AKŞ (mg/dl)	151,68 $\pm$ 56,21
TKŞ (mg/dl)	181,79 $\pm$ 74,62
TK (mg/dl)	191,82 $\pm$ 41,53
HDL (mg/dl)	41,02 $\pm$ 9,77
LDL (mg/dl)	113,34 $\pm$ 31,53
TG (mg/dl)	182,78 $\pm$ 143,33

Tip 2 diyabet kadın hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi T2DM kadın hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Kadın Hastalar ($n_K=57$)
Yaş (yıl)	54,73 $\pm$ 12,27
Boy (cm)	160,45 $\pm$ 4,69
Kilo (kg)	74,28 $\pm$ 10,58
VKİ (kg/m ²)	28,84 $\pm$ 4,10
T2DM Süresi (ay)	109,29 $\pm$ 65,53
HbA _{1C} (%)	7,07 $\pm$ 1,49
AKŞ (mg/dl)	141,35 $\pm$ 52,17
TKŞ (mg/dl)	171,14 $\pm$ 70,22
TK (mg/dl)	199,38 $\pm$ 42,44
HDL (mg/dl)	44,00 $\pm$ 9,57
LDL (mg/dl)	119,15 $\pm$ 36,04
TG (mg/dl)	172,10 $\pm$ 73,73

Tip 2 diyabet erkek hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi T2DM erkek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	T2DM Erkek Hastalar ($n_E=44$)
Yaş (yıl)	57,79 $\pm$ 12,78
Boy (cm)	170,79 $\pm$ 5,36
Kilo (kg)	78,84 $\pm$ 7,93
VKİ (kg/m ²)	27,04 $\pm$ 2,78
T2DM Süresi (ay)	110,75 $\pm$ 68,08
HbA _{1C} (%)	7,70 $\pm$ 2,14
AKŞ (mg/dl)	165,06 $\pm$ 58,98
TKŞ (mg/dl)	195,59 $\pm$ 78,64
TK (mg/dl)	182,02 $\pm$ 38,63
HDL (mg/dl)	37,18 $\pm$ 8,71
LDL (mg/dl)	105,81 $\pm$ 22,76
TG (mg/dl)	196,61 $\pm$ 200,87

Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.19. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi kadın ve erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Kadın ve Erkek ($n_{K+E}=46$)
Yaş (yıl)	36,32 $\pm$ 18,87

Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.20. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi kadın kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Parametreler	Kontrol Kadın ($n_K=26$)
Yaş (yıl)	37,23 $\pm$ 21,19

Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere ait klinik ve laboratuvar bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.21. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi erkek kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

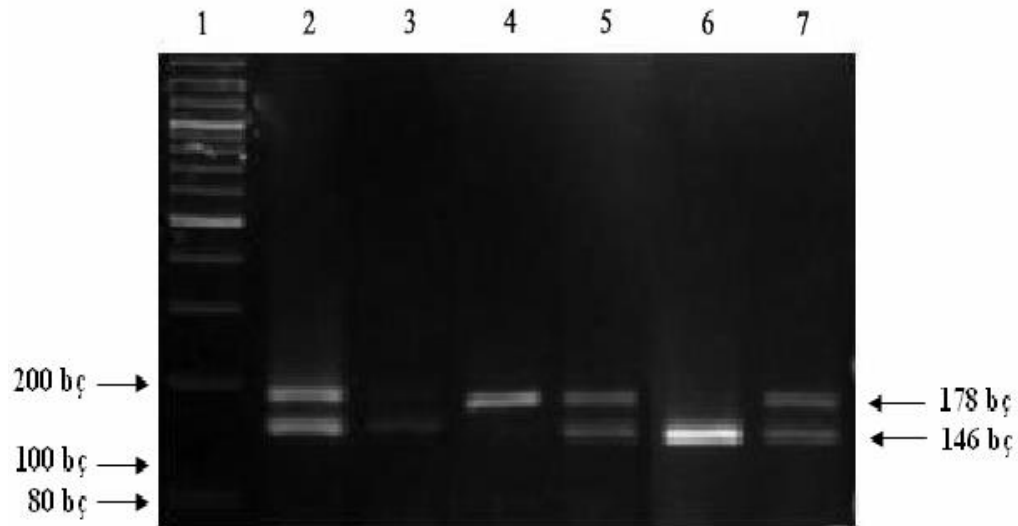
Parametreler	Kontrol Erkek ($n_E=20$)
Yaş (yıl)	35,15 $\pm$ 15,80

4.2. Genotipleme Bulguları

4.2.1. *Kalpain 10* geni SNP-19 (rs3842570, InsDel-19) polimorfizmi PZR-RFLP bulguları

Kalpain 10 geni intron 6 bölgesinde 32 bç'lik insersiyon/delesyon nedeni ile ortaya çıkan SNP-19 (rs3842570, InsDel-19) polimorfizmini içeren gen bölgesi materyal metot bölümünde Çizelge 3.1'de dizisi verilen uygun primerler kullanılarak PZR yöntemi ile çoğaltılmıştır.

Kalpain 10 geni SNP-19 polimorfizminin genotiplendirmesi doğrudan PZR sonrasında gerçekleştirilen agaroz jel elektroforezi yöntemi ile yapılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri moleküler ağırlık belirteci varlığında %2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ürün büyüklüğü insersiyon taşıyan allelde 178 bç ve delesyon taşıyan allelde ise 146 bç olarak gözlenmiştir (Resim 4.1).



Resim 4.1. *Kalpain 10* geni SNP-19 bölgesi PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü

Hat 1: Moleküler ağırlık belirteci (100 bç)

Hat 2, 3, 5 ve 7: Heterozigot (146/178) genotip

Hat 4: Homozigot insersiyon (178/178) genotip

Hat 6: Homozigot delesyon (146/146) genotip

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 115 T2DM hastasından 18 hastada (%15,65) homozigot insersiyon (Ins/Ins, 178/178), 45 hastada (%39,13) heterozigot insersiyon/delesyon (Ins/Del, 146/178) ve 52 hastada (%45,21) homozigot delesyon (Del/Del, 146/146) genotipi tespit edilmiştir (Çizelge 4.22 ve Çizelge 4.26).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 69 kadın T2DM hastasından 10 kadın hastada (%14,49) Ins/Ins, 27 kadın hastada (%39,13) Ins/Del ve 32 kadın hastada (%46,38) Del/Del genotipi bulunmuştur (Çizelge 4.23).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 46 erkek T2DM hastasından ise 8 erkek hastada (%17,39) Ins/Ins, 18 erkek hastada (%39,13) Ins/Del ve 20 erkek hastada (%43,48) Del/Del genotipi tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.23).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 100 kontrolden 26 kontrol bireyinde (%26,00) Ins/Ins, 34 kontrol bireyinde (%34,00) Ins/Del ve 40 kontrol bireyinde (%40,00) Del/Del genotipi tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.22 ve Çizelge 4.27).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 57 kadın kontrolden 17 kadın kontrolde (%29,83) Ins/Ins, 22 kadın kontrolde (%38,60) Ins/Del ve 18 kadın kontrolde (%31,58) Del/Del genotipi bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.23).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 43 erkek kontrolden 9 erkek kontrolde (%20,93) Ins/Ins, 12 erkek kontrolde (%27,91) Ins/Del ve 22 erkek kontrolde (%51,16) Del/Del genotipi tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.23).

Çizelge 4.22. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ile ilişkisi

GENOTİP	T2DM Hasta (n=115)	Kontrol (n=100)	OR	%95 GA	χ^2	P
Ins/Ins	18 (%15,65)	26 (%26,00)	1,0 (Referans)			
Ins/Del	45 (%39,13)	34 (%34,00)	1,912	0,905-4,039	2,915	0,088
Del/Del	52 (%45,21)	40 (%40,00)	1,878	0,906-3,892	2,905	0,088
Ins/Del + Del/Del	97 (%84,35)	74 (%74,00)	1,893	0,966-3,711	3,519	0,061
ALLEL						
Ins	81 (%35,22)	86 (%43,00)	1,0 (Referans)			
Del	149 (%64,78)	114 (%57,00)	1,388	0,940-2,049	2,728	0,099

Çizelge 4.23. *Kalpain 10* geni SNP-19 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ile ilişkisi

CAPN10 SNP-19 GENOTİP								
	Del/Del		Ins/Ins		Ins/Del		Ins/Del+Del/Del	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
T2DM hasta n _K =69 n _E =46	32 %46,38	20 %43,48	10 %14,49	8 %17,39	27 %39,13	18 %39,13	59 %85,50	38 %82,60
Kontrol n _K =57 n _E =43	18 %31,58	22 %51,16	17 %29,83	9 %20,93	22 %38,60	12 %27,91	40 %70,18	34 %79,07
CAPN10 SNP-19 ALLEL								
	Ins		Del					
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek				
T2DM hasta n _K =69 n _E =46	47 %34,06	34 %36,96	91 %65,94	58 %63,04				
Kontrol n _K =57 n _E =43	56 %48,28	30 %34,88	58 %50,88	56 %65,12				

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM hastalarında insersiyon (178 bç) alleli görülme sıklığı %35,22 ve delesyon (146 bç) alleli görülme sıklığı %64,78'dir. Buna karşın, diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda insersiyon alleli görülme sıklığı %43,00 ve delesyon alleli görülme sıklığı %57,00'dir (Bkz. Çizelge 4.22).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM kadın hastalarda insersiyon alleli görülme sıklığı %34,06 ve delesyon alleli görülme sıklığı %65,94'dür. Tip 2 diyabet olmayan sağlıklı kadın kontrollerde insersiyon alleli görülme sıklığı %48,28 ve delesyon alleli görülme sıklığı %50,88'dir (Bkz. Çizelge 4.23).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM erkek hastalarda insersiyon alleli görülme sıklığı %36,96 ve delesyon alleli görülme sıklığı %63,04'dür. Tip 2 diyabet olmayan sağlıklı erkek kontrollerde insersiyon alleli görülme sıklığı %34,88 ve delesyon alleli görülme sıklığı %65,12'dir (Bkz. Çizelge 4.23).

Tip 2 diyabet hastalarında *CAPN10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Hardy-Weinberg dengesine göre değerlendirilmiş ve T2DM hasta grubunun genotip çalışmasına uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 4.24).

Çizelge 4.24. Tip 2 diyabet hasta grubunda SNP-19 polimorfizminin Hardy Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi

SNP-19 Genotip	Gözlenen	Beklenen	p allel frekansı	q allel frekansı	P değeri	χ^2
Ins/Ins	18	14,26	0,70	0,30	0,127	2,33
Ins/Del	45	52,47	0,63	0,37		
Del/Del	52	48,26	0,56	0,44		

Tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda *CAPN10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Hardy-Weinberg eşitliğine göre değerlendirilmiş ve T2DM

hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun genotip çalışmasına uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 4.25).

Çizelge 4.25. Tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda SNP-19 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi

SNP-19 Genotip	Gözlenen	Beklenen	p allel frekansı	q allel frekansı	P değeri	χ^2
Ins/Ins	26	18,49	0,70	0,30	0,002	9,39
Ins/Del	34	49,02	0,55	0,45		
Del/Del	40	32,49	0,40	0,60		

Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol gruplarının *CAPN10* SNP-19 genotipi ve allel dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bkz. Çizelge 4.22).

Çizelge 4.26. *Kalpain 10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 115 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-19 Genotip
1	61	169	78	27,60	108	9,8	175	209	193	36	123	167	-	-	-	-	E	Del/Del
2	49	163	76	28,61	84	9,7	253	289	224	31	145	236	+	+	-	+	K	Ins/Del
3	58	159	73	28,88	132	7,3	134	204	181	40	94	234	+	+	-	+	K	Ins/Del
4	65	161	81	31,25	192	7,2	168	290	258	49	175	167	+	-	-	-	K	Ins/Del
5	87	154	73	28,61	144	7,5	155	180	214	43	135	178	-	-	-	-	K	Del/Del
6	87	158	76	28,88	312	6,5	105	87	204	54	117	161	+	-	-	-	K	Del/Del
7	63	157	71	31,25	144	8,7	146	187	134	47	45	207	+	-	-	-	K	Del/Del
8	45	156	71	28,61	120	5,9	109	89	199	44	120	172	-	-	-	-	K	Ins/Del
9	38	160	69	28,88	36	5,6	97	118	176	59	97	101	+	-	-	-	K	Ins/Del
10	47	165	71	26,08	60	5,6	137	137	182	41	119	137	-	-	-	-	E	Ins/Del
11	69	173	74	24,73	12	5,1	114	149	219	49	145	122	-	-	-	-	E	Ins/Del
12	51	172	78	26,37	84	6,5	113	135	148	50	88	49	+	-	-	-	E	Ins/Ins
13	57	161	77	29,71	144	7,1	98	147	155	51	68	180	-	-	-	-	K	Ins/Del
14	69	170	78	26,99	84	6,5	122	123	157	38	104	73	+	-	-	-	E	Ins/Del
15	55	172	76	25,69	168	7,2	167	261	119	36	60	115	+	-	-	+	E	Del/Del
16	66	156	67	27,53	96	5,5	131	184	174	38	91	223	+	-	-	-	K	Del/Del
17	71	174	79	26,09	132	7,0	153	191	174	30	97	241	+	-	-	-	E	Ins/Del
18	53	160	67	26,17	12	5,8	118	120	160	40	90	152	+	-	-	-	K	Del/Del
19	56	159	71	28,08	120	6,7	116	156	188	61	109	88	+	-	+	-	K	Del/Del
20	77	161	69	26,62	144	8,1	162	404	248	44	159	222	+	-	+	-	K	Ins/Del
21	56	177	80	25,54	84	7,2	135	114	218	40	143	171	+	-	-	-	E	Del/Del
22	48	161	69	26,62	84	5,8	114	81	161	38	93	149	+	-	-	-	K	Del/Del
23	47	163	67	25,22	144	6,9	184	192	229	45	151	165	-	-	-	-	E	Del/Del
24	57	159	71	28,08	120	6,3	123	177	148	38	90	99	+	-	-	-	K	Del/Del
26	57	160	69	26,95	108	8,3	172	274	258	42	154	310	+	-	-	-	K	Del/Del
27	50	162	77	29,34	6	9,6	78	120	161	52	73	179	-	-	-	-	K	Del/Del
28	67	158	70	28,04	168	6,9	181	152	150	33	95	108	+	-	-	-	K	Del/Del
29	43	163	82	30,86	120	7,2	154	270	227	45	142	174	+	-	-	-	K	Del/Del

Çizelge 4.26. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 115 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefronati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-19 Genotip
60	48	159	81	32,04	72	5,1	60	120	147	48	86	64	-	-	-	-	K	Ins/Del
61	45	168	81	28,70	72	5,6	77	126	134	38	81	75	-	-	-	-	K	Ins/Del
97	54	158	71	28,44	96	8,2	289	381	291	36	186	344	+	-	-	-	K	Ins/Ins
98	45	154	60	25,30	108	7,2	133	174	201	43	125	161	+	-	-	-	K	Ins/Del
100	35	171	78	26,67	48	13,4	433	369	140	43	79	87	-	-	-	-	E	Ins/Del
102	61	169	73	25,56	96	7,3	139	168	172	48	98	127	-	-	+	-	K	Ins/Del
105	61	169	72	25,21	168	8,8	200	204	184	45	122	85	-	-	-	-	E	Del/Del
156	60	174	82	27,08	144	8,0	120	200	162	38	92	156	-	+	-	-	K	Ins/Ins
162	55	160	75	29,30	120	8,4	200	210	185	48	95	130	-	-	-	-	K	Ins/Del
163	42	165	82	30,12	36	4,5	93	115	265	38	190	200	-	-	-	-	K	Ins/Del
164	43	180	75	23,15	60	4,9	87	104	208	40	128	197	-	-	-	-	E	Ins/Del
165	41	155	105	43,70	120	10,7	296	216	176	27	80	345	+	-	-	-	K	Del/Del
166	45	157	65	26,37	48	5,0	90	110	226	40	115	185	-	-	-	-	K	Ins/Ins
167	62	173	79	26,40	204	7,3	181	202	184	45	108	153	-	-	-	-	E	Ins/Ins
168	41	176	80	25,83	96	8,7	214	248	314	22	420	1273	-	-	-	-	E	Ins/Ins
169	42	165	80	29,38	108	7,2	183	147	148	28	110	120	-	-	-	-	K	Del/Del
171	68	168	72	25,51	108	7,6	183	206	181	27	115	193	-	-	-	-	E	Ins/Ins
172	44	170	80	27,68	72	5,1	92	110	226	40	115	354	-	-	-	-	E	Ins/Del
173	58	171	79	27,02	108	4,9	137	149	172	37	110	123	-	-	-	-	E	Ins/Del
174	37	163	69	25,97	36	6,4	150	179	140	28	74	186	-	-	-	-	K	Ins/Del
176	65	160	71	27,73	84	5,8	138	151	142	45	76	104	-	-	-	-	K	Ins/Del
177	59	161	76	29,32	120	12,4	107	79	184	66	101	85	-	-	-	-	K	Del/Del
178	58	162	72	27,43	156	6,2	119	136	160	48	85	131	-	-	-	-	K	Del/Del
179	46	157	68	27,59	24	6,1	83	116	269	38	191	200	-	-	-	-	K	Ins/Del
180	52	157	67	27,18	1	6,0	107	137	203	69	139	151	-	-	-	-	K	Ins/Del
188	37	154	69	29,09	1	5,3	101	129	137	29	90	88	-	-	-	-	K	Ins/Del
191	55	159	71	28,08	108	6,7	143	180	189	45	124	98	-	-	-	-	K	Ins/Ins
192	50	157	68	27,59	96	5,1	101	177	134	28	84	109	-	-	-	-	K	Del/Del

Çizelge 4.26. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 115 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-19 Genotip
268	62	167	82	29,40	120	7,8	190	160	200	39	135	260	+	-	+	+	K	Ins/Del
269	50	157	68	27,59	96	5,1	101	177	134	28	84	109	-	-	-	-	K	Ins/Del
283	59	176	84	27,12	72	7,2	163	147	197	49	118	146	+	-	-	-	E	Ins/Ins
284	58	160	71	27,73	84	7,1	86	119	180	53	110	82	-	-	-	-	K	Del/Del
303	36	150	68	30,22	144	7,2	123	268	201	53	123	122	+	-	-	-	K	Ins/Del
307	48	159	81	32,03	72	5,1	75	120	147	48	86	64	-	-	-	-	E	Ins/Ins
308	53	166	81	29,40	48	5,5	112	190	140	30	89	104	+	-	-	+	E	Del/Del
324	49	167	77	27,61	10	8,2	219	364	206	38	150	86	+	-	-	-	E	Del/Del
329	52	176	88	28,41	360	10,3	327	279	279	33	210	851	+	-	-	-	E	Ins/Ins
330	49	154	84	35,42	168	10,3	183	232	211	46	126	194	+	-	-	-	K	Ins/Ins
331	52	160	65	25,40	144	7,1	123	268	201	53	123	122	+	-	-	-	K	Ins/Del
437	47	177	107	34,15	1	6,5	141	280	233	46	146	204	+	-	+	-	E	Del/Del
446	56	165	90	33,05	168	7,3	188	162	176	34	106	178	+	-	+	+	E	Ins/Ins
447	54	162	62	23,62	1	5,7	108	218	224	43	154	131	-	-	-	-	K	Del/Del
448	56	161	98	37,81	84	5,9	107	159	140	41	58	204	-	-	-	+	K	Del/Del
449	66	170	85	29,42	180	7,6	176	298	167	22	111	167	-	+	-	-	E	Del/Del
450	65	178	86	27,14	240	7,1	133	163	206	39	135	157	-	-	-	-	E	Del/Del
451	54	177	85	27,13	48	10,9	230	297	212	32	125	271	+	-	-	-	E	Del/Del
452	57	170	82	23,38	204	10,8	190	160	202	40	110	257	-	-	-	-	E	Ins/Del
453	50	155	92,5	37,46	36	6,3	105	87	156	43	92	101	-	-	-	-	E	Ins/Del
454	50	157	73	29,62	48	7,1	147	116	205	43	123	194	+	-	-	-	K	Del/Del
503	59	171	79	27,02	144	7,2	111	146	165	45	100	97	-	-	-	-	E	Ins/Del
504	81	158	83	33,25	96	6,5	111	116	212	41	129	206	-	-	-	-	K	Ins/Ins
506	43	175	81	26,45	24	6,3	117	110	188	42	113	164	-	-	-	-	K	Del/Del
507	58	156	72	29,59	132	6,2	123	109	173	43	94	177	-	-	-	-	K	Ins/Del
512	52	167	68	24,38	84	8,4	171	308	173	27	87	291	-	-	-	+	E	Del/Del
513	86	162	71	27,05	1	9,0	198	204	176	42	115	95	-	-	-	-	E	Ins/Del
514	70	165	82	30,12	108	7,2	87	218	175	29	98	238	-	-	-	-	E	Ins/Del

Çizelge 4.26. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 115 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-19 Genotip
515	51	150	85	37,78	60	7,3	104	188	221	50	146	122	-	-	+	-	K	Del/Del
516	53	180	95	29,32	120	6,5	121	144	126	41	67	87	+	-	+	+	E	Ins/Del
518	52	160	73	28,52	60	7,0	95	132	275	43	173	295	-	+	-	-	E	Ins/Del

Çizelge 4.27. *Kalpain 10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	SNP-19 Genotip
33	E	56	Del/Del
113	K	81	Del/Del
114	K	39	Ins/Ins
115	K	53	Ins/Del
118	E	38	Del/Del
119	K	31	Ins/Del
120	E	41	Del/Del
121	K	41	Ins/Ins
122	K	45	Ins/Del
123	K	73	Ins/Del
124	E	77	Ins/Del
125	K	55	Ins/Del
126	K	37	Ins/Ins
127	K	37	Ins/Ins
128	K	43	Ins/Ins
129	K	57	Del/Del
130	K	65	Del/Del
131	E	33	Ins/Del
139	K	21	Ins/Ins
147	K	12	Ins/Ins
152	E	56	Ins/Ins
159	E	28	Ins/Del
161	K	31	Del/Del
170	E	33	Ins/Del
175	K	24	Ins/Del
182	E	17	Ins/Del
184	K	28	Ins/Ins
185	E	35	Ins/Del
186	K	58	Ins/Del
187	E	17	Ins/Del
189	K	35	Ins/Del
190	K	27	Ins/Del
193	K	26	Ins/Del
194	K	43	Del/Del
198	K	18	Ins/Del
199	E	20	Del/Del
200	K	81	Del/Del
201	K	35	Ins/Ins
206	E	24	Del/Del
207	E	17	Del/Del
208	K	47	Del/Del
209	K	33	Del/Del
210	K	54	Ins/Ins
211	E	58	Ins/Ins
212	E	13	Ins/Ins
213	E	21	Del/Del
214	K	35	Ins/Ins
215	K	16	Del/Del
231	E	30	Ins/Del
256	E	30	Ins/Del
263	K	12	Del/Del
307	K	35	Ins/Del
323	K	28	Ins/Del
327	K	27	Ins/Del
362	K	26	Ins/Del
363	K	43	Del/Del
364	K	18	Ins/Del
365	E	20	Del/Del
373	E	77	Ins/Ins
374	E	24	Del/Del

Çizelge 4.27. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-19 polimorfizmi genotip dağılımları

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	SNP-19 Genotip
375	K	40	Del/Del
376	E	23	Del/Del
377	E	76	Del/Del
378	E	58	Del/Del
379	E	44	Ins/Ins
380	K	38	Ins/Ins
381	E	20	Ins/Ins
382	E	36	Del/Del
383	K	17	Ins/Ins
384	E	47	Del/Del
385	E	29	Del/Del
386	E	58	Ins/Del
387	K	17	Ins/Del
388	K	78	Ins/Del
389	K	19	Ins/Del
390	E	50	Ins/Del
391	K	19	Ins/Del
392	E	45	Ins/Del
393	E	42	Ins/Del
394	E	52	Del/Del
395	E	68	Ins/Ins
396	E	37	Del/Del
398	E	27	Del/Del
399	K	59	Del/Del
400	K	50	Del/Del
427	K	28	Del/Del
428	E	60	Ins/Ins
429	K	15	Del/Del
430	E	26	Del/Del
431	K	62	Ins/Del
432	K	18	Ins/Del
433	K	11	Ins/Del
434	K	36	Ins/Del
435	K	16	Ins/Del
436	E	22	Ins/Del
458	K	81	Ins/Del
496	K	35	Ins/Del
497	E	21	Ins/Del
505	K	52	Ins/Del
517	E	62	Ins/Del

Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda CAPN10 geni SNP-19 (rs3842570, InsDel-19) polimorfizmi genotip ve allel frekansları ile klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde tespit edilmiş olan Ins/Ins, Ins/Del ve Del/Del genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden boy uzunluğu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş, ancak diğer klinik ve laboratuvar parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.28).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Del/Del ve Ins/Del genotiplerine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerin boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, AKŞ, TKŞ, TK, HDL, LDL ve TG değerleri Ins/Ins genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.28).

Ins/Del genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde yaş, boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, HbA_{1C}, AKŞ, TKŞ, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.28).

Del/Del genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde yaş ve HbA_{1C} değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha yüksek, buna karşın boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, AKŞ, TKŞ, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.28).

Çizelge 4.28. Tip 2 diyabet hastalarında *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

T2DM Hasta Parametreleri	Del/Del (n _{K+E} =52)	Ins/Del (n _{K+E} =45)	Ins/Ins (n _{K+E} =18)	P
Yaş (yıl)	57,19 $\pm$ 11,07	53,57 $\pm$ 12,47	55,83 $\pm$ 9,66	0,402
Boy (cm)	164,2 $\pm$ 7,19	163,44 $\pm$ 7,26	164,55 $\pm$ 7,86	0,003
Kilo (kg)	76,36 $\pm$ 9,97	74,94 $\pm$ 7,08	77,72 $\pm$ 7,33	0,850
VKİ (kg/m ²)	28,40 $\pm$ 4,16	27,87 $\pm$ 2,49	28,44 $\pm$ 3,56	0,130
T2DM Süresi (ay)	116,25 $\pm$ 67,67	106,33 $\pm$ 124,03	136,66 $\pm$ 95,21	0,521
HbA _{1c} (%)	7,52 $\pm$ 1,95	7,04 $\pm$ 1,79	7,35 $\pm$ 1,54	0,465
AKŞ (mg/dl)	151,78 $\pm$ 46,13	141,95 $\pm$ 64,16	165,27 $\pm$ 67,40	0,300
TKŞ (mg/dl)	184,03 $\pm$ 66,35	177,22 $\pm$ 78,29	186,05 $\pm$ 76,19	0,194
TK (mg/dl)	185,11 $\pm$ 39,63	190,11 $\pm$ 39,91	203,38 $\pm$ 50,68	0,077
HDL (mg/dl)	40,94 $\pm$ 9,85	41,40 $\pm$ 9,01	42,27 $\pm$ 10,60	0,061
LDL (mg/dl)	111,25 $\pm$ 31,31	112,91 $\pm$ 31,95	137,27 $\pm$ 10,60	0,075
TG (mg/dl)	162,19 $\pm$ 75,02	180,88 $\pm$ 113,07	251,66 $\pm$ 310,79	0,059

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) genotipine sahip T2DM kadın hastalarda tespit edilmiş olan Ins/Ins, Ins/Del ve Del/Del genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.29).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Del/Del ve Ins/Del genotiplerine sahip T2DM kadın hastaların yaş, T2DM süresi, HbA_{1c}, AKŞ, TKŞ, TK, HDL ve LDL değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM kadın hastalara göre daha düşük, buna karşın TG değerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.29).

Ins/Del genotipine sahip T2DM kadın hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, HbA_{1c}, AKŞ, TKŞ, TK, HDL ve LDL değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM kadın hastalara göre daha düşük, buna karşın TG değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.29).

Del/Del genotipine sahip T2DM kadın hastaların ise yaş, T2DM süresi, HbA_{1c}, AKŞ, TKŞ, TK, HDL ve LDL değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM kadın

hastalara göre daha düşük, ancak boy, kilo, VKİ ve TG değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.29).

Çizelge 4.29. Kadın T2DM hastalarında *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kadın T2DM Hasta Parametreleri	Del/Del (n _K =32)	Ins/Del (n _K =27)	Ins/Ins (n _K =10)	P
Yaş (yıl)	55,31 $\pm$ 11,85	52,25 $\pm$ 10,91	56,80 $\pm$ 10,87	0,452
Boy (cm)	160,28 $\pm$ 5,10	159,37 $\pm$ 4,45	159,70 $\pm$ 5,31	0,773
Kilo (kg)	75,81 $\pm$ 10,31	72,00 $\pm$ 5,70	74,70 $\pm$ 7,28	0,221
VKİ (kg/m ²)	29,60 $\pm$ 4,59	28,20 $\pm$ 1,96	29,33 $\pm$ 3,11	0,320
T2DM Süresi (ay)	105,78 $\pm$ 57,64	93,85 $\pm$ 52,91	129,60 $\pm$ 96,96	0,310
HbA _{1c} (%)	7,18 $\pm$ 1,73	6,76 $\pm$ 1,28	7,23 $\pm$ 1,63	0,528
AKŞ (mg/dl)	140,09 $\pm$ 46,56	133,03 $\pm$ 48,01	153,10 $\pm$ 62,59	0,548
TKŞ (mg/dl)	163,53 $\pm$ 53,65	177,55 $\pm$ 73,13	185,00 $\pm$ 92,19	0,596
TK (mg/dl)	193,09 $\pm$ 39,03	191,88 $\pm$ 42,88	203,50 $\pm$ 44,48	0,737
HDL (mg/dl)	44,31 $\pm$ 9,50	43,37 $\pm$ 10,00	45,30 $\pm$ 9,87	0,854
LDL (mg/dl)	113,21 $\pm$ 32,44	116,59 $\pm$ 35,74	122,00 $\pm$ 33,40	0,766
TG (mg/dl)	174,18 $\pm$ 80,47	163,11 $\pm$ 58,49	162,30 $\pm$ 77,31	0,810

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) genotipine sahip T2DM erkek hastalarda tespit edilmiş olan Ins/Ins, Ins/Del ve Del/Del genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden boy uzunluğu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuş, ancak diğer klinik ve laboratuvar parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.30).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Ins/Del ve Del/Del genotiplerine sahip T2DM erkek hastaların VKİ, T2DM süresi, TK, HDL, LDL ve TG değerleri Ins/Ins genotipine sahip T2DM erkek hastalara göre daha düşük, buna karşın boy ve HbA_{1c} değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.30).

Ins/Del genotipine sahip T2DM erkek hastaların yaş, VKİ, T2DM süresi, AKŞ, TKŞ, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM erkek hastalara göre daha düşük, buna karşın boy, kilo ve HbA_{1c} değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.30).

Del/Del genotipine sahip T2DM erkek hastaların ise kilo, VKİ, T2DM süresi, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin Ins/Ins genotipine sahip T2DM erkek hastalara göre daha düşük, ancak yaş, boy, HbA_{1c}, AKŞ ve TKŞ değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.30).

Çizelge 4.30. Erkek T2DM hastalarında *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Erkek T2DM Hasta Parametreleri	Del/Del (n _E =20)	Ins/Del (n _E =18)	Ins/Ins (n _E =8)	P
Yaş (yıl)	60,20 $\pm$ 9,18	55,55 $\pm$ 14,61	55,83 $\pm$ 9,66	0,390
Boy (cm)	170,65 $\pm$ 5,19	169,55 $\pm$ 6,34	164,55 $\pm$ 7,86	0,014
Kilo (kg)	77,25 $\pm$ 9,59	79,36 $\pm$ 6,76	77,72 $\pm$ 7,33	0,706
VKİ (kg/m ²)	26,47 $\pm$ 2,41	27,36 $\pm$ 3,12	28,44 $\pm$ 3,56	0,149
T2DM Süresi (ay)	133,15 $\pm$ 79,85	82,72 $\pm$ 50,46	136,66 $\pm$ 95,21	0,072
HbA _{1c} (%)	8,07 $\pm$ 2,19	7,45 $\pm$ 2,34	7,35 $\pm$ 1,54	0,508
AKŞ (mg/dl)	170,50 $\pm$ 39,70	155,33 $\pm$ 82,55	165,27 $\pm$ 67,40	0,769
TKŞ (mg/dl)	216,85 $\pm$ 39,70	176,72 $\pm$ 87,66	186,05 $\pm$ 76,19	0,265
TK (mg/dl)	172,35 $\pm$ 38,09	187,44 $\pm$ 36,02	203,38 $\pm$ 50,68	0,084
HDL (mg/dl)	35,55 $\pm$ 7,97	38,44 $\pm$ 6,46	42,27 $\pm$ 10,60	0,060
LDL (mg/dl)	108,10 $\pm$ 29,97	107,38 $\pm$ 25,21	137,27 $\pm$ 78,72	0,130
TG (mg/dl)	143,00 $\pm$ 62,54	207,55 $\pm$ 163,11	251,66 $\pm$ 310,79	0,257

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde tespit edilmiş olan Ins/Ins, Ins/Del ve Del/Del genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (Çizelge 4.31).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Ins/Del genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerin yaşları, Ins/Ins genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.31).

Del/Del genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerin yaşları Ins/Ins genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.31).

Çizelge 4.31. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kontrol Grubu Parametreleri	Del/Del (n _{K+E} =40)	Ins/Del (n _{K+E} =34)	Ins/Ins (n _{K+E} =26)	P
Yaş (yıl)	38,90 $\pm$ 19,69	36,20 $\pm$ 17,37	40,07 $\pm$ 18,51	0,000

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde tespit edilmiş olan Ins/Ins, Ins/Del ve Del/Del genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (Çizelge 4.32).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Ins/Del genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerin yaşları, Ins/Ins genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollere daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.32).

Del/Del genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerin yaşları Ins/Ins genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.32).

Çizelge 4.32. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kadın Kontrol Grubu Parametreleri	Del/Del (n _K =18)	Ins/Del (n _K =22)	Ins/Ins (n _K =17)	P
Yaş (yıl)	44,38 $\pm$ 22,91	34,81 $\pm$ 17,27	35,05 $\pm$ 15,36	0,000

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde tespit edilmiş olan Ins/Ins, Ins/Del ve Del/Del genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (Çizelge 4.33).

Kalpain 10 geni SNP-19 (InsDel-19) polimorfizmi Del/Del ve Ins/Del genotiplerine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerin yaşları Ins/Ins genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.33).

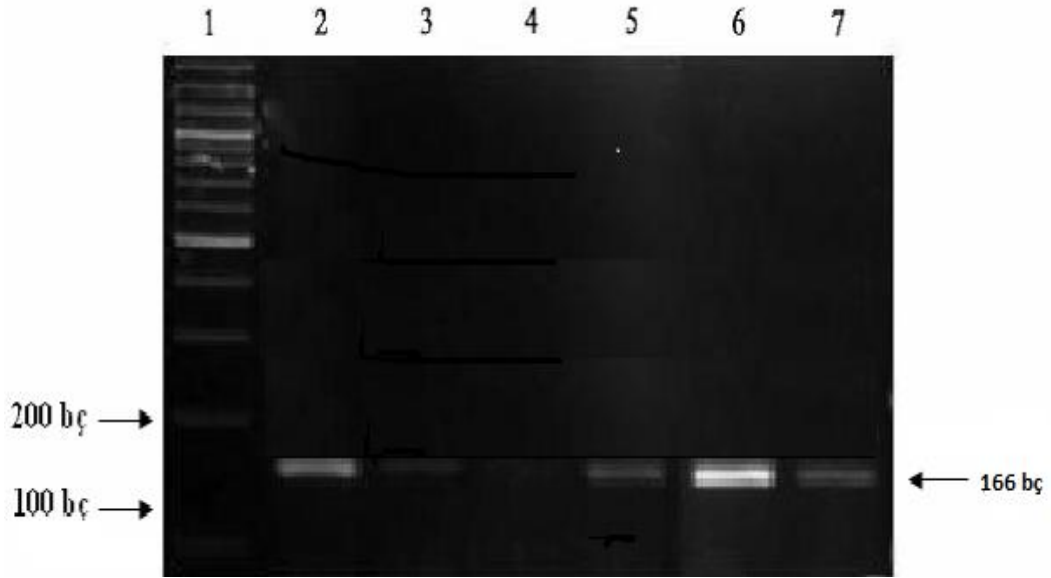
Çizelge 4.33. Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Erkek Kontrol Grubu Parametreleri	Del/Del (n _E =22)	Ins/Del (n _E =12)	Ins/Ins (n _E =9)	P
Yaş (yıl)	37,04 $\pm$ 17,78	33,91 $\pm$ 14,19	49,55 $\pm$ 21,08	0,000

4.2.2. *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi PZR-RFLP bulguları

Kalpain 10 geni intron 3 bölgesinde T->C değişimi nedeni ile ortaya çıkan SNP-44 (rs2975760) polimorfizmini içeren gen bölgesi materyal metot bölümünde Çizelge 3.1’de dizisi verilen uygun primerler kullanılarak PZR yöntemi ile çoğaltılmıştır.

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizminin genotiplendirmesi PZR sonrasında gerçekleştirilen RFLP yöntemi ile yapılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri moleküler ağırlık belirteci varlığında %2’lik agaroz jelde yürütülmüş ve ürün büyüklüğü 166 bp olarak gözlenmiştir (Resim 4.2).



Resim 4.2. *Kalpain 10* geni SNP-44 bölgesi PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü

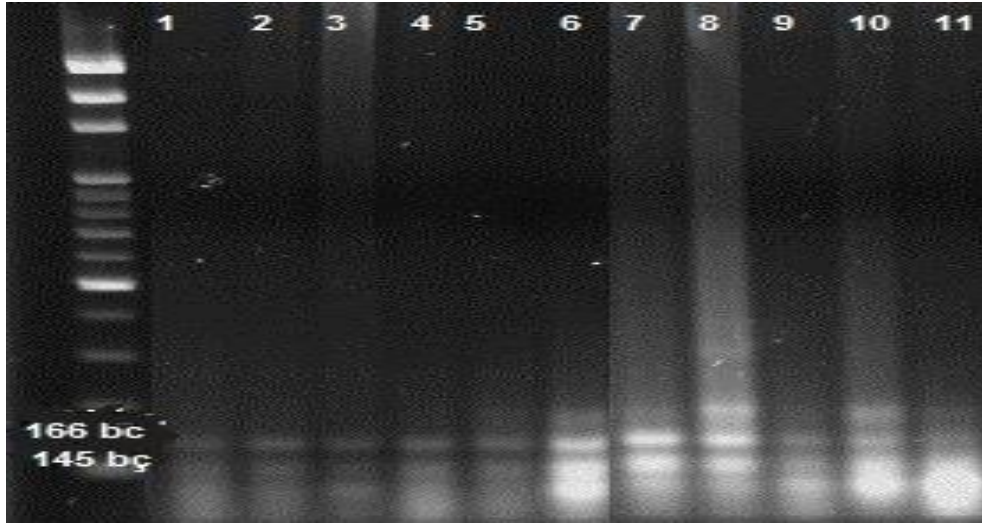
Hat 1: Moleküler ağırlık belirteci (100 bç)

Hat 2, 3 ve 4: Tip 2 diyabet hastalarına ait PZR ürün görüntüsü

Hat 5, 6 ve 7: Diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollere ait PZR ürün görüntüsü

Kalpain 10 geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 105 T2DM hastası ve 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubuna ait 166 bç'lik PZR ürünleri, *Bst*UI (*Bsh*1236I) restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Kesim sonrası ürünler %3'lük agaroz jelde yürütülmüştür.

Enzim kesimi sonrasında homozigot TT genotipli bireylerde 166 bç'lik tek bant, homozigot CC genotipli bireylerde 145 ve 21 bç'lik iki bant ve heterozigot TC genotipli bireylerde 166, 145 ve 21 bç'lik üç bant oluşmuştur. 21 bç'lik bant agaroz jelde görülemediği için değerlendirme 166 ve 145 bç'lik bantların varlığına göre yapılmıştır (Resim 4.3).



Resim 4.3. *Kalpain 10* geni SNP-44 bölgesi PZR ürünlerinin *Bst*UI (*Bsh*1236I) restriksiyon enzimi ile kesim sonuçlarının %3'lük agaroz jel görüntüsü
 Hat: Moleküler ağırlık belirteci (100 bç)
 Hat 1, 2, 3, 4, 5 ve 9: Homozigot CC genotip (145+21 bç)
 Hat 6, 7, 8, 10 ve 11: Heterozigot TC genotip (166+145+21 bç)

Kalpain 10 geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 105 T2DM hastasından 66 hastada (%62,86) homozigot TT, 8 hastada (%7,62) heterozigot CT ve 31 hastada (%29,52) homozigot CC genotipi tespit edilmiştir (Çizelge 4.34 ve Çizelge 4.38).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 62 kadın T2DM hastasından 39 kadın hastada (%62,90) homozigot TT, 3 kadın hastada (%4,84) heterozigot CT ve 20 kadın hastada (%32,26) homozigot CC genotipi bulunmuştur (Çizelge 4.35).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 43 erkek T2DM hastasından ise 27 erkek hastada (%62,80) homozigot TT, 5 erkek hastada (%11,63) heterozigot CT ve 11 erkek hastada (%25,58) homozigot CC genotipi tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.35).

Kalpain 10 geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 100 kontrolden 71 kontrolde (%71,00) homozigot

TT ve 29 kontrolde (%29,00) homozigot CC genotipi tespit edilmiş olup kontrol grubunu oluşturan bireylerde TC genotipi görülmemiştir (Bkz. Çizelge 4.34 ve Çizelge 4.39).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 54 kadın kontrolden 37 kadın kontrolde (%68,52) TT ve 17 kadın kontrolde (%31,48) homozigot CC genotipi bulunmuş olup kadın kontrol grubunu oluşturan bireylerde TC genotipi tespit edilmemiştir (Bkz. Çizelge 4.35).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 46 erkek kontrolden 34 erkek kontrolde (%73,91) homozigot TT ve 12 erkek kontrolde (%26,09) homozigot CC genotipi bulunmuş olup erkek kontrol grubunu oluşturan bireylerde heterozigot TC genotipi tespit edilmemiştir (Bkz. Çizelge 4.35).

Çizelge 4.34. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ile ilişkisi

GENOTİ P	T2DM Hasta (n=105)	Kontrol (n=100)	OR	%95 GA	χ^2	P
TC+CC	39 (%37,14)	29 (%29,00)	1,0 (Referans)			
TT	66 (%62,86)	71 (%71,00)	0,691	0,385-1,242	1,532	0,216
ALLEL						
C	70 (%33,33)	58 (%29,00)	1,0 (Referans)			
T	140 (%66,67)	142 (%71,00)	0,817	0,537-1,242	0,896	0,344

Çizelge 4.35. *Kalpain 10* geni SNP-44 polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ve kontrol gruplarında cinsiyet ile ilişkisi

	CAPN10 SNP-44 GENOTİP							
	TT		TC		CC		TC + CC	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
T2DM hasta n _K =62 n _E =43	39 %62,90	27 %62,80	3 %4,84	5 %1,63	20 %32,26	11 %25,58	23 %37,10	16 %37,21
Kontrol n _K =54 n _E =46	37 %68,52	34 %73,91	0 %00,00	0 %00,00	17 %31,48	12 %26,09	17 %31,48	12 %26,09
	CAPN10 SNP-44 ALLEL							
	T				C			
	Kadın		Erkek		Kadın		Erkek	
T2DM hasta n _K =62 n _E =43	81 %65,32		59 %68,60		43 %34,68		27 %31,40	
Kontrol n _K =54 n _E =46	74 %68,52		68 %73,91		34 %31,48		24 %26,09	

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM hastalarında T alleli görülme sıklığı %66,67 ve C alleli görülme sıklığı %33,33'dür. Buna karşın, diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda T alleli görülme sıklığı %71,00 ve C alleli görülme sıklığı %29,00'dur (Bkz. Çizelge 4.34).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM kadın hastalarda T alleli görülme sıklığı %65,32 ve C alleli görülme sıklığı %34,68'dir. Tip 2 diyabet olmayan sağlıklı kadın kontrollerde T alleli görülme sıklığı %68,52 ve C alleli görülme sıklığı %31,48'dir (Bkz. Çizelge 4.35).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM erkek hastalarda T alleli görülme sıklığı %68,60 ve C alleli görülme sıklığı %31,40'tır. Tip 2 diyabet olmayan sağlıklı erkek kontrollerde T alleli görülme sıklığı %73,91 ve C alleli görülme sıklığı %26,09'dur (Bkz. Çizelge 4.35).

Tip 2 diyabet hastalarında *CAPN10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi Hardy-Weinberg dengesine göre değerlendirilmiş ve T2DM hasta grubunun genotip çalışmasına uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 4.36).

Çizelge 4.36. Tip 2 diyabet hasta grubunda SNP-44 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi

SNP-44 Genotip	Gözlenen	Beklenen	p allel frekansı	q allel frekansı	P değeri	χ^2
TT	66	68,81	0,05	0,95	0,075	3,16
TC+CC	39	35,19	0,33	0,67		

Tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda *CAPN10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi Hardy-Weinberg dengesine göre değerlendirilmiş ve T2DM hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun genotip çalışmasına uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 4.37).

Çizelge 4.37. Tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda SNP-44 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi

SNP-44 Genotip	Gözlenen	Beklenen	p allel frekansı	q allel frekansı	P	χ^2
TT	71	72,25	0,07	0,93	0,327	0,96
TC+CC	29	27,75	0,27	0,73		

Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol gruplarının *CAPN10* SNP-44 genotipi ve allel dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bkz. Çizelge 4.34).

Çizelge 4.38. *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 105 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2dm Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-44 Genotip
1	61	169	78	27,31	108	9,8	175	209	193	36	123	167	-	-	-	-	E	TT
2	49	163	76	28,61	84	9,7	253	289	224	31	145	236	+	+	-	+	K	TT
3	58	159	73	28,88	132	7,3	134	204	181	40	94	234	+	+	-	+	K	TT
4	65	161	81	31,25	192	7,2	168	290	258	49	175	167	+	-	-	-	K	TT
5	87	154	73	30,79	144	7,55	155	180	214	43	135	178	-	-	-	-	K	TT
6	87	158	76	30,44	312	6,5	105	87	204	54	117	161	+	+	-	-	K	TT
7	63	157	71	28,80	144	8,7	146	187	134	47	45	207	+	-	-	-	K	TT
8	45	156	71	29,17	120	5,9	109	89	199	44	120	172	-	-	-	-	K	TT
9	38	160	69	26,95	36	5,6	97	118	176	59	97	101	+	-	-	-	K	TT
10	47	165	71	26,08	60	5,6	137	137	182	41	119	137	-	-	-	-	E	CC
11	69	173	74	24,73	12	5,1	114	149	219	49	145	122	-	-	-	-	E	CC
12	51	172	78	26,37	84	6,5	113	135	148	50	88	49	+	-	-	-	E	CC
13	57	161	77	29,71	144	7,1	98	147	155	51	68	180	-	-	-	-	K	CC
14	69	170	78	26,99	84	6,5	122	123	157	38	104	73	+	-	-	-	E	TT
15	55	172	76	25,69	168	7,2	167	261	119	36	60	115	+	-	-	+	E	TT
17	71	174	79	26,09	143	7,0	153	191	174	30	97	241	+	-	-	-	E	CC
18	53	160	67	26,17	12	5,8	118	120	160	40	90	152	+	-	-	-	K	TT
19	56	159	71	28,08	120	6,7	116	156	188	61	109	88	+	-	+	-	K	TT
20	77	161	69	26,62	144	8,1	162	404	248	44	159	222	+	-	+	-	K	CC
21	56	177	80	25,54	84	7,2	135	114	218	40	143	171	+	-	-	-	E	CC
22	48	161	69	26,62	84	5,8	114	81	161	38	93	149	+	-	-	-	K	CC
23	47	163	67	25,22	144	6,9	184	192	229	45	151	165	-	-	-	-	E	TT
24	57	159	71	28,08	120	6,3	123	177	148	38	90	99	+	-	-	-	K	TT
26	57	160	69	26,95	108	8,3	172	274	258	42	154	310	+	-	-	-	K	CC
27	50	162	77	29,34	72	9,6	78	120	161	52	73	179	-	-	-	-	K	TC
28	67	158	70	28,04	168	6,9	181	152	150	33	95	108	+	-	-	-	K	CC
29	43	163	82	30,86	120	7,2	154	270	227	45	142	174	+	-	-	-	K	TT
30	61	169	73	25,56	108	7,7	166	118	197	29	100	336	+	-	-	-	E	CC
31	68	174	79	26,09	144	6,3	124	99	147	44	78	121	-	-	-	-	E	TT
32	56	166	79	28,67	96	7,2	151	168	279	44	186	243	+	-	-	-	K	CC
34	71	176	78	25,18	168	6,1	138	187	171	40	125	75	-	-	-	-	E	TT
35	63	170	72	24,91	132	9,3	150	275	214	35	129	246	+	-	-	+	K	CC
36	60	170	71	24,57	120	6,0	164	93	151	37	90	103	+	-	-	-	E	TT
37	35	168	69	24,45	24	5,0	116	126	213	53	127	162	+	-	-	-	K	CC
38	74	168	75	26,57	300	9,2	219	184	182	35	114	164	+	+	+	-	E	TT
39	59	157	66	26,78	24	7,8	135	199	258	42	154	310	-	-	-	-	K	CC
40	54	160	70	27,34	168	10,6	237	248	258	42	154	310	-	+	-	-	K	TT
41	71	174	72	23,78	264	8,5	167	201	122	33	76	63	+	+	+	+	E	TT
42	71	169	70	24,51	72	13,0	132	197	109	16	58	173	+	-	-	+	E	TT
43	40	156	69	28,35	84	5,8	91	143	145	35	80	147	-	-	-	-	K	CC
44	50	172	78	26,37	132	12,8	264	284	162	42	105	73	+	+	-	-	E	TT
45	71	158	71	28,44	192	9,1	254	206	228	31	139	188	-	-	+	+	K	TT
46	53	157	70	28,40	108	5,6	227	186	162	51	80	51	-	-	-	-	K	TT
47	52	174	88	29,07	96	10,3	228	416	192	38	111	145	+	-	-	-	E	CC
48	60	160	82	32,03	372	7,0	122	141	133	33	71	144	+	-	+	-	K	CC
49	67	162	69	26,30	144	6,3	117	121	226	60	136	147	+	-	-	-	K	TT
50	24	172	79	26,70	36	9,7	220	224	232	24	70	751	+	-	-	-	E	TT
51	39	166	98	35,56	96	6,7	163	164	236	46	156	168	-	-	-	-	K	TT
52	47	159	67	25,32	48	6,4	110	98	178	62	100	78	+	-	-	-	K	TT
53	73	158	60	24,03	180	5,4	159	212	123	28	74	105	-	-	-	-	E	TT
54	67	160	73	28,52	168	5,3	134	108	188	52	113	114	-	-	-	-	K	TT
55	65	154	69	29,10	144	7,6	155	115	229	53	150	128	+	-	+	-	K	TT
56	42	154	96	40,48	72	5,9	99	177	223	34	107	404	-	-	-	-	K	TT
58	61	155	71	29,55	96	7,9	150	98	205	57	113	171	+	-	-	-	K	CC

Çizelge 4.38. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 105 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2dm Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-44 Genotip
59	50	158	69	27,64	48	8,9	229	284	245	60	164	104	-	-	-	-	K	CC
60	48	159	81	32,04	72	5,1	60	120	147	48	86	64	-	-	-	-	K	TT
61	45	168	81	28,70	72	5,6	77	126	134	38	81	75	-	-	-	-	K	TT
97	54	158	71	28,44	96	8,2	289	381	291	36	186	344	+	-	-	-	K	TT
98	45	154	60	25,30	108	7,2	133	174	201	43	125	161	+	-	-	-	K	CC
100	35	171	78	26,67	48	13,4	433	369	140	43	79	87	-	-	-	-	E	TC
105	61	169	72	25,21	168	8,8	200	204	184	45	122	85	-	-	-	-	E	TT
156	60	174	82	27,08	144	8,0	120	200	162	38	92	156	-	+	-	-	K	TT
162	55	160	75	29,30	120	8,4	200	210	185	48	95	130	-	-	-	-	K	TT
163	42	165	82	30,12	36	4,5	93	115	265	38	190	200	-	-	-	-	K	TT
164	43	180	75	23,15	60	4,9	87	104	208	40	128	197	-	-	-	-	E	TT
165	41	155	105	43,70	120	10,7	296	216	176	27	80	345	+	-	-	-	K	CC
166	45	157	65	26,37	48	5,0	90	110	226	40	115	185	-	-	-	-	K	CC
167	62	173	79	26,40	204	7,3	181	202	184	45	108	153	-	-	-	-	E	CC
168	41	176	80	25,83	96	8,7	214	248	314	22	98	1273	-	-	-	-	E	TT
169	42	165	80	29,39	108	7,2	183	147	148	28	110	120	-	-	-	-	K	TT
172	44	170	80	27,68	72	5,1	92	110	226	40	115	354	-	-	-	-	E	CC
173	58	171	79	27,02	108	4,9	137	149	172	37	110	123	-	-	-	-	E	CC
174	37	163	69	25,98	36	6,4	150	179	140	28	74	186	-	-	-	-	K	CC
176	65	160	71	27,74	84	5,8	138	151	142	45	76	104	-	-	-	-	K	CC
177	59	161	76	29,32	120	12,4	107	79	184	66	101	85	-	-	-	-	K	TT
178	58	162	72	27,43	156	6,2	119	136	160	48	85	131	-	-	-	-	K	TC
179	46	157	68	27,59	24	6,1	83	116	269	38	191	200	-	-	-	-	K	CC
180	52	157	67	27,18	1	6,0	107	137	203	69	139	151	-	-	-	-	K	TT
268	62	167	82	29,40	120	7,8	190	160	200	39	135	260	+	-	+	+	K	TT
283	59	176	84	27,15	72	7,2	163	147	197	49	118	146	+	-	-	-	E	TT
284	58	160	71	27,73	84	7,1	86	119	180	53	110	82	-	-	-	-	K	TT
313	49	170	71	24,57	72	7,2	163	161	177	28	96	261	-	+	+	-	E	TT

Çizelge 4.38. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 105 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2dm Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	SNP-44 Genotip
331	52	160	65	25,40	144	7,1	123	268	201	53	123	122	+	-	-	-	K	TT
437	47	177	107	34,15	1	6,5	141	280	233	46	146	204	+	-	+	-	E	TC
446	56	165	90	33,06	168	7,3	188	162	176	34	106	178	+	-	+	+	E	TC
447	54	162	62	23,62	1	5,7	108	218	224	43	154	131	-	-	-	-	K	TT
448	56	161	98	37,81	84	5,9	107	159	140	41	58	204	-	-	-	+	K	TC
449	66	170	85	29,41	180	7,6	176	298	167	22	111	167	-	+	-	-	E	TC
450	65	178	86	27,14	240	7,1	133	163	206	39	135	157	-	-	-	-	E	TC
451	54	177	85	27,13	48	10,9	230	297	212	32	125	271	+	-	-	-	E	TT
452	57	170	82	28,38	204	10,8	190	160	202	40	110	257	-	-	-	-	E	TT
453	50	155	93	38,71	36	6,3	105	87	156	43	92	101	-	-	-	-	E	TT
454	50	157	73	29,62	48	7,1	147	116	205	43	123	194	+	-	-	-	K	CC
503	59	171	79	27,02	144	7,2	111	146	165	45	100	97	-	-	-	-	E	CC
504	81	158	83	33,25	96	6,5	111	116	212	41	129	206	-	-	-	-	K	TT
506	43	175	81	26,45	24	6,3	117	110	188	42	113	164	-	-	-	-	K	TT
507	58	156	72	29,59	132	6,2	123	109	173	43	94	177	-	-	-	-	K	TT
512	52	167	68	24,38	84	8,4	171	308	173	27	87	291	-	-	-	+	E	TT
513	86	162	71	27,05	1	9,0	198	204	176	42	115	95	-	-	-	-	E	TT
514	70	165	82	30,12	108	7,2	87	218	175	29	98	238	-	-	-	-	E	TT
515	51	150	85	37,78	60	7,3	104	188	221	50	146	122	-	-	+	-	K	TT
516	53	180	95	29,32	120	6,5	121	144	126	41	67	87	+	-	+	+	E	TT
518	52	160	73	28,52	60	7,0	95	132	275	43	173	295	-	+	-	-	E	TT

Çizelge 4.39. *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulgular ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	SNP-44 Genotip
113	K	81	CC
114	K	39	TT
115	K	53	TT
118	E	38	TT
119	K	31	TT
120	E	41	TT
121	K	41	CC
122	K	45	TT
123	K	73	CC
124	E	77	CC
125	K	55	TT
126	K	37	TT
127	K	37	TT
128	K	43	TT
129	K	57	CC
130	K	65	CC
131	E	33	TT
139	K	20	TT
147	K	73	TT
152	E	54	TT
159	E	28	CC
161	K	31	TT
170	E	33	CC
175	K	24	TT
182	E	17	TT
184	K	28	TT
185	E	35	TT
186	K	58	CC
187	E	17	TT
189	K	35	CC
190	K	27	TT
193	K	26	TT
194	K	43	TT
198	K	18	TT
199	E	20	TT
200	K	81	TT
201	K	35	TT
202	K	21	CC
203	K	12	TT
204	E	56	TT
205	E	30	TT
206	E	24	TT
207	E	17	TT
208	K	47	CC
209	K	33	TT
210	K	54	TT
211	E	58	TT
212	E	13	TT
213	E	21	TT
214	K	35	CC
215	K	16	TT
231	K	80	TT
307	E	22	TT

Çizelge 4.39. (Devam) *Kalpain 10* geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 100 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulgular ile SNP-44 polimorfizmi genotip dağılımları

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	SNP-44 Genotip
337	E	52	TT
362	K	40	TT
363	E	81	CC
364	E	24	TT
365	K	17	TT
373	E	77	TT
374	E	24	TT
375	K	40	TT
376	E	23	CC
377	E	76	CC
378	E	58	TT
379	E	44	TT
380	K	38	CC
381	E	20	CC
382	E	36	TT
384	E	47	TT
385	E	29	TT
386	E	58	TT
387	K	17	TT
388	K	78	CC
389	K	19	TT
390	E	50	TT
391	K	19	TT
392	E	48	TT
393	E	69	CC
394	E	41	CC
395	E	68	TT
396	E	37	TT
398	E	27	CC
399	K	59	CC
400	K	50	CC
416	K	64	CC
427	K	28	TT
428	E	60	TT
429	K	15	TT
430	E	26	TT
431	K	62	TT
432	K	18	TT
433	K	11	TT
434	K	36	CC
435	K	16	CC
436	E	22	TT
458	K	48	TT
496	E	27	CC
497	E	27	TT
505	K	52	TT
517	E	62	CC

Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda CAPN10 geni SNP-44 (rs2975760) polimorfizmi genotip ve allel frekansları ile klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde tespit edilmiş olan homozigot TT, heterozigot TC ve homozigot CC genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden kilo arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuş, ancak diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.40).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerin yaşları, TKŞ ve HDL değerleri homozigot CC ve heterozigot TC genotiplerine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha yüksek, buna karşın TK ve TG değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.40).

Heterozigot TC genotipe sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, HbA_{1C}, AKŞ ve TKŞ değerlerinin homozigot TT ve CC genotiplerine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha yüksek, buna karşın yaş, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.40).

Homozigot CC genotipe sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde ise TK, LDL ve TG değerlerinin homozigot TT ve heterozigot TC genotiplerine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha yüksek, ancak boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, HbA_{1C}, AKŞ ve TKŞ değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.40).

Çizelge 4.40. Tip 2 diyabet hastalarında *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

T2DM Hasta Parametreleri	TT (n _{K+E} =66)	TC (n _{K+E} =8)	CC (n _{K+E} =31)	P
Yaş (yıl)	57,15 $\pm$ 12,33	54,12 $\pm$ 10,10	54,48 $\pm$ 10,27	0,506
Boy (cm)	164,31 $\pm$ 7,18	168,25 $\pm$ 6,79	163,96 $\pm$ 7,02	0,299
Kilo (kg)	75,71 $\pm$ 7,60	86,62 $\pm$ 11,58	74,25 $\pm$ 8,25	0,001
VKİ (kg/m ²)	28,12 $\pm$ 3,36	30,62 $\pm$ 3,98	27,68 $\pm$ 3,41	0,098
T2DM Süresi (ay)	111,50 $\pm$ 63,02	118,62 $\pm$ 79,75	100,22 $\pm$ 68,25	0,667
HbA _{1c} (%)	7,46 $\pm$ 1,84	7,95 $\pm$ 2,48	7,00 $\pm$ 1,48	0,329
AKŞ (mg/dl)	150,80 $\pm$ 50,90	171,87 $\pm$ 111,31	144,35 $\pm$ 45,37	0,462
TKŞ (mg/dl)	176,46 $\pm$ 64,75	210,87 $\pm$ 91,50	174,87 $\pm$ 80,49	0,418
TK (mg/dl)	190,66 $\pm$ 41,82	172,87 $\pm$ 32,12	196,77 $\pm$ 41,36	0,342
HDL (mg/dl)	41,89 $\pm$ 10,45	40,62 $\pm$ 9,34	41,12 $\pm$ 8,07	0,900
LDL (mg/dl)	112,84 $\pm$ 30,63	99,12 $\pm$ 30,82	116,54 $\pm$ 32,96	0,378
TG (mg/dl)	185,01 $\pm$ 170,88	163,37 $\pm$ 39,08	187,06 $\pm$ 78,30	0,912

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipine sahip T2DM kadın hastalarda tespit edilmiş olan homozigot TT, heterozigot TC ve homozigot CC genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.41).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi heterozigot ve homozigot TT genotipe sahip T2DM kadın hastaların yaş, T2DM süresi ve LDL değerlerinin homozigot CC ve heterozigot TC genotiplerine sahip T2DM kadın hastalara göre daha yüksek, buna karşın HbA_{1c} ve TG değerlerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.41).

Heterozigot TC genotipe sahip T2DM kadın hastaların boy, kilo, VKİ, HbA_{1c} ve HDL değerlerinin homozigot TT ve CC genotiplerine sahip T2DM kadın hastalara göre daha yüksek, buna karşın AKŞ, TKŞ, TK ve LDL değerlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.41).

Homozigot CC genotipe sahip T2DM kadın hastaların ise AKŞ, TKŞ, TK ve TG değerlerinin homozigot TT ve heterozigot TC genotiplerine sahip T2DM kadın hastalara göre daha yüksek, ancak yaş, boy, kilo, VKİ, T2DM süresi ve HDL değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.41).

Çizelge 4.41. Kadın T2DM hastalarında *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kadın T2DM Hasta Parametreleri	TT (n _K =39)	TC (n _K =3)	CC (n _K =20)	P
Yaş (yıl)	55,97 $\pm$ 11,90	54,66 $\pm$ 4,16	52,95 $\pm$ 11,04	0,632
Boy (cm)	160,58 $\pm$ 5,13	161,66 $\pm$ 0,57	159,70 $\pm$ 4,32	0,710
Kilo (kg)	75,20 $\pm$ 7,70	82,33 $\pm$ 13,79	72,10 $\pm$ 9,11	0,117
VKİ (kg/m ²)	29,17 $\pm$ 3,25	31,52 $\pm$ 5,52	28,33 $\pm$ 4,05	0,335
T2DM Süresi (ay)	107,74 $\pm$ 59,36	104,00 $\pm$ 45,43	99,60 $\pm$ 77,58	0,902
HbA _{1c} (%)	7,04 $\pm$ 1,54	7,23 $\pm$ 2,05	7,17 $\pm$ 1,45	0,943
AKŞ (mg/dl)	141,30 $\pm$ 52,74	101,33 $\pm$ 21,07	145,40 $\pm$ 49,68	0,381
TKŞ (mg/dl)	168,23 $\pm$ 67,00	138,33 $\pm$ 19,60	177,70 $\pm$ 79,04	0,647
TK (mg/dl)	198,23 $\pm$ 36,84	153,66 $\pm$ 11,84	201,15 $\pm$ 48,24	0,166
HDL (mg/dl)	46,23 $\pm$ 9,68	47,00 $\pm$ 5,56	41,55 $\pm$ 8,83	0,180
LDL (mg/dl)	119,89 $\pm$ 31,17	72,00 $\pm$ 13,52	118,85 $\pm$ 39,12	0,064
TG (mg/dl)	160,84 $\pm$ 75,19	171,33 $\pm$ 37,09	193,55 $\pm$ 68,42	0,264

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipine sahip T2DM erkek hastalarda tespit edilmiş olan homozigot TT, heterozigot TC ve homozigot CC genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden kilo ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş, ancak diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.42).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotipine sahip T2DM erkek hastaların yaş ve TG değerleri homozigot CC ve heterozigot TC genotiplerine sahip T2DM erkek hastalara göre daha yüksek, buna karşın boy, kilo, TK, HDL ve LDL değerlerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.42).

Heterozigot TC genotipe sahip T2DM erkek hastaların boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, HbA_{1c}, AKŞ, TKŞ ve LDL değerlerinin homozigot CC ve TT genotiplerine sahip

T2DM erkek hastalara göre daha yüksek, buna karşın yaşlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.42).

Homozigot CC genotipe sahip T2DM erkek hastaların ise TK ve HDL değerlerinin homozigot CC ve heterozigot TC genotiplerine sahip T2DM erkek hastalara göre daha yüksek, ancak VKİ, T2DM süresi, HbA_{1c}, AKŞ ve TKŞ değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.42).

Çizelge 4.42. Erkek T2DM hastalarında *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Erkek T2DM Hasta Parametreleri	TT (n _E =27)	TC (n _E =5)	CC (n _E =11)	P
Yaş (yıl)	58,85 $\pm$ 12,95	53,80 $\pm$ 13,02	57,27 $\pm$ 8,46	0,678
Boy (cm)	169,70 $\pm$ 6,28	172,20 $\pm$ 5,35	171,72 $\pm$ 3,13	0,467
Kilo (kg)	76,44 $\pm$ 7,55	89,20 $\pm$ 10,84	78,18 $\pm$ 4,49	0,004
VKİ (kg/m ²)	26,59 $\pm$ 2,95	30,08 $\pm$ 3,39	26,50 $\pm$ 1,17	0,031
T2DM Süresi (ay)	116,92 $\pm$ 68,75	127,40 $\pm$ 99,21	101,36 $\pm$ 50,36	0,737
HbA _{1c} (%)	8,07 $\pm$ 2,08	8,38 $\pm$ 2,83	6,71 $\pm$ 1,56	0,158
AKŞ (mg/dl)	164,51 $\pm$ 45,62	214,20 $\pm$ 124,46	142,45 $\pm$ 38,46	0,079
TKŞ (mg/dl)	188,37 $\pm$ 60,58	254,40 $\pm$ 90,25	169,72 $\pm$ 86,71	0,096
TK (mg/dl)	179,74 $\pm$ 46,69	184,40 $\pm$ 35,96	188,81 $\pm$ 24,55	0,824
HDL (mg/dl)	35,62 $\pm$ 8,19	36,80 $\pm$ 9,41	40,36 $\pm$ 6,81	0,266
LDL (mg/dl)	102,66 $\pm$ 27,27	115,40 $\pm$ 26,23	112,36 $\pm$ 17,93	0,405
TG (mg/dl)	219,92 $\pm$ 25,20	158,60 $\pm$ 43,69	175,27 $\pm$ 96,24	0,742

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde tespit edilmiş olan homozigot TT, heterozigot TC ve homozigot CC genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (Çizelge 4.43).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerin yaşları, homozigot CC genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.43).

Çizelge 4.43. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kontrol Grubu Parametreleri	TT ($n_{K+E}=71$)	CC ($n_{K+E}=29$)	P
Yaş (yıl)	36,76 $\pm$ 17,63	48,89 $\pm$ 20,82	0,004

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde tespit edilmiş olan homozigot TT ve CC genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (Çizelge 4.44).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerin yaşları homozigot CC genotipe sahip T2DM hastası kadın kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.44).

Çizelge 4.44. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kadın Kontrol Grubu Parametreleri	TT ($n_K=37$)	CC ($n_K=17$)	P
Yaş (yıl)	44,38 $\pm$ 22,91	34,81 $\pm$ 17,27	0,011

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde tespit edilmiş olan homozigot TT ve CC genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.45).

Kalpain 10 geni SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerin yaşları homozigot CC genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.45).

Çizelge 4.45. Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

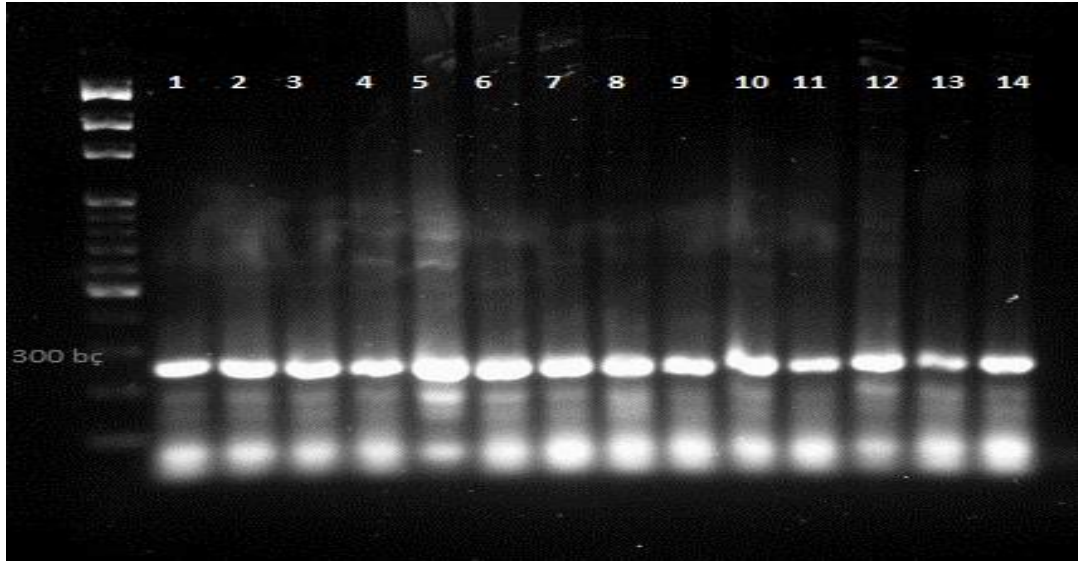
Erkek Kontrol Grubu Parametreleri	TT (n _E =34)	CC (n _E =12)	P
Yaş (yıl)	37,73 $\pm$ 16,84	47,00 $\pm$ 23,93	0,151

4.2.3. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi PZR-RFLP bulguları

Glukokortikoid reseptör geni ekzon 2 bölgesi 363. kodonun 1220. baz çiftinde AAT>AGT değişiminden kaynaklanan asparajin->serin amino asit değişimi şeklinde ifade olan N363S (rs6195) polimorfizmini içeren gen bölgesi materyal metot bölümünde Çizelge 3.1’de dizisi verilen uygun primerler kullanılarak PZR yöntemi ile çoğaltılmıştır.

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizminin genotiplendirmesi PZR sonrasında gerçekleştirilen RFLP yöntemi ile yapılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri moleküler ağırlık belirteci varlığında %2’lik agaroz jelde yürütülmüş ve ürün büyüklüğü 249 bp olarak gözlenmiştir (Resim 4.4).

Glukokortikoid reseptör geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasına ve 46 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubuna ait 249 bp’lik PZR ürünleri *TspI* (*Tsp5091*) restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. Kesim sonrası ürünler %2,5’luk agaroz jelde yürütülmüştür.



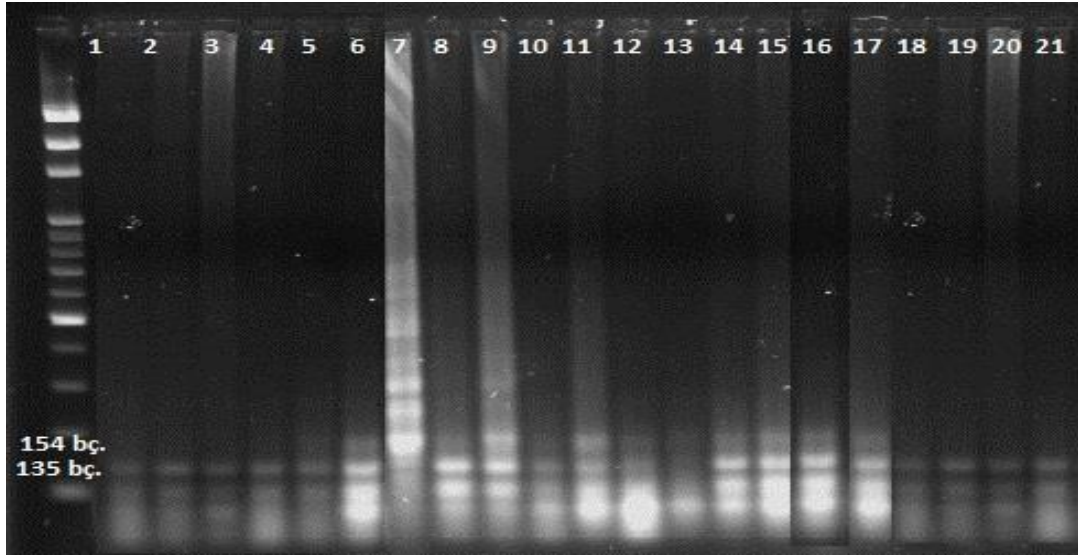
Resim 4.4. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S bölgesi PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüsü

Hat: Moleküler ağırlık belirteci (100 bç)

Hat 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7: Tip 2 diyabet hastalarına ait PZR ürün görüntüsü

Hat 8, 9, 10, 11, 12, 13 ve 14: Diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollere ait PZR ürün görüntüsü

Enzim kesimi sonrasında doğal tip, AAT genotipli bireylerde 135+95+19 bç'lik ve polimorfik tip, AGT genotipli bireylerde 154+95 bç'lik bantlar oluşmuştur. 19 bç'lik bant agaroz jelde görülemediği için değerlendirme 154 ve 135 bç'lik bantların varlığına göre yapılmıştır (Resim 4.5).



Resim 4.5. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S bölgesi PZR ürünlerinin *TspI* (*Tsp5091*) restriksiyon enzimi ile kesim sonuçlarının %2,5'luk agaroz jel görüntüsü

Hat: Moleküler ağırlık belirteci (100 bç)

Hat 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20 ve 21: Doğal tip, AAT genotip (135+95+19 bç)

Hat 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ve 17: Polimorfik tip, AGT genotip (154+95 bç)

Glukokortikoid reseptör geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasından 65 hastada (%64,35) polimorfik tip AGT ve 36 hastada (%35,64) doğal tip AAT genotipi tespit edilmiştir (Çizelge 4.46 ve Çizelge 4.50).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 57 kadın T2DM hastasından 38 kadın hastada (%66,67) polimorfik tip AGT ve 19 kadın hastada (%33,33) doğal tip AAT genotipi bulunmuştur (Çizelge 4.47).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 44 erkek T2DM hastasından ise 27 erkek hastada (%61,36) polimorfik tip AGT ve 17 erkek hastada (%38,64) doğal tip AAT genotipi tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.47).

Glukokortikoid reseptör geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 46 kontrolden 27 kontrol bireyinde (%58,70) polimorfik tip AGT ve 19 kontrol bireyinde (%41,30) doğal tip AAT genotipi tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.46 ve Çizelge 4.51).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 26 kadın kontrolden 15 kadın kontrolde (%57,70) polimorfik tip AGT ve 11 kadın kontrolde (%42,31) doğal tip AAT genotipi bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.47).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz diyabet hastası olmayan sağlıklı 20 erkek kontrolden 12 erkek kontrolde (%60,00) polimorfik tip AGT ve 8 erkek kontrolde (%40,00) doğal tip AAT genotipi bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.47).

Çizelge 4.46. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ile ilişkisi

GENOTİP	T2DM Hasta (n=101)	Kontrol (n=46)	OR	%95 GA	χ^2	P
AAT	36 (%35,64)	19 (%41,30)	1,0 (Referans)			
AGT	65 (%64,35)	27 (%58,70)	1,271	0,622-2,596	0,433	0,511
ALLEL						
A	72 (%35,64)	38 (%41,30)	1,0 (Referans)			
G	130 (%64,35)	54 (%58,70)	1,271	0,768-2,106	0,865	0,352

Çizelge 4.47. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S polimorfizmi genotip ve allel dağılımının T2DM ve kontrol gruplarında cinsiyet ile ilişkisi

NR3C1 N363S GENOTİP				
AAT			AGT	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
T2DM hasta n _K =57 n _E =44	19 %33,33	17 %38,64	38 %66,67	27 %61,36
Kontrol n _K =26 n _E =20	11 %42,31	8 %40,00	15 %57,70	12 %60,00

NR3C1 N363S ALLEL				
A			G	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
T2DM hasta n _K =57 n _E =44	38 %33,33	34 %38,64	76 %66,67	54 %61,36
Kontrol n _K =26 n _E =20	22 %42,31	16 %40,00	30 %57,70	24 %60,00

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM hastalarında A alleli görülme sıklığı %35,64 ve G alleli görülme sıklığı %64,35'tir. Buna karşın, diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda A alleli görülme sıklığı %41,30 ve G alleli görülme sıklığı %58,70'tir (Bkz. Çizelge 4.46).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM kadın hastalarda A alleli görülme sıklığı %33,33 ve G alleli görülme sıklığı %66,67'dir. Tip 2 diyabet olmayan sağlıklı kadın kontrollerde A alleli görülme sıklığı %42,31 ve G alleli görülme sıklığı %57,70'dir (Bkz. Çizelge 4.47).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz T2DM erkek hastalarda A alleli görülme sıklığı %38,64 ve G alleli görülme sıklığı

%61,36'dır. Tip 2 diyabet olmayan sağlıklı erkek kontrollerde A alleli görülme sıklığı %40,00 ve G alleli görülme sıklığı %60,00'dır (Bkz. Çizelge 4.47).

Tip 2 diyabet hastalarında *NR3C1* geni N363S (rs6195) polimorfizmi Hardy-Weinberg dengesine göre değerlendirilmiş ve T2DM hasta grubunun genotip çalışmasına uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 4.48).

Çizelge 4.48. Tip 2 diyabet hasta grubunda N363S polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi

N363S Genotip	Gözlenen	Beklenen	p allel frekansı	q allel frekansı	P değeri	χ^2
AAT	36	33,61	0,32	0,68	0,112	2,52
AGT	65	67,39	0,05	0,95		

Tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda *NR3C1* geni N363S (rs6195) polimorfizmi Hardy-Weinberg dengesine göre değerlendirilmiş ve T2DM hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun genotip çalışmasına uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 4.49).

Çizelge 4.49. Tip 2 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda N363S polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesi ile değerlendirilmesi

N363S Genotip	Gözlenen	Beklenen	p frekansı	q allel frekansı	P	χ^2
AAT	19	17,82	0,41	0,59	0,309	1,03
AGT	27	28,17	0,10	0,90		

Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol gruplarının *NR3C1* N363S genotipi ve allel dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bkz. Çizelge 4.46).

Çizelge 4.50. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasına ait klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	N363S Genotip
1	61	169	78	27,31	108	9,8	175	209	193	36	123	167	-	-	-	-	E	AAT
2	49	163	76	28,61	84	9,7	253	289	224	31	145	236	+	+	-	+	K	AAT
3	58	159	73	28,88	132	7,3	134	204	181	40	94	234	+	+	-	+	K	AAT
4	65	161	81	31,25	192	7,2	168	290	258	49	175	167	+	-	-	-	K	AGT
5	87	154	73	30,79	144	7,55	155	180	214	43	135	178	-	-	-	-	K	AGT
6	87	158	76	30,44	312	6,5	105	87	204	54	117	161	+	-	-	-	K	AGT
7	63	157	71	28,80	144	8,7	146	187	134	47	45	207	+	-	-	-	K	AGT
8	45	156	71	29,17	120	5,9	109	89	199	44	120	172	-	-	-	-	K	AAT
9	38	160	69	26,95	36	5,6	97	118	176	59	97	101	+	-	-	-	K	AGT
10	47	165	71	26,08	60	5,6	137	137	182	41	119	137	-	-	-	-	E	AGT
11	69	173	74	24,73	12	5,1	114	149	219	49	145	122	-	-	-	-	E	AGT
12	51	172	78	26,37	84	6,5	113	135	148	50	88	49	+	-	-	-	E	AGT
13	57	161	77	29,71	144	7,1	98	147	155	51	68	180	-	-	-	-	K	AGT
14	69	170	78	26,99	84	6,5	122	123	157	38	104	73	+	-	-	-	E	AGT
15	55	172	76	25,69	168	7,2	167	261	119	36	60	115	+	-	-	+	E	AGT
17	71	174	79	26,09	143	7,0	153	191	174	30	97	241	+	-	-	-	E	AGT
19	56	159	71	28,08	120	6,7	116	156	188	61	109	88	+	-	+	-	K	AGT
20	77	161	69	26,62	144	8,1	162	404	248	44	159	222	+	-	+	-	K	AGT
21	56	177	80	25,54	84	7,2	135	114	218	40	143	171	+	-	-	-	E	AAT
22	48	161	69	26,62	84	5,8	114	81	161	38	93	149	+	-	-	-	K	AAT
23	47	163	67	25,22	144	6,9	184	192	229	45	151	165	-	-	-	-	E	AAT
24	57	159	71	28,08	120	6,3	123	177	148	38	90	99	+	-	-	-	K	AAT
26	57	160	69	26,95	108	8,3	172	274	258	42	154	310	+	-	-	-	K	AAT
28	67	158	70	28,04	168	6,9	181	152	150	33	95	108	+	-	-	-	K	AGT
29	43	163	82	30,86	120	7,2	154	270	227	45	142	174	+	-	-	-	K	AGT
30	61	169	73	25,56	108	7,7	166	118	197	29	100	336	+	-	-	-	E	AGT
31	68	174	79	26,09	144	6,3	124	99	147	44	78	121	-	-	-	-	E	AGT
32	56	166	79	28,67	96	7,2	151	168	279	44	186	243	+	-	-	-	K	AAT

Çizelge 4.50. (Devam) *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasına ait klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	N363S Genotip
34	71	176	78	25,18	168	6,1	138	187	171	40	125	75	-	-	-	-	E	AGT
35	63	170	72	24,91	132	9,3	150	275	214	35	129	246	+	-	-	+	K	AAT
36	60	170	71	24,57	120	6,0	164	93	151	37	90	103	+	-	-	-	E	AAT
38	74	168	75	26,57	300	9,2	219	184	182	35	114	164	+	+	+	-	E	AGT
39	59	157	66	26,78	24	7,8	135	199	258	42	154	310	-	-	-	-	K	AGT
40	54	160	70	27,34	168	10,6	237	248	258	42	154	310	-	+	-	-	K	AGT
41	71	174	72	23,78	264	8,5	167	201	122	33	76	63	+	+	+	+	E	AGT
44	50	172	78	26,37	132	12,8	264	284	162	42	105	73	+	+	-	-	E	AAT
45	71	158	71	28,44	192	9,1	254	206	228	31	139	188	-	-	+	+	K	AAT
46	53	157	70	28,40	108	5,6	227	186	162	51	80	51	-	-	-	-	K	AAT
47	52	174	88	29,07	96	10,3	228	416	192	38	111	145	+	-	-	-	E	AGT
48	60	160	82	32,03	372	7,0	122	141	133	33	71	144	+	-	+	-	K	AAT
49	67	162	69	26,30	144	6,3	117	121	226	60	136	147	+	-	-	-	K	AGT
50	24	172	79	26,70	36	9,7	220	224	232	24	70	751	+	-	-	-	E	AAT
51	39	166	98	35,56	96	6,7	163	164	236	46	156	168	-	-	-	-	K	AAT
52	47	159	67	25,32	48	6,4	110	98	178	62	100	78	+	-	-	-	K	AGT
53	73	158	60	24,03	180	5,4	159	212	123	28	74	105	-	-	-	-	E	AAT
55	65	154	69	29,10	144	7,6	155	115	229	53	150	128	+	-	+	-	K	AGT
56	42	154	96	40,48	72	5,9	99	177	223	34	107	404	-	-	-	-	K	AAT
58	61	155	71	29,55	96	7,9	150	98	205	57	113	171	+	-	-	-	K	AGT
59	50	158	69	27,64	48	8,9	229	284	245	60	164	104	-	-	-	-	K	AGT
60	48	159	81	32,04	72	5,1	60	120	147	48	86	64	-	-	-	-	K	AAT
61	45	168	81	28,70	72	5,6	77	126	134	38	81	75	-	-	-	-	K	AAT
97	54	158	71	28,44	96	8,2	289	381	291	36	186	344	+	-	-	-	K	AGT
98	45	154	60	25,30	108	7,2	133	174	201	43	125	161	+	-	-	-	K	AGT
100	35	171	78	26,67	48	13,4	433	369	140	43	79	87	-	-	-	-	E	AGT
102	61	169	73	25,56	96	7,3	139	168	172	48	98	127	-	-	+	-	K	AAT
156	60	174	82	27,08	144	8,0	120	200	162	38	92	156	-	+	-	-	K	AGT

Çizelge 4.50. (Devam) *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasına ait klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefronari	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	N363S Genotip
162	55	160	75	29,30	120	8,4	200	210	185	48	95	130	-	-	-	-	K	AGT
163	42	165	82	30,12	36	4,5	93	115	265	38	190	200	-	-	-	-	K	AGT
164	43	180	75	23,15	60	4,9	87	104	208	40	128	197	-	-	-	-	E	AAT
165	41	155	105	43,70	120	10,7	296	216	176	27	80	345	+	-	-	-	K	AGT
166	45	157	65	26,37	48	5,0	90	110	226	40	115	185	-	-	-	-	K	AGT
167	62	173	79	26,40	204	7,3	181	202	184	45	108	153	-	-	-	-	E	AGT
168	41	176	80	25,83	96	8,7	214	248	314	22	98	1273	-	-	-	-	E	AGT
169	42	165	80	29,39	108	7,2	183	147	148	28	110	120	-	-	-	-	K	AGT
171	68	168	72	25,51	108	7,6	183	206	181	27	115	193	-	-	-	-	E	AGT
172	44	170	80	27,68	72	5,1	92	110	226	40	115	354	-	-	-	-	E	AGT
173	58	171	79	27,02	108	4,9	137	149	172	37	110	123	-	-	-	-	E	AAT
174	37	163	69	25,98	36	6,4	150	179	140	28	74	186	-	-	-	-	K	AGT
176	65	160	71	27,74	84	5,8	138	151	142	45	76	104	-	-	-	-	K	AGT
177	59	161	76	29,32	120	12,4	107	79	184	66	101	85	-	-	-	-	K	AGT
178	58	162	72	27,43	156	6,2	119	136	160	48	85	131	-	-	-	-	K	AGT
179	46	157	68	27,59	24	6,1	83	116	269	38	191	200	-	-	-	-	K	AGT
180	52	157	67	27,18	1	6,0	107	137	203	69	139	151	-	-	-	-	K	AGT
196	72	167	80	28,69	12	9,5	216	382	202	41	138	111	+	-	-	-	E	AAT
283	59	176	84	27,15	72	7,2	163	147	197	49	118	146	+	-	-	-	E	AGT
289	45	176	84	27,12	72	6,3	180	211	162	35	103	117	+	-	-	-	E	AGT
304	20	162	46	17,53	12	6,0	85	120	200	35	105	110	-	-	-	-	K	AAT
309	55	168	94	33,30	120	6,8	119	131	242	50	158	167	-	-	+	-	K	AGT
411	56	156	47	19,31	180	6,7	91	109	224	42	161	101	+	-	-	-	K	AGT
412	41	170	82	28,37	120	5,2	104	122	243	37	100	178	+	-	-	-	E	AAT
422	61	162	87	33,15	144	6,4	135	190	213	41	139	161	-	-	-	-	K	AAT
437	47	177	107	34,15	1	6,5	141	280	233	46	146	204	+	-	+	-	E	AAT
438	74	168	72	25,51	132	7,8	141	172	184	62	114	184	-	-	-	-	E	AAT
446	56	165	90	33,06	168	7,3	188	162	176	34	106	178	+	-	+	+	E	AGT

Çizelge 4.50. (Devam) *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 101 T2DM hastasına ait klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Komplikasyonlar	Cinsiyet	N363S Genotip
447	54	162	62	23,62	1	5,7	108	218	224	43	154	131	-	-	-	-	K	AAT
448	56	161	98	37,81	84	5,9	107	159	140	41	58	204	-	-	-	+	K	AGT
449	66	170	85	29,41	180	7,6	176	298	167	22	111	167	-	+	-	-	E	AGT
450	65	178	86	27,14	240	7,1	133	163	206	39	135	157	-	-	-	-	E	AGT
451	54	177	85	27,13	48	10,9	230	297	212	32	125	271	+	-	-	-	E	AGT
452	57	170	82	28,38	204	10,8	190	160	202	40	110	257	-	-	-	-	E	AGT
453	50	155	93	38,71	36	6,3	105	87	156	43	92	101	-	-	-	-	E	AAT
481	38	181	92	28,08	48	5,8	121	135	128	28	74	130	-	-	-	-	E	AGT
503	59	171	79	27,02	144	7,2	111	146	165	45	100	97	-	-	-	-	E	AGT
504	81	158	83	33,25	96	6,5	111	116	212	41	129	206	-	-	-	-	K	AGT
506	43	175	81	26,45	24	6,3	117	110	188	42	113	164	-	-	-	-	K	AGT
507	58	156	72	29,59	132	6,2	123	109	173	43	94	177	-	-	-	-	K	AGT
512	52	167	68	24,38	84	8,4	171	308	173	27	87	291	-	-	-	+	E	AAT
513	86	162	71	27,05	1	9,0	198	204	176	42	115	95	-	-	-	-	E	AAT
514	70	165	82	30,12	108	7,2	87	218	175	29	98	238	-	-	-	-	E	AGT

Çizelge 4.51. *Glukokortikoid reseptör* geni N363S (rs6195) polimorfizmi nedeni ile incelemiş olduğumuz 46 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları ile N363S polimorfizmi genotip dağılımları

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	N363S Genotip
113	K	81	AGT
115	K	53	AGT
119	K	31	AGT
120	E	41	AGT
121	K	41	AGT
122	K	45	AGT
125	K	55	AAT
127	K	37	AGT
147	K	73	AAT
152	E	54	AGT
159	E	28	AGT
161	K	31	AGT
170	E	33	AGT
175	K	24	AAT
182	E	17	AGT
185	E	35	AAT
189	K	35	AGT
190	K	27	AGT
193	K	26	AAT
199	E	20	AGT
203	K	12	AAT
210	K	54	AGT
213	E	21	AGT
214	K	35	AGT
215	K	16	AAT
231	K	80	AGT
233	K	6	AAT
234	E	75	AAT
237	E	58	AGT
242	E	18	AAT
249	E	57	AGT
250	E	37	AGT
374	E	24	AAT
382	E	36	AAT
384	E	47	AAT
429	K	15	AAT
430	E	26	AAT
431	K	62	AGT
432	K	18	AGT
433	K	11	AAT
434	K	36	AGT
435	K	16	AAT
436	E	22	AAT
458	K	48	AAT
496	E	27	AGT
497	E	27	AGT

Tip 2 diyabet hastaları ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda NR3C1 geni N363S (rs6195) genotipine göre klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde tespit edilmiş olan yabanıl tip AAT ve polimorfik tip AGT genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.52).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerin TKŞ değerleri yabanıl tip, AAT genotipe sahip T2DM hastası kadın ve erkeklere göre daha düşük, buna karşın yaş, boy, kilo, VKİ, T2DM süresi, HbA_{1c}, AKŞ, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.52).

Çizelge 4.52. Tip 2 diyabet hastalarında NR3C1 geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

T2DM Hasta Parametreleri	AAT (n _{K+E} =36)	AGT (n _{K+E} =65)	P
Yaş (yıl)	54,22 $\pm$ 12,25	57,09 $\pm$ 12,09	0,272
Boy (cm)	164,94 $\pm$ 6,50	164,96 $\pm$ 7,54	0,987
Kilo (kg)	76,02 $\pm$ 11,06	76,40 $\pm$ 9,01	0,855
VKİ (kg/m ²)	28,01 $\pm$ 4,40	28,08 $\pm$ 3,25	0,933
T2DM Süresi (ay)	98,41 $\pm$ 67,07	116,30 $\pm$ 65,55	0,196
HbA _{1c} (%)	7,31 $\pm$ 2,03	7,36 $\pm$ 1,71	0,901
AKŞ (mg/dl)	150,22 $\pm$ 51,03	152,30 $\pm$ 59,25	0,847
TKŞ (mg/dl)	186,27 $\pm$ 70,70	179,30 $\pm$ 77,13	0,655
TK (mg/dl)	191,66 $\pm$ 40,45	191,90 $\pm$ 42,43	0,978
HDL (mg/dl)	38,97 $\pm$ 8,19	42,16 $\pm$ 10,43	0,116
LDL (mg/dl)	113,08 $\pm$ 30,29	113,49 $\pm$ 32,44	0,951
TG (mg/dl)	180,66 $\pm$ 122,63	183,95 $\pm$ 154,51	0,913

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipine sahip T2DM kadın hastalarda tespit edilmiş olan yabanıl tip, AAT ve polimorfik tip, AGT genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden HDL değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark

tespit edilmiştir, ancak diğer klinik ve laboratuvar parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.53).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip T2DM kadın hastaların boy, kilo, T2DM süreleri ve TG değerlerinin yabanıl tip, AAT genotipe sahip T2DM kadın hastalara göre daha düşük, buna karşın yaş, VKİ, HbA_{1c}, AKŞ, TKŞ, TK, HDL ve LDL değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.53).

Çizelge 4.53. Kadın T2DM hastalarında *NR3C1* geni N363S polimorfizmi genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kadın T2DM Hasta Parametreleri	AAT (n _K =19)	AGT (n _K =38)	P
Yaş (yıl)	51,94 $\pm$ 11,17	56,13 $\pm$ 12,70	0,228
Boy (cm)	161,63 $\pm$ 4,44	159,86 $\pm$ 4,76	0,184
Kilo (kg)	75,10 $\pm$ 11,60	73,86 $\pm$ 10,16	0,681
VKİ (kg/m ²)	28,81 $\pm$ 4,77	28,85 $\pm$ 3,79	0,968
T2DM Süresi (ay)	111,21 $\pm$ 76,53	108,34 $\pm$ 60,40	0,878
HbA _{1c} (%)	6,85 $\pm$ 1,36	7,19 $\pm$ 1,56	0,423
AKŞ (mg/dl)	140,78 $\pm$ 54,52	141,63 $\pm$ 51,70	0,955
TKŞ (mg/dl)	177,52 $\pm$ 59,03	167,94 $\pm$ 75,74	0,632
TK (mg/dl)	196,63 $\pm$ 42,15	200,76 $\pm$ 43,08	0,732
HDL (mg/dl)	40,00 $\pm$ 5,96	46,00 $\pm$ 10,44	0,024
LDL (mg/dl)	117,21 $\pm$ 32,57	120,13 $\pm$ 38,04	0,776
TG (mg/dl)	174,31 $\pm$ 88,66	171,00 $\pm$ 66,33	0,875

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipine sahip T2DM erkek hastalarda tespit edilmiş olan yabanıl tip AAT ve polimorfik tip AGT genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden boy uzunluğu ve T2DM süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur, ancak diğer klinik ve laboratuvar parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.54).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip T2DM erkek hastaların VKİ, HbA_{1c}, TKŞ, TK, HDL ve LDL değerlerinin yabanıl tip, AAT genotipe sahip T2DM erkek hastalara göre daha düşük, buna karşın yaş,

boy, kilo, T2DM süresi, AKŞ ve TG değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.31).

Çizelge 4.54. Erkek T2DM hastalarında *NR3C1* geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Erkek T2DM Hasta Parametreleri	AAT (n _E =17)	AGT (n _E =27)	P
Yaş (yıl)	56,76 $\pm$ 15,20	58,44 $\pm$ 11,27	0,676
Boy (cm)	168,64 $\pm$ 6,52	172,14 $\pm$ 4,06	0,033
Kilo (kg)	77,05 $\pm$ 10,69	79,96 $\pm$ 5,50	0,241
VKİ (kg/m ²)	27,13 $\pm$ 3,90	26,99 $\pm$ 1,85	0,875
T2DM Süresi (ay)	84,11 $\pm$ 53,30	127,51 $\pm$ 71,84	0,038
HbA1c (%)	7,84 $\pm$ 53,30	7,61 $\pm$ 1,92	0,734
AKŞ (mg/dl)	160,76 $\pm$ 46,14	167,77 $\pm$ 66,50	0,706
TKŞ (mg/dl)	196,05 $\pm$ 82,60	195,29 $\pm$ 77,64	0,975
TK (mg/dl)	186,11 $\pm$ 38,97	179,44 $\pm$ 38,93	0,583
HDL (mg/dl)	37,82 $\pm$ 10,21	36,77 $\pm$ 7,80	0,703
LDL (mg/dl)	108,47 $\pm$ 27,75	104,14 $\pm$ 19,38	0,546
TG (mg/dl)	187,76 $\pm$ 154,76	202,18 $\pm$ 227,84	0,820

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde tespit edilmiş olan yabancı AAT ve polimorfik AGT genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.55).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerin yaşları, yabancı AAT genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.55).

Çizelge 4.55. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın ve erkek kontrollerde *NR3C1* geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kontrol Grubu Parametreleri	AAT (n _{K+E} =19)	AGT (n _{K+E} =27)	P
Yaş (yıl)	30,78 $\pm$ 20,20	40,22 $\pm$ 17,19	0,095

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde tespit edilmiş olan yabancı AAT ve polimorfik AGT genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (Çizelge 4.56).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerin yaşları, yabancı AAT genotipe sahip T2DM hastası kadın kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.56).

Çizelge 4.56. Diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde *NR3C1* geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Kadın Kontrol Grubu Parametreleri	AAT ($n_K=11$)	AGT ($n_K=15$)	P
Yaş (yıl)	27,45 $\pm$ 21,57	44,40 $\pm$ 18,43	0,041

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde tespit edilmiş olan yabancı AAT ve polimorfik AGT genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametrelerinden yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Çizelge 4.57).

Glukokortikoid reseptör geni N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerin yaşları yabancı AAT genotipe sahip diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.57).

Çizelge 4.57. Diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrollerde *NR3C1* geni N363S polimorfizminin genotip dağılımlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve P)

Erkek Kontrol Grubu Parametreleri	AAT ($n_E=8$)	AGT ($n_E=12$)	P
Yaş (yıl)	35,37 $\pm$ 18,53	35,00 $\pm$ 14,58	0,960

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin ve çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği, dolaşan kan glukoz konsantrasyonlarında artış ile karakterize [35] ve sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır [36].

Diyabetik durumlar yetersiz insülin salınımı veya insülin etkisine yetersiz doku yanıtından kaynaklanır. Diyabetin, Tip 1 ve Tip 2 diyabet olmak üzere başlıca iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 diyabette, pankreas adacıklarında insülin üreten β hücrelerinin otoimmün yıkılımından kaynaklanan bir durum söz konusudur. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve β hücre disfonksiyonu kombinasyonu sonucu oluşan progresif bir hastalıktır [209].

Tip 2 diyabet ya da insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) genellikle erişkin dönemde ve sıklıkla 40 yaşın üzerindeki bireylerde ortaya çıktığı için erişkin başlangıçlı diabetes mellitus olarak ta isimlendirilir. Tip 2 diyabet, tüm diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur. Tip 2 diyabet insülin direnci ve/veya insülin salgılanma kusuru sonucu ortaya çıkar. Hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminozidemi ile karakterize bir hastalıktır [63].

Vücuttaki glukoz dengesine göre T2DM'ü karakterize eden unsurlar, insülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci, insülin yetersizliği ile birlikte pankreas β -hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve karaciğerde glukoz üretimindeki artıştır [71]. Tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci (ID) genel bir bulgudur [72].

Dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan Tip 2 diyabet, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen ve bireysel farklılıklardan dolayı heterojen görünüm sergileyen kompleks bir sendromdur. Tip 2 diyabet belirtileri polidipsi, poliüri, polifaji, bulanık görme, tekrarlayan cilt diş eti ve idrar yolu enfeksiyonları, güç kaybı ve aşırı yorgunluk, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk, kuru ve kaşıntılı cilt bulguları

bulunmaktadır. Gelişiminde çevresel etkenlerin yanı sıra bazı kalıtım faktörleri de rol oynamaktadır. [18, 37, 38].

Tip 2 diyabet genetiği söz konusu olduğunda β hücre fonksiyonu, insülin aktivitesi, glukoz metabolizması ile ilgili enzim ve proteinleri kodlayan genlerde hastalığa neden olabilecek şüpheli aday genlerin tanımlanması önemli bir yaklaşım olarak son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Bugüne kadar, dünya çapında Tip 2 diyabet gelişimine neden olabilecek birçok aday gen tanımlanmış ve çalışmalara konu olmuştur [93].

Tip 2 diyabet seyrinde önemli olan genetik faktörler arasında *kalpain 10 (CAPN10)* ve *glukokortikoid reseptör (NR3C1)* geninde meydana gelen polimorfizmler ve mutasyonlar yer almaktadır.

Gen tarama sonuçları Kuzey Amerika Pima Kızılderililerinde [210] insüline bağımlı olmayan diyabet genetiği (GENNID) çalışması, Afrikalı-Amerikalılarda, Kafkas ırkında, Japon-Amerikalılarda T2DM gelişim riskini arttırabilecek şüpheli bir gen lokusuna işaret etmiştir [211]. Aynı sonuca, Meksikalı-Amerikalılarda [94, 210, 212], Finlandiyalı Kafkas ırkına mensup bireylerde [95, 213-215], Fransa'da [97], Amerika Utah'ta [216] ve İngiltere'de [98] yapılan çalışmalar sonucunda da varılmıştır.

Diyabetle ilişkili ilk gen lokusu Starr County Texas'da Meksikalı-Amerikalılar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu 2. kromozomun D2S125-D2S140 bölgesinde NIDDM1 olarak tanımlanmıştır [211]. NIDDM1 ve Tip 2 diyabet ilişkisine Fransa'da yapılan bazı aile çalışmalarında da dikkat çekilmiştir [217].

Horikawa ve arkadaşları (2000) tarafından *NIDDM1* geninde pozisyonel klonlama yöntemiyle T2DM gelişiminde etkili olan genin *Kalpain 10 (CAPN-10)* geni olduğu ve 2. kromozomun q bandının 37.3 (2q37.3) bölgesinde konumlandığı tespit edilmiş ve ilk kez T2DM gelişimi için aday gen olduğu ileri sürülmüştür [106].

Kalpain 10 geni 2q37.3 bandı üzerinde bulunur [124, 140], 15 ekzona sahiptir ve toplam 31 kb büyüklüğündedir [140]. *Kalpain 10* geni özellikle kalp, beyin, pankreas, karaciğer ve böbrek hücrelerinde ifadelenir [115, 124].

Kalpain 10 geninin T2DM gelişimine neden olma mekanizması ilgi çeken bir konu olarak değerlendirilmiş ve diyabet ilişkili sinyal yolları ve *CAPN10* gen ilişkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır [106, 107]. *Kalpain 10* geni intronik varyasyonlarının gen-mRNA ifadelenme düzeyinde değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu varyasyonların ayrıca serbest yağ asidi düzeyi, artmış mikrovasküler aktivite, yağ hücrelerinde azalmış beta 3-adrenoseptör aktivitesi, insülin direnci, PKOS ve kan glukozu üzerine etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [144-147].

Horikawa ve arkadaşları (2000), Meksikalı-Amerikalı, Boşnak, Fin ve Alman popülasyonlarını içeren gruplarda yapmış oldukları araştırmalarda SNP-43 (intron 3'te G->A değişimi) ve SNP-63 (intron 13'te C->T değişimi) polimorfizmlerinin Meksikalı-Amerikalılarda, Boşnak ve Fin popülasyonlarında T2DM gelişimi riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, Meksikalı-Amerikalılarda, intron 6'da lokalize SNP-19 polimorfizminin T2DM gelişimi ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir [106].

Kalpain 10 geninin Tip 2 diyabetle olan ilişkisi gündeme geldikten sonra değişik etnik gruplarda çok sayıda araştırma yapılmıştır. *Kalpain 10* geninde birden fazla varyantın T2DM ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [108].

Bu fikir üzerine yapılan ileri çalışmalarda *CAPN10* geni SNP-43, -19 ve -63 ele alındığında 112/121 haplotip kombinasyonunun Meksikalı-Amerikalılarda daha belirgin olmak üzere Alman ve Fin hastalarda T2DM gelişim riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı ve bu haplotip kombinasyonlarının Meksikalı-Amerikalılarda %14, Avrupalılar 'da ise %4 oranında görüldüğü belirtilmiştir [106].

Evans ve arkadaşları (2000), *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi C allelinin ve aynı zamanda SNP-44, -43, -19, -63 haplotip kombinasyonlarından 2111/2111 ve

2111/1111'in T2DM gelişim riskini arttırdığı sonucuna ulaşmışlar ve SNP-44 gen polimorfizminin önemini ortaya koymuşlardır [149].

Malecki ve arkadaşları (2002), Leh popülasyonunda yapmış oldukları çalışmalarında SNP-43, -19 ve -63 haplotip kombinasyonlarından 121/121 haplotipinin aile öyküsü bulunan T2DM hastalarında hastalık riskini arttırdığını tespit etmişlerdir [92].

Rasmussen ve arkadaşları (2002) tarafından İskandinav Kafkas popülasyonunda [218] ve Fingerlin ve arkadaşları (2002) tarafından Fin popülasyonunda [219] yapılan çalışmalarda *CAPN10* gen polimorfizmleri ile artmış T2DM gelişim riski arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Orho-Malender ve arkadaşları (2002), Fin popülasyonunda yapmış oldukları çalışmalarında *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi G allelinin ve SNP-63 polimorfizmi T allelinin, ayrıca SNP-44, 43, -19 ve -63 1121/1121 haplotip kombinasyonlarının T2DM gelişim riskini arttırdığını ifade etmişlerdir [144].

Cassell ve arkadaşları (2002), Güney Hint popülasyonunda *CAPN10* geni SNP-44, -43, -19 ve -63 polimorfizmlerini değerlendirdikleri çalışmalarında bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş karbonhidrat toleransı (IGT) hastalarında SNP-63 polimorfizmi T allelinin ve 1112 haplotip kombinasyonunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla görüldüğünü, ilaveten 1112/1121 ve 1112/1221 haplotip kombinasyonlarının IGT riskini, 1112/1121 haplotip kombinasyonunun ise T2DM gelişim riskini artırdığını tespit etmişlerdir [152].

Chen ve arkadaşları (2005), Nijer popülasyonunda *CAPN10* geni SNP-43, -56 ve -63 haplotip kombinasyonlarını araştırdıkları çalışmalarında 221 haplotipinin T2DM gelişim riskini 3,8 kat artırdığı sonucuna ulaşmışlardır [220].

Elbein ve arkadaşları (2002) çalışmalarında, Kafkas ve Kuzey Avrupa popülasyonlarında *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin insülin hassasiyetini

azalttığını ve SNP-43, -19, -63 polimorfizmleri 221 haplotip kombinasyonlarının T2DM ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [221].

Kifagi ve arkadaşları (2008), Tunus popülasyonunda *CAPN10* geni SNP-43, -19, -110 ve -63 polimorfizmlerini araştırdıkları çalışmalarında, SNP-43 polimorfizmi A allelinin T2DM ile ilişkili olduğu ve SNP-43, -10 ve -63 haplotip kombinasyonları ele alındığında ise 121/221 haplotip kombinasyonunun T2DM gelişim riskini arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır [222].

Adak ve arkadaşları (2010) Batı Hint popülasyonunda *CAPN10* geni SNP-43, -19 ve -63 polimorfizmlerini araştırdıkları çalışmalarında, SNP-63 polimorfizmi T alleli ve 112 haplotip kombinasyonu ile artmış T2DM gelişim riski arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır [135].

Glukokortikoidler hayatın her aşamasında yaşamsal önem taşırlar. Adını glukoz düzenleyici özelliklerinden almakla birlikte lipid ve protein metabolizması, immün yanıtın düzenlenmesi, dolaşım sistemi, böbrek işlevleri, büyüme, kemik metabolizması ve merkezi sinir sistemi aktivitesi üzerine çoklu etkileri vardır. Stres durumunda salgılanmaları on kata kadar artarak bireyin strese dayanıklılığını sağlar. Bu artış ile kalbin kasılması, atım kapasitesi, katekolaminlerin kan basıncını artırıcı etkisini güçlendirme, kasların çalışma kapasitesini artırma, enerji yedeğini serbestleştirme, inflamatuvar yanıtı düzenleme gibi yaşamsal işlevler oluşur [223].

İnsan *glukokortikoid reseptör (nükleer reseptör alt aile 3, grup C, üye 1 (NR3C1))* geni, 5q31-q32 bandında lokalize olup 9 ekzondan [168-184] ve bir kompleks promotor bölgeden oluşmaktadır [185-187]. İfadelenme ürünü olan glukokortikoid reseptör protein sitoplazmada inaktif olarak bulunmaktadır. Reseptöre glukokortikoid bağlandığı zaman aktifleşerek nükleusa geçer ve nükleusta ya doğrudan hedef genin glukokortikoid yanıt elementine bağlanarak ya da diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek transkripsiyonu başlatır [182, 185]. Glukokortikoidler genel olarak etkilerini glukokortikoid reseptörler aracılığıyla gösterdikleri için [160] *NR3C1* gen

polimorfizmleri bireyler arasında endojen ve ekzojen glukokortikoidlere duyarlılık üzerinde değişkenliğe neden olmaktadır [176, 224, 225].

Başlıca endojen glukokortikoidler, kortizol ve kortikosteron'dur. Kortizol ve kortikosteron memelilerde üretilmekte ancak salgılanması türden türe değişiklik göstermektedir. Kortizol insanlarda predominant olarak üretilmektedir. Glukokortikoid salınımındaki uzun süreli değişiklikler potansiyel olarak tehlikeli olup hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, obezite, T2DM, depresyon, otoimmün inflammatör hastalıkları içeren birçok yaygın hastalığın patogeneze katkı göstermektedir [154-156]. Ayrıca, glukokortikoidler insülin aksiyonunun güçlü bir antagonisti olup aşırı salgılandıklarında insülin direnci ve obeziteyi arttırabilmektedirler [157].

Glukokortikoid reseptör geni üzerinde ilk mutasyon 1991 yılında Hurley ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve glukokortikoid reseptörlerin steroid bağlama bölgelerinde oluşan nokta mutasyonların ailevi glukokortikoid direnci gelişimine neden olduğu bildirilmiştir [224].

Lambert ve arkadaşları (1992), *NR3C1* geninde belirlenmiş mutasyonların, genelleşmiş kortizol direncine neden olduğunu açıklamışlardır [188].

Bray ve Cotton (2003), *NR3C1* gen polimorfizmlerinin genellikle değişmiş GC duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve bu polimorfizmlerin çoğunun genin N-terminal transaktivasyon domainine yerleştiğini ifade etmişlerdir [189].

Schoneveld ve arkadaşları (2004) glukokortikoid salınımının merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları alan hipotalamus tarafından düzenlendiği ve psikososyal stres maruziyeti ile psikopatoloji gelişimi arasında köklü bir bağlantı bulunduğunu ve bu bağlantıda GR fonksiyonunun tahmin edilen asıl rolünün hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen anormallikleri ve GR fonksiyonlarında değişiklik ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [161].

Szczepankiewicz ve arkadaşları (2011), *glukokortikoid reseptör* gen polimorfizmlerinin fizyolojik stres yanıtının modifikasyonu ve major depresif bozukluk ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [214]. Ayrıca, duygu-durum bozukluğu ve şizofreni hastalarında hipokampus ve frontal kortekste azalmış GR mRNA seviyeleri gözlemlenmiştir. Spesifik GR knock-out fare modellerinde, merkezi GR sinyalizasyondaki primer defektin değişmiş HPA eksen düzenlenmesi, bipolar ve unipolar duygulanım bozuklukları gibi stres ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir [190, 191].

Hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen düzensizliği, organizmanın major strese yanıt sistemlerinden biri olup major depresif bozukluk dahil olmak üzere psikosomatik ve psikiyatrik rahatsızlıkların başlangıç ve seyri üzerinde rol oynamaktadır [161].

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre depresyon işlevsellik kaybına yol açan 10 tıbbi neden arasında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada yer almaktadır [226]. Major depresif bozukluk yaşam kalitesinde azalmaya neden olan ilk 5 neden arasında yer almakta ve yaşam boyu insidansının %12-20 arasında olduğu bildirilmektedir [227, 228]. Sullivan ve arkadaşları (2000) monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapmış oldukları çalışmalarında hastalığın kalıtsal özelliğinin %37 civarında olduğunu ortaya koymuşlardır [229].

Knol ve arkadaşları (2006), depresyon hastalarının koroner arter hastalığı ve diyabet gibi fiziksel sağlıkla ilgili sorunlara daha çok maruz kaldıklarını bildirmişlerdir [230]. Evans ve arkadaşları (2005) ise bu depresyon hastalarında bulunan diğer tıbbi durumların prognozunun beklenenden daha kötü olduğunu ifade etmişlerdir [231].

Depresyon sıklıkla obezitenin bir sonucu olarak kabul edilmekte [232-235] ve birçok çalışmada başlangıçtaki depresif belirtilerin, izlem süresince oluşabilecek obezite gelişiminin öngörülmesi amaçlanmaktadır [236].

Genç erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada başlangıçtaki depresif belirtilerin bel çevresiyle ilişkili olduğu ve depresif belirtiler ile VKİ arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı ifade edilmiştir [237].

Obezite giderek yaygınlaşmakta olup Amerika Birleşik Devletleri gibi batılı ülkelerde her üç erişkinden birinde görülür hale gelmiştir [238]. Dünya genelinde de daha sık görülmeye başlayan obezite geliştirmekte olan ülkelerde de toplum sağlığı açısından giderek daha fazla endişe oluşturmaktadır [239, 240]. Obezitenin hem psikolojik hem de fiziksel birçok sorunla ilişkili bulunduğu [241] ve erken yaşta ölümlere neden olduğu [242] bilinmektedir.

Luppino ve arkadaşları (2010), obez bireylerin depresyona yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [235].

Sutin ve Zonderman (2012), depresif belirtiler yaşayan kadınların, bu belirtilerin bulunmadığı kadınlara göre erişkinlik hayatları boyunca daha fazla kilo aldıkları, erkeklerde ise bu durumun tam tersinin görüldüğünü bildirilmişlerdir. Ayrıca, adipozitenin depresif belirtilerin gidişiyle ilişkili olmadığını, kilo alımının depresif belirtiler, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıklarla arasındaki bağlantının aydınlatılmasına katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir [236].

Glukokortikoid reseptör (NR3C1) geninin minör allellerinden olan N363S (rs6195) polimorfizmi GC'lere aşırı duyarlılık ile ilişkilidir [242]. N363S polimorfizmi, *NR3C1* geninin ekzon 2 bölgesi 363. kodonda AAT->AGT (asparajin->serin) değişimidir [193].

Ikeda ve arkadaşları (2001), *NR3C1* geni N363S polimorfizminin artmış glukokortikoid duyarlılığı, bel-kalça çevresi ve VKİ ile ilişkili olduğu ve N363S ve Bc/II polimorfizmlerinin her ikisini taşıyanlarda kolesterol seviyesinin oldukça yüksek olduğu sonucunu bildirmişlerdir [243].

Lin ve arkadaşları (1999), diyabetik olmayan kişilerde N363S polimorfizmi serin alleli taşıyan bireylerde kilo artışı ve merkezi obezite arasında bir ilişkinin bulunduğunu ifade etmişlerdir [192].

Dobson ve arkadaşları (2001), N363S polimorfizmi asparajin alleli taşıyan bireylere kıyasla serin alleli taşıyan bireylerin artmış kortizol hassasiyeti ve vücut kitle indeksine sahip olduklarını ve N363S polimorfizminin kilodan bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [193].

Di Blasio ve arkadaşları (2003), İtalyan obez hastalarda Bc/I ve N363S polimorfizmine sahip kişilerde yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı eğilimi, N363S polimorfizmine sahip kişilerde glukokortikoid hassasiyetinde ve VKİ'nde artış ve Bc/I polimorfizmine sahip kişilerde ise abdominal obezite arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir [244].

Lin ve arkadaşları (2003), obezite, T2DM ve hipertansiyon ile *NR3C1* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında N363S polimorfizminin obezite ile ilişki olduğunu, ancak T2DM ve hipertansiyon ile ilişkisi olmadığını tespit etmişlerdir [245].

Klinik uygulamalarda glukokortikoidler hastalık tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve tedavi etkisi hasta bireyler arasında değişkenlikler göstermektedir. Değişkenliğin *NR3C1* gen polimorfizmlerinden kaynaklandığı düşünülmekte ve hasta bireylerde tedavi için uygun doz miktarına karar verebilmek amacıyla *NR3C1* gen varyantlarının araştırılmasına yönelik olarak yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında, T2DM hastalarında *CAPN10* geni intron 6 bölgesinde SNP-19 (rs3842570), intron 3 bölgesinde SNP-44 (rs2975760) polimorfizmleri ile *NR3C1* geni ekzon 2 bölgesinde N363S (rs6195) polimorfizminin araştırılması amacıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji

ve Metabolizma polikliniğine başvurarak ayaktan veya yatarak tedavi olan 125 Tip 2 diyabet hastası ve 112 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 237 birey incelenmiştir (Bkz. EK-2-EK-3).

DNA eldesi için literatürde birçok yöntem bulunmaktadır. Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda Maniatis [161]'in modifiye edilerek standardize edilmiş fenol-kloroform-izoamil alkol yöntemi kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır.

Çalışma kapsamı içerisinde yer alan bireylerin periferik kanlarından elde edilmiş DNA, PZR yöntemi ile çoğaltılmış, *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminin genotiplendirmesi doğrudan PZR sonrasında gerçekleştirilen agaroz jel elektroforezi yöntemi ile *CAPN10* geni SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmlerinin genotiplendirmesi ise PZR sonrasında gerçekleştirilen RFLP yöntemi ile yapılmıştır.

Diyabet hastalarında *CAPN10* geni SNP-19 ve SNP-44 polimorfizmleri ile *NR3C1* geni N363S polimorfizmine ait gen polimorfizmlerinin tarandığı çalışmalar, literatür ışığında değerlendirilerek *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizminde Shima ve arkadaşları (2003) [246], SNP-44 polimorfizminde Daimon ve arkadaşlarının (2002) [247] ve *NR3C1* geni N363S polimorfizminde Roussel ve arkadaşlarının (2003) [248] çalışmalarında kullandıkları primerler ve PZR şartlarının diğer araştırmacılar tarafından da tercih edildiği görülmüştür.

Kalpain 10 ve *NR3C1* genlerinin NCBI (The National Center for Biotechnology Information)'da yer alan gen dizilerinde SNP-19 polimorfizmi için intron 6, SNP-44 polimorfizmi için intron 3 ve N363S polimorfizmi için ekzon 2 bulunarak primerlerin doğru bölgeye hibridize olup olmadığı kontrol edilmiştir. Primerlerin diziyle birebir eşleşmesi ve PZR-RFLP analizi için primerlerin ekzonun başladığı (ileri primer için) ve ekzonun bittiği (geri primer için) nükleotidlere 20-30 nükleotid uzaklıkta olması ve çoğaltılan bölgenin 200-400 bp arasında olması kriterleri göz önüne alınarak *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizmi için Shima ve arkadaşları [246],

CAPN10 geni SNP-44 polimorfizmi için Daimon ve arkadaşları [247] ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmi için Roussel ve arkadaşlarının [248] çalışmalarında kullandıkları primerler ve PZR şartlarının kullanılmasının uygun olduğuna karar verilmiştir.

Mutasyon taraması, restriksiyon enzim kesimleme, tek-iplik nükleotid konformasyon polimorfizmi (SSCP) ve DNA dizi analizi gibi birçok yöntemle yapılabilmektedir. Restriksiyon enzim kesimleme yöntemi belirli bir bölgede tanımlı, özgül bir mutasyonun tespiti için kullanılabilir bir yöntemdir.

Üç farklı popülasyon üzerinde yapılan çalışmada, *CAPN10* geni SNP-43 (rs3792267), SNP-19 ve SNP-63 (rs5030952) polimorfizmleri ile T2DM gelişim riski arasında iki-üç kat artmış bir ilişki olduğu bildirilmiştir [106, 144, 151-153]. Horikawa ve arkadaşları (2000), farklı popülasyonlarda SNP-44, SNP-43, SNP-19 ve SNP-63 allel frekanslarında önemli farklılıkların mevcut olduğunu açıklamışlardır [106].

Çalışmamızda, Türk popülasyonunun heterojen genetik yapısı nedeniyle farklı allel ve genotip frekansları gözlenmiştir. Rastgele olmayan evlilikler, mutasyon oranındaki değişiklikler, seleksiyon, genetik kayma (genetik drift) ve gen akımı (gene flow) gibi faktörler bir toplumda gen frekansı değişimlerine ve bir kuşaktan diğerine allel frekanslarında artış veya azalışa neden olurlar. Gen-gen veya gen-çevre etkileşimleri de araştırma kapsamında incelenmiş farklı popülasyonlarda *CAPN10* ve *NR3C1* genlerinin genetik etkilerini değiştirmiş olabilir. Örneğin, önceki bağlantı analizleri ve aile tabanlı araştırmalarda kromozom 2q37 üzerinde yer alan NIDDM1 lokusu ile kromozom 15q21.1 üzerinde yer alan CYP19 lokusu arasındaki etkileşim ile T2DM gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu işaret edilmiştir [249].

Rasmussen ve arkadaşları (2002) tarafından İskandinav-Kafkaslarda T2DM, insülin direnci ve bozulmuş akut insülin salınımı ile *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, SNP-19 polimorfizmi ki-kare analiz bulgularına göre

T2DM ($p=0,79$) ve kontrol grupları ($p=0,61$) arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı ve T2DM gelişimi için delesyon allelinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir [218].

Parra ve arkadaşları (2004) tarafından San Luis Vadisi, Colorado'da Amerikalı-İspanyol popülasyonu üzerinde T2DM gelişimi ve gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizmi ki-kare analiz bulgularına göre insersiyon alleli için T2DM hastalarında $p=0,540$, kontrol grubunda $p=0,573$ ve delesyon alleli için T2DM hastalarında $p=0,460$ ve kontrol grubunda $p=0,427$ olarak tespit edilmiş ve T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı ve T2DM gelişimi için delesyon allelinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir [250].

Zaharna ve arkadaşları (2007) tarafından Gazze Şeridi, Filistin'de T2DM gelişimi ile *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre insersiyon alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,57, kontrol gruplarında 0,60 ve delesyon alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,43 ve kontrol gruplarında 0,40 olarak belirlenmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı ve T2DM gelişimi için delesyon allelinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir ($p=0,66$) [251].

Ezzidi ve arkadaşları (2010) tarafından Tunus Arap popülasyonu üzerinde T2DM gelişimi ve *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre delesyon allel frekansı T2DM hastalarında 0,464, kontrol grubunda 0,404 olarak belirlenmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunduğu ($p=0,007$) ve T2DM gelişimi için delesyon allelinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir [252].

Çalışmamızda, *CAPN10* geni SNP-19 polimorfizmi 2x2 kontenjans ki-kare analiz bulgularına göre T2DM ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontroller arasında allel

frekansları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,099$). SNP-19 polimorfizmi allel frekansları bakımından çalışma bulgularımızın Rasmussen ve arkadaşları [217], Parra ve arkadaşları [250] ve Zaharna ve arkadaşları [251] tarafından bildirilmiş olan bulgularla uyumlu olduğu, buna karşın Ezzidi ve arkadaşları [252] tarafından bildirilmiş sonuçlardan farklı olduğu görülmüştür.

Araştırma bulgularımızda, delesyon allel frekansı T2DM hastalarında 0,65, diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde 0,57 ve insersiyon allel frekansı T2DM hastalarında 0,35 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde 0,43 olarak tespit edilmiştir. SNP-19 allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda insersiyon alleli referans olarak alınmıştır ($OR=1,00$).

Çalışmamızda delesyon alleli ile T2DM gelişimi arasında risk oranı 1,388 (%95 GA: 0,940-2,049) olarak belirlenmiş ve Rasmussen ve arkadaşları [217], Parra ve arkadaşları [250], Zaharna ve arkadaşları [251] ile Ezzidi ve arkadaşları [252] tarafından bildirilmiş sonuçlarla uyumlu olarak T2DM gelişimi için delesyon allelinin risk faktörü olduğu görülmüştür.

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak SNP-19 polimorfizmi allel frekansı ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda delesyon allel frekansı T2DM kadın hastalarda 0,66, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrol grubunda 0,51 ve T2DM erkek hastalarda 0,63 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrol grubunda 0,65 olarak belirlenmiştir. İnsersiyon allel frekansı ise T2DM kadın hastalarda 0,34, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,48 ve T2DM erkek hastalarda 0,37, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,35 olarak belirlenmiştir. SNP-19 allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda insersiyon alleli referans olarak alınmıştır ($OR=1,00$).

Rasmussen ve arkadaşları (2002) tarafından T2DM hastalarında SNP-19 polimorfizmi homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,39, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,47 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,14, kontrol grubunda homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,37, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,47 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,16 olarak belirlenmiş olup T2DM ($p=0,84$) ve kontrol grupları ($p=0,78$) arasında SNP-19 genotip frekansı bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı ifade edilmiştir [217].

Zaharna ve arkadaşları (2007) tarafından T2DM hastalarında SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,40, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,35 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,25, kontrol grubunda SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,44, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,33 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,23 olarak tespit edilmiş olup SNP-19 polimorfizmi genotip frekansı bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir ($p=0,92$) [251].

Ezzidi ve arkadaşları (2010) tarafından T2DM hastalarında SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,269, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,533 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,197, kontrol grubunda SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,345, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,503 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,152 olarak belirlenmiş ve SNP-19 polimorfizmi genotip frekansı bakımından T2DM hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$) [252].

Çalışma grubumuzu oluşturan Türk popülasyonunda T2DM hastalarında SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,16, kontrol grubunda 0,26, heterozigot Ins/Del genotip frekansı T2DM hastalarında 0,39, kontrol grubunda 0,34 ve homozigot Del/Del genotip frekansı T2DM hastalarında 0,45 ve kontrol grubunda 0,40 olarak belirlenmiş olup SNP-19 heterozigot Ins/Del ve homozigot Del/Del genotipleri bakımından T2DM ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. SNP-19 allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda homozigot Ins/Ins genotipi

referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Çalışmamız kapsamında elde etmiş olduğumuz bulgularımızın, Rasmussen ve arkadaşları [217] ile Zaharna ve arkadaşları [251] tarafından bildirilmiş bulgularla uyumlu olduğu, ancak Ezzidi ve arkadaşları [252] tarafından bildirilmiş bulgulardan farklı olduğu tespit edilmiştir.

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak SNP-19 polimorfizmi genotip frekansı ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,15, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrol grubunda 0,30 ve T2DM erkek hastalarda 0,18 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrol grubunda 0,21 olarak, SNP-19 heterozigot Ins/Del genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,39, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,39 ve T2DM erkek hastalarda 0,39, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,28 ve SNP-19 homozigot Del/Del genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,46, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,32 ve T2DM erkek hastalarda 0,43, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,51 olarak belirlenmiştir. SNP-19 genotip frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda homozigot Ins/Ins genotipi referans olarak alınmıştır (OR=1,00).

Rasmussen ve arkadaşları (2002) tarafından SNP-19 homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı T2DM hastalarında 0,39, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,47, homozigot Del/Del genotip frekansı 0,14 ve kontrol grubunda homozigot yabanıl Ins/Ins genotip frekansı 0,37, heterozigot Ins/Del genotip frekansı 0,47 ve homozigot Del/Del genotip frekansı 0,16 olarak belirlenmiş ve SNP-19 genotip frekansı ile T2DM ($p=0,84$) ve kontrol grubu ($p=0,81$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir [217].

Ezzidi ve arkadaşları (2010) tarafından SNP-19 heterozigot Ins/Del genotipe sahip bireylerde T2DM gelişimi risk oranı 1,35 (%95 GA: 1,08-1,68) ve homozigot

Del/Del genotipe sahip bireylerde 1,61 (%95 GA: 1,20-2,18) olarak belirlenmiş ve T2DM gelişimi ile homozigot Del/Del genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu bildirilmiştir [252].

Ezzidi ve arkadaşları [252] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda, heterozigot Ins/Del genotipine sahip bireylerde T2DM gelişimi için risk oranı 1,912 (%95 GA: 0,95-4,039) ve homozigot Del/Del genotipe sahip bireylerde T2DM gelişimi için risk oranı 0,878 (%95 GA: 0,906-3,892) olarak belirlenmiştir. SNP-19 delesyon (146 bç) alleli taşıyan bireylerde risk oranı risk oranı 1,388 (%95 GA: 0,940-2,049) ve $p=0,986$ olarak tespit edilmiş olup T2DM gelişimi açısından delesyon allelinin yüksek risk taşıdığı belirlenmiştir.

Ezzidi ve arkadaşları (2010), T2DM hastalarında ve kontrol grubunda homozigot Del/Del genotip ile artmış vücut ağırlığı (OR=2,17; %95 GA: 1,33-3,51) arasında bir ilişki bulunduğu ancak, heterozigot Ins/Del genotip ile ilişkili bulunmadığı bildirilmiş ve SNP-19 homozigot Del/Del genotip ile artmış VKİ arasında bir ilişki bulunduğunu açıklanmıştır [252].

Zaharna ve arkadaşları (2007), T2DM hastalarında ve kontrol grubunda heterozigot Ins/Del genotipe sahip bireylerde TG ve TK değerinin homozigot Del/Del genotipe sahip bireylere göre daha yüksek olduğunu tespit ettikleri çalışmalarında SNP-19 polimorfizminin artmış TG ve TK ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir [251].

Çalışmamız kapsamında incelemiş olduğumuz klinik ve laboratuvar parametre analizlerinde, *CAPN10* geni SNP-19 heterozigot polimorfik genotipe sahip bireylerle kıyaslandığında homozigot Del/Del genotipe sahip T2DM hastası kadın ve erkeklerde VKİ değerinin yüksek, buna karşın TK ve TG değerlerinin düşük olduğu belirlenmiş ve elde ettiğimiz sonuçların Zaharna ve arkadaşları [251] tarafından bildirilmiş sonuçlardan farklı ancak Ezzidi ve arkadaşları [252] tarafından bildirilmiş sonuçlarla uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Daimon ve arkadaşları (2002) tarafından Japonya’da T2DM gelişim riski ile *CAPN0* gen polimorfizmlerinin araştırıldığı çalışmada, SNP-44 için T alleli risk alleli olarak bildirilmiş ve T allel frekansı T2DM hastalarında 0,56 ve kontrol grubunda 0,54 olarak belirlenmiş olup T alleli bakımından T2DM ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [247].

Horikawa ve arkadaşları (2003) tarafından Japon popülasyonunda T2DM gelişim riski ile *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, SNP-44 polimorfizm frekansı T2DM hastalarında 0,90 ve kontrol grubunda 0,93 olarak bulunmuş olup SNP-44 ki-kare analiz bulgularına göre T2DM ve kontrol grupları arasında ($p=0,13$) allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [253].

Parra ve arkadaşları (2004) tarafından San Luis Vadisi, Colorado’da Amerikalı-İspanyol popülasyonu üzerinde T2DM gelişimi ve gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi ki-kare analiz bulgularına göre T alleli için T2DM hastalarında $p=0,892$, kontrol grubunda $p=0,862$ ve C alleli için T2DM hastalarında $p=0,108$ ve kontrol grubunda $p=0,138$ olarak tespit edilmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [250].

Zaharna ve arkadaşları (2007) tarafından Gazze Şeridi, Filistin’de T2DM gelişimi ile *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre T alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,74, kontrol gruplarında 0,89 ve C alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,26 ve kontrol gruplarında 0,11 olarak belirlenmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir farklılık bulunduğu bildirilmiştir ($p=0,01$) [251].

Demirci ve arkadaşları (2008) tarafından Türk popülasyonunda T2DM gelişimi ile *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre T alleli için T2DM

hastalarında allel frekansı 0,874, kontrol gruplarında 0,951 ve C alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,049 ve kontrol gruplarında 0,126 olarak belirlenmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında SNP-44 polimorfizmi allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunduğu ($p=0,002$) ve T2DM hasta ve kontrol gruplarında C alleli ile kıyaslandığında T allel frekansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [254].

Arslan ve arkadaşları (2010) tarafından Türk popülasyonunda T2DM gelişimi ile *CAPN10* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre T alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,86, kontrol gruplarında 0,80 ve C alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,14 ve kontrol gruplarında 0,20 olarak belirlenmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında SNP-44 polimorfizmi allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı ($p=0,079$) ve T2DM hasta ve kontrol gruplarında C alleli ile kıyaslandığında T allel frekansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [255].

Çalışmamızda, *CAPN10* geni SNP-44 polimorfizmi 2x2 kontenjans ki-kare analiz bulgularına göre T2DM ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontroller arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,344$). Çalışma bulgularımızın, Daimon ve arkadaşları [247], Horikawa ve arkadaşları [253], Parra ve arkadaşları [250] ile Arslan ve arkadaşları [255] tarafından bildirilmiş olan bulgularla uyumlu olduğu, ancak Zaharna ve arkadaşları [251] ile Demirci ve arkadaşları [254] tarafından bildirilmiş olan bulgularla uyumlu olmadığı görülmüştür.

Araştırma bulgularımızda T allel frekansı T2DM hastalarında 0,67, diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde 0,71 ve C allel frekansı T2DM hastalarında 0,333 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde 0,29 olarak tespit edilmiş olup T2DM ve kontrol gruplarında Parra ve arkadaşları [250], Zaharna ve arkadaşları [251], Demirci ve arkadaşları [254] ile Arslan ve arkadaşları [255] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olarak T allel frekansının C allel frekansına kıyasla daha

yüksek olduğu belirlenmiştir. SNP-44 polimorfizmi allel frekansı ile T2DM gelişim riski analizi yapılırken çalışmamızda C alleli referans olarak alınmıştır (OR=1,00).

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak SNP-44 polimorfizmi allel frekansı ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda SNP-44 T allel frekansı T2DM kadın hastalarda 0,65, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrol grubunda 0,69 ve T2DM erkek hastalarda 0,69 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrol grubunda 0,74 olarak belirlenmiştir. SNP-44 C allel frekansı ise T2DM kadın hastalarda 0,35, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,32 ve T2DM erkek hastalarda 0,32, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,26 olarak belirlenmiştir. SNP-44 allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda C alleli referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Tip 2 diyabet hastası ve diyabet hastası olmayan kontrol grubu kadın ve erkeklerde T allel frekansının C allel frekansından yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Daimon ve arkadaşları (2002) tarafından SNP-44 polimorfizmi için homozigot TT genotipi risk genotipi olarak bildirilmiş ve T2DM hastalarında SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,61, heterozigot TC genotip frekansı 0,19 ve homozigot CC genotip frekansı 0,01, diyabet hastası olmayan kontrol grubunda SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,59, heterozigot TC frekansı 0,22 olarak belirlenmiş ve kontrol grubunda CC genotipi tespit edilmemiştir [247].

Zaharna ve arkadaşları (2007) tarafından T2DM hastalarında SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,65, heterozigot TC genotip frekansı 0,19 ve homozigot CC genotip frekansı 0,16 ve kontrol grubunda SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,83, heterozigot TC genotip frekansı 0,10 ve homozigot CC genotip frekansı 0,07 olarak tespit edilmiş olup SNP-44 polimorfizmi bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,10$) ve SNP-44 polimorfizmi heterozigot TC ve homozigot CC genotip frekansı

ile kıyaslandığında homozigot TT genotip frekansının T2DM hasta ve kontrol gruplarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir [251].

Demirci ve arkadaşları (2008) tarafından T2DM hastalarında SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,75 ve heterozigot TC genotip frekansı 0,25, kontrol grubunda SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,90 ve heterozigot TC genotip frekansı 0,10 olarak tespit edilmiş olup SNP-44 polimorfizmi bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olduğu ($p=0,006$) ve SNP-44 polimorfizmi heterozigot TC ve homozigot CC genotip frekansı ile kıyaslandığında homozigot TT genotip frekansının T2DM hasta ve kontrol gruplarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir [254].

Arslan ve arkadaşları (2010) tarafından T2DM hastalarında SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,72 ve heterozigot TC+homozigot CC genotip frekansı 0,28, kontrol grubunda SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,60 ve heterozigot TC+homozigot CC genotip frekansı 0,40 olarak belirlenmiş olup SNP-44 polimorfizmi bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,07$) ve SNP-44 polimorfizmi heterozigot TC ve homozigot CC genotip frekansı ile kıyaslandığında homozigot TT genotip frekansının T2DM hasta ve kontrol gruplarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir [255].

Çalışma grubumuzu oluşturan Türk popülasyonunda T2DM hastalarında SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotip frekansı 0,63, kontrol grubunda 0,71, heterozigot TC+homozigot CC genotip frekansı T2DM hastalarında 0,37, kontrol grubunda 0,29 olarak belirlenmiş olup SNP-44 polimorfizmi bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,216$), çalışmamız kapsamında elde etmiş olduğumuz bulgularımızın Zaharna ve arkadaşları [251] ile Arslan ve arkadaşları [255] tarafından bildirilmiş bulgularla uyumlu olduğu, ancak Demirci ve arkadaşları [254] tarafından bildirilmiş bulgulardan farklı olduğu tespit edilmiştir. SNP-44 polimorfizmi ile T2DM gelişim riski analizi yapılırken

çalışmamızda homozigot CC ve heterozigot TC genotip frekansı referans olarak alınmıştır (OR=1,00).

Çalışmamızda, T2DM ve kontrol gruplarında Daimon ve arkadaşları [247], Zaharna ve arkadaşları [251], Demirci ve arkadaşları [254] ile Arslan ve arkadaşları [255] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olarak homozigot TT genotip frekansının heterozigot TC ve homozigot CC genotip frekansına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak SNP-44 polimorfizmi genotip frekansı ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda SNP-44 homozigot TT genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,63, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrol grubunda 0,69 ve T2DM erkek hastalarda 0,63 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrol grubunda 0,74 olarak, SNP-44 heterozigot TC genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,05, T2DM erkek hastalarda 0,02 olarak tespit edilmiştir. SNP-44 homozigot CC genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,32, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,31 ve T2DM erkek hastalarda 0,26, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,26 olarak belirlenmiştir. SNP-44 genotip frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda homozigot CC ve heterozigot TC genotipleri referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Tip diyabet hastası ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubu kadın ve erkeklerde SNP-44 homozigot TT genotip frekansı heterozigot TC ve homozigot CC genotip frekanslarından yüksek bulunmuştur.

Kalpain 10 geninin ilk tanımlandığı popülasyonlardan biri olan Meksikalılarda, Bosque-Plata ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan bir çalışmada SNP-44 homozigot TT genotipi ve T allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında kuvvetli bir ilişkili olduğu bildirilmiştir [256].

Zaharna ve arkadaşları (2007) tarafından Gazze Şeridi, Filistin’de yapılmış olan çalışmada T2DM ve kontrol grubu arasında SNP-44 polimorfizmi allel frekansı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunduğu ($p=0,01$) ve C allelinin T2DM gelişimini 2,7 kat artırdığı tespit edilmiştir [251].

Demirci ve arkadaşları (2008) tarafından Türk popülasyonunda T2DM ve kontrol grubu arasında SNP-44 polimorfizm frekansı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0,01$), T2DM hastalarında (OR=0,324, %95 GA: 0,139-0,752) SNP-44 polimorfizm frekansının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ve Türk popülasyonunda SNP44 polimorfizmi heterozigot TC genotipi ile T2DM gelişimi arasında oldukça yüksek bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir [254].

Arslan ve arkadaşları (2010) tarafından Türk popülasyonunda T2DM ve kontrol grubu arasında SNP-44 genotip frekansı ($p=0,07$) ve allel frekansı ($p=0,079$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiş ve Türk toplumunda özellikle erkeklerde TT genotipi ve T allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında kuvvetli bir ilişkili olduğu bildirilmiştir [255].

Horikawa ve arkadaşları (2000) tarafından yapılmış fonksiyonel çalışmalar SNP-44 polimorfizminin bir güçlendirici element içerisine yerleşim gösterdiğini ve CAPN10 ifadenmesini etkileyebileceğini bildirmişlerdir [106]. Evans ve arkadaşları (2001) Birleşik Krallıkta yaptıkları çalışmalarında SNP-44 polimorfizmi C alleli ile T2DM gelişimi arasında 1,5-2,5 kat artmış bir ilişki bulunduğunu tespit etmişlerdir [149].

Weedon ve arkadaşları (2003) tarafından yapılmış meta-analiz çalışması sonuçları, Evans ve arkadaşlarının bulgularını doğrulamış ve SNP-44 polimorfizminin T2DM gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [257].

Horikawa ve arkadaşları [106], Evans ve arkadaşları [149], Weedon ve arkadaşları [257], Zaharna ve arkadaşları [251] ile Demirci ve arkadaşları [254] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda, SNP-44 polimorfizmi homozigot TT genotipe sahip bireylerde risk oranı 0,691 (%95 GA: 0,385-1,242) ve

T allel taşıyan bireylerde risk oranı 0,817 (%95 GA: 0,537-1,242) olarak belirlenmiş ve homozigot TT genotipi ile T allel frekansının T2DM gelişimi üzerinde C allel taşıyan bireylere göre daha düşük bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

SNP-44 polimorfizmi ile T2DM gelişim riski analizi yapılırken çalışmamızda homozigot TT ve heterozigot TC genotipleri ile C alleli referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Çalışmamızda SNP-44 polimorfizmi heterozigot TC genotipi ile T2DM gelişimi arasında oldukça yüksek bir ilişki bulunduğu, TC genotipinin kadın ve erkeklerde 1,34 kat, kadınlarda 3 kat ve erkeklerde ise 5 kat artmış T2DM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Rasmussen ve arkadaşları (2002) tarafından Han Çinlileri üzerinde yapılan bir çalışmada SNP-44 polimorfizmi CC genotipi ile C allelinin obezite hastalarında yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir [218].

Daimon ve arkadaşları (2002), Japonlarda SNP-44 polimorfizmi CC genotipi ve C alleli taşıyan bireylerle kıyaslandığında TT genotipi ve T alleli taşıyan bireylerde TK ve HDL değerlerinin düşük, buna karşın TG değerinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve SNP-44 TT genotipi ve T allelinin diyabet, obezite ve hipertansiyon için bir risk faktörü olmadığı ancak artmış serum kolesterol ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir [247].

Zaharna ve arkadaşları (2007), T2DM hastalarında ve kontrol grubunda SNP-44 polimorfizmleri ile TG ve TK arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında TG ve TK değerlerinin T2DM hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu hasta ve kontrol grupları ile TG ($p<0,01$) ve TK ($p=0,01$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğunu tespit etmişlerdir. Tip 2 diyabet hasta grubunda TG değerleri TT genotipli bireylerde $2,33\pm0,29$, TC genotipli bireylerde $2,29\pm0,15$ ve CC genotipli bireylerde $2,27\pm0,26$, kontrol grubunda TT genotipli bireylerde $2,06\pm0,20$, TC genotipli bireylerde $2,18\pm0,10$ ve CC genotipli bireylerde $2,17\pm0,8$ olarak bildirilmiş ve SNP-44 genotipleri ile T2DM hastaları ($p=0,87$) ve kontrol grupları ($p=0,63$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, T2DM hastalarında TK değeri TT genotipli bireylerde 198 ± 43 , TC genotipli bireylerde 198 ± 43 ve CC genotipli bireylerde 187 ± 26 , kontrol grubunda TT genotipli bireylerde 183 ± 30 , TC genotipli bireylerde 156 ± 13 ve CC genotipli bireylerde 183 ± 15 olarak bildirilmiş ve SNP-44 genotipleri ile T2DM hastaları ($p=0,24$) ve kontrol grubunda ($p=0,30$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir [251].

Demirci ve arkadaşları (2008), T2DM gelişiminde yüksek etkiye sahip olduğunu belirledikleri TC genotipi ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, T2DM hastalarında homozigot TT genotipli bireylere kıyasla heterozigot TC genotipli bireylerde T2DM süresinin ve VKİ değerlerinin yüksek olduğu, buna karşın yaş, AKŞ, HbA_{1c}, TK, TG, LDL ve HDL değerlerinin düşük olduğunu ve T2DM hasta grubunda SNP-44 polimorfizmi heterozigot TC ve homozigot TT genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu açıklamışlardır ($p=0,034$). Ayrıca, T2DM hastalarında VKİ değerini heterozigot TC genotipli bireylerde $30,75 \pm 0,70$, homozigot TT genotipli bireylerde $28,98 \pm 0,35$ olarak belirlemişlerdir ve Türk T2DM hastalarında CAPN10 geni SNP-44 polimorfizminin artmış VKİ ile ilişkili olduğu tespitinde bulunmuşlardır [254].

Arslan ve arkadaşları (2010), T2DM gelişiminde yüksek etkiye sahip olduğunu belirledikleri TT genotipi ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında T2DM hastalarında heterozigot TC genotipli bireylere kıyasla homozigot TT genotipli bireylerde VKİ, AKŞ, TKŞ, LDL ve TG değerlerinin yüksek olduğu, buna karşın HDL değerinin ise düşük olduğunu ve SNP-44 genotipleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını tespit etmişlerdir [255].

Kalpain 10 geni SNP-44 genotipleri ile T2DM hastalarında ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde klinik ve laboratuvar bulgularını araştırdığımız çalışmamızda, homozigot TT genotipine kıyasla artmış T2DM gelişimi ile ilişkili bulmuş olduğumuz heterozigot TC genotipine sahip bireylerde boy, kilo, T2DM

süresi, VKİ, HbA_{1c}, AKŞ ve TKŞ değerlerinin yüksek, buna karşın TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin düşük olduğunu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz sonuçlarımızı literatürde Türk T2DM hastalarında Demirci ve arkadaşları [254] ile Arslan ve arkadaşları [255] tarafından yapılmış çalışmalarla kıyasladığımızda, sonuçlarımızın Demirci ve arkadaşları [254] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. SNP-44 heterozigot TC genotipi ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki ilişki bakımından SNP-44 TC genotipine sahip T2DM hastalarında VKİ değerinin yüksek, ancak TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. SNP-44 TC genotipine sahip T2DM hastalarında TG değerinin düşük olduğu sonucumuz Zaharna ve arkadaşları [251] tarafından bildirilmiş sonuçları da desteklemektedir.

Çalışmamızda SNP-44 heterozigot TC genotipli T2DM hastalarında VKİ $30,62 \pm 3,98$ kg/m², homozigot TT genotipli T2DM hastalarında $28,12 \pm 3,36$ kg/m² ve homozigot CC genotipli T2DM hastalarında $27,68 \pm 3,41$ olarak belirlenmiş olup SNP-44 genotipleri ile VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,098$) olmadığı tespit edilmiştir.

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak SNP-44 polimorfizmi ile T2DM hastalarında klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda SNP-44 heterozigot TC genotipli kadın ve erkek T2DM hastalarında VKİ değerinin yüksek olduğu görülmüştür.

SNP-44 heterozigot TC genotipli T2DM kadın hastalarda VKİ $31,52 \pm 5,52$ kg/m², homozigot TT genotipli T2DM kadın hastalarda $29,17 \pm 3,25$ kg/m² ve homozigot CC genotipli T2DM kadın hastalarda $28,33 \pm 4,05$ olarak belirlenmiş olup SNP-44 genotipleri ile VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,335$) olmadığı tespit edilmiştir.

SNP-44 heterozigot TC genotipli T2DM erkek hastalarda VKİ $30,08 \pm 3,39 \text{ kg/m}^2$, homozigot TT genotipli T2DM erkek hastalarda $26,59 \pm 2,95 \text{ kg/m}^2$ ve homozigot CC genotipli T2DM erkek hastalarda $26,50 \pm 1,17$ olarak belirlenmiş olup SNP-44 genotipleri ile VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,031$) tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, Türk popülasyonunda SNP-44 polimorfizmi TC genotipi ile T2DM gelişimi arasında yüksek bir ilişki bulunduğu ve özellikle TC genotipine sahip erkek T2DM hastalarında artmış VKİ ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Elde etmiş olduğumuz bu sonucun *CAPN10* geni ile T2DM gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalara yeni ufuklar getireceği kanaatindeyiz.

Van Rossum ve arkadaşları (2003), *NR3C1* geni N363S polimorfizminin, glukokortikoid hassasiyetinde ve VKİ’nde artış ile azalmış kemik mineral yoğunluğuna eğilime neden olduğunu açıklamışlardır [258].

Huizenga ve arkadaşları (1998) Hollanda popülasyonunda *NR3C1* geni N363S polimorfizmini araştırdıkları çalışmalarında, N363S polimorfizmine sahip kişilerde VKİ’nde artış ve trabeküler kemiklerde kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir [259].

Lin ve arkadaşları (1999), N363S polimorfizmi ile artmış VKİ arasındaki ilişkiyi doğrulamışlar ve homozigot serin alleli taşıyan bireylerde heterozigot serin alleli taşıyanlara göre VKİ’nin daha yüksek olduğunu ifade ederek VKİ artışında allel dozunun etkili olduğunu açıklamışlardır [192]. Rosmond (2002) [160], Dobson ve arkadaşları (2001) [193] Kafkas erkeklerde N363S polimorfizminin bel-kalça oranında artış ile ilişkili olduğunu ancak VKİ, serum lipid düzeyi ve glukoz toleransı üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını açıklamaları ile N363S polimorfizminin rolü ile ilgili olarak bazı tartışmalar ortaya çıkmıştır.

Halsall ve arkadaşları (2000) [260], Echwald ve arkadaşları (2001) [261] ile Rosmond ve arkadaşları (2001) [262] tarafından yapılan çalışmalarda, N363S polimorfizmi ile VKİ arasında bir ilişki bulunmadığı açıklanmıştır [263].

Lin ve arkadaşları (2003) tarafından Sidney, Avustralya’da KuzeyAvrupa/İngiliz popülasyonunda N363S polimorfizminin kilodan bağımsız olarak koroner arter hastalığı, aterosklerozis risk faktörlerinden TK, TG ve HDL değerlerinde artış, obezite ve bazı hasta gruplarında kilo artışı ile ilişkili olduğu, buna karşın hipertansiyon ve T2DM ile ilişkili olmadığı açıklanmıştır. Aynı çalışmada, 363S allel frekansının anjina pectoris hastalarında oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir [245].

Japon ve Çin popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda N363S polimorfizmi ile hipertansiyon ve T2DM gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır [243].

Lin ve arkadaşları (2003) tarafından T2DM gelişimi ile *NR3C1* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *NR3C1* geni N363S polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre A alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,92, kontrol gruplarında 0,92 ve G alleli için T2DM hastalarında allel frekansı 0,08 ve kontrol gruplarında 0,08 olarak belirlenmiş olup T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [245].

Panek ve arkadaşları (2012) tarafından Polonya’da Leh popülasyonu üzerinde bronşiyal astım gelişimi ile *NR3C1* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, *NR3C1* geni N363S polimorfizmi ki-kare analiz sonuçlarına göre bronşiyal astım hastalarında A alleli için $p=0,041$ ve G alleli için $p=0,041$ olarak tespit edilmiş ve bronşiyal astım gelişimi için A allelinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir [264].

Çalışmamızda, *NR3C1* geni N363S polimorfizmi 2x2 kontenjans ki-kare analiz bulgularına göre T2DM ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontroller arasında allel frekansları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,352$). N363S

polimorfizmi allel frekansları bakımından çalışma bulgularımızın Lin ve arkadaşları [245] ile Panek ve arkadaşları [264] tarafından bildirilmiş olan bulgularla uyumlu olduğu görülmüştür.

Araştırma bulgularımızda, A allel frekansı T2DM hastalarında 0,36, diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde 0,41 ve G allel frekansı T2DM hastalarında 0,64 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde 0,59 olarak tespit edilmiştir. N363S allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda A alleli referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Çalışmamızda G alleli ile T2DM gelişimi arasında risk oranı 1,271 (%95 GA: 0,768-2,106) olarak belirlenmiş ve T2DM gelişimi için G allelinin risk faktörü olduğu görülmüştür. T2DM hasta ve kontrol gruplarında A alleli ile kıyaslandığında G allel frekansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak N363S polimorfizmi allel frekansı ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda A allel frekansı T2DM kadın hastalarda 0,33, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrol grubunda 0,42 ve T2DM erkek hastalarda 0,39 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrol grubunda 0,40 olarak belirlenmiştir. G allel frekansı ise T2DM kadın hastalarda 0,67, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,58 ve T2DM erkek hastalarda 0,61, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,60 olarak belirlenmiştir. N363S allel frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda A alleli referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Tip 2 diyabet hastası ve diyabet hastası olmayan kontrol grubu kadın ve erkeklerde G allel frekansının A allel frekansından yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Lin ve arkadaşları (2003) tarafından T2DM hastalarında N363S polimorfizmi homozigot yabanıl AA genotip frekansı 0,85, heterozigot AG genotip frekansı 0,13 ve homozigot GG genotip frekansı 0,02, kontrol grubunda homozigot yabanıl AA

genotip frekansı 0,87, heterozigot AG genotip frekansı 0,10 ve homozigot GG genotip frekansı 0,02 olarak belirlenmiş ve N363S polimorfizmi genotip frekansı bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir ($p=0,52$) [245].

Panek ve arkadaşları (2012) tarafından bronşiyal astım hastalarında N363S polimorfizmi homozigot yabanıl AA genotip frekansı 0,810, heterozigot AG genotip frekansı 0,122 ve homozigot GG genotip frekansı 0,068 ve kontrol grubunda N363S polimorfizmi homozigot yabanıl AA genotip frekansı 0,881, heterozigot AG genotip frekansı 0,073 ve homozigot GG genotip frekansı 0,046 olarak tespit edilmiş olup N363S polimorfizmi bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,810$) ve N363S polimorfizmi homozigot yabanıl AA genotip frekansı ile kıyaslandığında heterozigot AG genotip frekansının T2DM hasta ve kontrol gruplarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($OR=0,409$, %95 GA: 0,182-0,922, $\chi^2=4,88$, $p=0,027$) [264].

Çalışma grubumuzu oluşturan Türk popülasyonunda T2DM hastalarında N363S polimorfizmi yabanıl AAT genotip frekansı 0,36, kontrol grubunda 0,41, polimorfik AGT genotip frekansı T2DM hastalarında 0,64, kontrol grubunda 0,59 olarak belirlenmiş olup N363S polimorfizmi bakımından T2DM hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,511$), çalışmamız kapsamında elde etmiş olduğumuz bulgularımızın Lin ve arkadaşları [269] ile Panek ve arkadaşları [289] tarafından bildirilmiş bulgularla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. N363S polimorfizmi ile T2DM gelişim riski analizi yapılırken çalışmamızda yabanıl AAT genotip frekansı referans olarak alınmıştır ($OR=1,00$).

Çalışmamızda, T2DM ve kontrol gruplarında Lin ve arkadaşları [269] ile Panek ve arkadaşları [289] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olarak polimorfik AGT genotip frekansının yabanıl AAT genotip frekansına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Araştırma bulgularımızın orjinal çıktısı olarak N363S polimorfizmi genotip frekansı ile T2DM gelişimi arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda N363S yabanıl AAT genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,33, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrol grubunda 0,42 ve T2DM erkek hastalarda 0,39 ve diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek kontrol grubunda 0,40 olarak, N363S polimorfik AGT genotip frekansı T2DM kadın hastalarda 0,67, diyabet hastası olmayan sağlıklı kadın kontrollerde 0,58 ve T2DM erkek hastalarda 0,61, diyabet hastası olmayan sağlıklı erkek grubunda 0,60 olarak belirlenmiştir. N363S genotip frekansı ile T2DM gelişimi arasında ilişki araştırılırken çalışmamızda yabanıl AAT genotipi referans olarak alınmıştır (OR=1,00). Tip 2 diyabet hastası ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubu kadın ve erkeklerde N363S polimorfik AGT genotip frekansının yabanıl AAT genotip frekansına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Panek ve arkadaşları [264] tarafından bildirilmiş olan sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipine sahip bireylerde risk oranı 1,271 (%95 GA: 0,622-2,596) ve G allel taşıyan bireylerde risk oranı 1,271 (%95 GA: 0,768-2,106) olarak belirlenmiş ve yabanıl AAT genotipi ile A allel frekansının T2DM gelişimi üzerinde G allel taşıyan bireylere göre daha düşük bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. N363S polimorfizmi ile T2DM gelişim riski analizi yapılırken çalışmamızda yabanıl AAT genotipi ve A alleli referans olarak alınmıştır (OR=1,00).

Çalışmamızda N363S polimorfizmi polimorfik AGT genotipi ile T2DM gelişimi arasında oldukça yüksek bir ilişki bulunduğu, AGT genotipinin kadın ve erkeklerde 2,41 kat, kadınlarda 2,5 kat ve erkeklerde ise 2,25 kat artmış T2DM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Glukokortikoid reseptör geni N363S genotipleri ile T2DM hastalarında ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrollerde klinik ve laboratuvar bulguları araştırdığımız çalışmamızda, yabanıl AAT genotipine kıyasla artmış T2DM gelişimi ile ilişkili bulmuş olduğumuz yabanıl AGT genotipine sahip bireylerde yaş, boy, kilo, T2DM süresi, VKİ, HbA_{1C}, AKŞ, TK, HDL, LDL ve TG değerlerinin yüksek, buna karşın TKŞ değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz sonuçlarımızın Huizenga ve arkadaşları [259], Lin ve arkadaşları [192] ile van Rossum ve arkadaşları [263] tarafından bildirilmiş sonuçlarla uyumlu olduğu, buna karşın Halsall ve arkadaşları [260], Echwald ve arkadaşları [261], Dobson ve arkadaşları [193] ile Rosmond ve arkadaşları [160] tarafından bildirilmiş sonuçlardan farklı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, N363S polimorfik AGT genotipli T2DM hastalarında VKİ $28,08 \pm 3,25$ kg/m² ve yabanıl AAT genotipli T2DM hastalarında $28,01 \pm 4,40$ kg/m² olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,933$) tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda, N363S polimorfik AGT genotipli T2DM hastalarında TK $191,90 \pm 42,43$ mg/dl ve yabanıl AAT genotipli T2DM hastalarında $191,66 \pm 40,45$ mg/dl olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile TK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,978$) tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda N363S polimorfik AGT genotipli T2DM hastalarında HDL $42,16 \pm 10,43$ mg/dl ve yabanıl AAT genotipli T2DM hastalarında $38,97 \pm 8,19$ mg/dl olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile HDL değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,116$) tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda N363S polimorfik AGT genotipli T2DM hastalarında LDL $113,49 \pm 32,44$ mg/dl ve yabanıl AAT genotipli T2DM hastalarında $113,08 \pm 30,29$ mg/dl olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile HDL değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,951$) tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda N363S polimorfik AGT genotipli T2DM hastalarında TG $183,95 \pm 154,51$ mg/dl ve yabanıl AAT genotipli T2DM hastalarında $180,66 \pm 122,63$ mg/dl olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile TG değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,913$) tespit edilmemiştir.

Araştırma bulgularımızın orijinal çıktısı olarak N363S polimorfizmi ile T2DM hastalarında klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki T2DM hasta grubunda ve diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrol grubunda kadın ve erkek olmak üzere sınıflandırılarak ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda N363S polimorfik AGT genotipli erkek T2DM hastalarına kıyasla kadın T2DM hastalarında VKİ, TK, HDL ve LDL değerlerinin yüksek olduğu, ancak TG değerinin düşük olduğu görülmüştür.

N363S polimorfik AGT genotipli T2DM kadın hastalarda VKİ $28,85 \pm 3,79$ kg/m², yabanıl AAT genotipli T2DM kadın hastalarda $28,81 \pm 4,77$ kg/m² ($p=0,968$), polimorfik AGT genotipli T2DM kadın hastalarda TK $200,76 \pm 43,08$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM kadın hastalarda TK $196,63 \pm 42,15$ mg/dl ($p=0,732$), polimorfik AGT genotipli T2DM kadın hastalarda LDL $120,13 \pm 38,04$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM kadın hastalarda LDL $117,21 \pm 32,57$ mg/dl ($p=0,776$) ve polimorfik AGT genotipli T2DM kadın hastalarda TG $171,00 \pm 66,33$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM kadın hastalarda TG $174,31 \pm 88,66$ mg/dl ($p=0,875$) olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile VKİ, TK, LDL ve TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

N363S polimorfik AGT genotipli T2DM kadın hastalarda HDL $46,00 \pm 10,44$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM kadın hastalarda HDL $40,00 \pm 5,96$ olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile HDL değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu edilmiştir ($p=0,024$).

N363S polimorfik AGT genotipli T2DM erkek hastalarda VKİ $26,99 \pm 1,85$ kg/m², yabanıl AAT genotipli T2DM erkek hastalarda $27,13 \pm 3,90$ kg/m² ($p=0,875$),

polimorfik AGT genotipli T2DM erkek hastalarda TK $179,44 \pm 38,93$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM erkek hastalarda TK $186,11 \pm 38,97$ mg/dl ($p=0,583$), polimorfik AGT genotipli T2DM erkek hastalarda HDL $36,77 \pm 7,80$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM erkek hastalarda HDL $37,82 \pm 10,21$ mg/dl ($p=0,703$), polimorfik AGT genotipli T2DM erkek hastalarda LDL $104,14 \pm 19,38$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM erkek hastalarda LDL $108,47 \pm 27,75$ mg/dl ($p=0,546$) ve polimorfik AGT genotipli T2DM erkek hastalarda TG $202,18 \pm 227,84$ mg/dl, yabanıl AAT genotipli T2DM erkek hastalarda TG $187,76 \pm 154,76$ mg/dl ($p=0,820$) olarak belirlenmiş olup N363S genotipleri ile VKİ, TK, HDL, LDL ve TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda, Türk popülasyonunda N363S polimorfizmi AGT genotipi ile T2DM gelişimi arasında yüksek bir ilişki bulunduğu ve T2DM hastalarında artmış VKİ ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Elde etmiş olduğumuz bu sonucun *NR3C1* geni ile T2DM gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalara yeni ufuklar getireceği kanaatindeyiz.

Bu tez çalışmasında incelenmiş olan polimorfizmlerin Tip 2 diyabet patogeneğinde oynadıkları rolün anlaşılabilmesi, *CAPN10* ve *NR3C1* genlerinin genetik profilinin belirlenmesine yönelik olarak ileride yapılacak gen ifadesi çalışmalarına bir temel oluşturmaktadır. Elde edilen verilerin klinisyenlerle paylaşılmasıyla, hasta yakınları bilgilendirilmiş ve Tip 2 diyabet tanılı kişilerin ailelerinin taranmasıyla küçük yaşta tanı konulması güç olan kardeşlerin takip ve tedavilerinin yapılması için veri sağlanmıştır. Böylece bu kişilere, erken teşhis konularak hastalığın ilerlemesinin engellenebileceği öngörülmektedir. Tespit edilen SNP'lerin moleküler etkilerini saptamaya yönelik daha fazla örnek üzerinde bağlantı (linkaj) analizleri yapılarak Tip 2 diyabet patogeneğine olası etkileri ileriki çalışmalar ile desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lichtenstein, D.R., "Diseases of The Pancreas", Cecil Essentials of Medicine, 8th ed., Andreoli, T.E., Benjamin, I.J., Griggs, R.C., Wing, E.J., **W.B. Saunders**, Philadelphia, 445-455 (2010).
2. Masharani, U., German, M. S., "Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus", 8th ed., Greenspan, F.S., Gardner, D. G., Shoback, D. M., **McGraw Hill Companies**, New York, 661-747 (2007).
3. İmamoğlu, Ş., Özyardımcı Ersoy, C., "Pankreasın Anatomi ve Fizyolojisi", Diabetes Mellitus 2009, Multidispliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, 2. Baskı, **Deomed Medikal Yayıncılık**, İstanbul, 2-10 (2009).
4. Owyang, C. Logsdon, C.D., "New Insights Into Neuro-Hormonal Regulation of Pancreatic Secretion", **Gastroenterology**, 127: 957-969 (2004).
5. Guyton, A.C., Hali, J.E., "Insulin, Glucagon and Diabetes Mellitus", Textbook of Medical Physiology, 9th ed., **W.B. Saunders**, Philadelphia, 783-789 (1996).
6. Bonner-Weir, S., "Life and Death of The Pancreatic Beta Cells", **Trends In Endocrinology and Metabolism**, 11 (9): 375-378 (2000).
7. İnternet: Discovery Fit and Health "Blood Glucose and Insulin"
<http://health.howstuffworks.com/diseases-conditions/diabetes/diabetes1.htm>
(2012).
8. Burçak, G., "Hormonlar", İnsan Biyokimyası, 2. Baskı, Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y., **Palme Yayıncılık**, Ankara, 526-533 (2010).
9. Wilcox, G., "Insulin and Insulin Resistance", **The Clinical Biochemist Reviews**, 26 (2): 19-39 (2005).
10. İnternet: University of Wisconsin "Insulin Biosynthesis and Its Hormonal Function"
<http://www.chem.uwec.edu/Chem406/Webpages/Ying/overview.htm> (2006).
11. Nauck, M., Stöckmann, F., Ebert, R., Creutzfeldt, W., "Reduced Incretin Effect In Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes", **Diabetologia**, 29 (1): 46-52 (1986).
12. Drucker, D.J., "Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation and Apoptosis", **Molecular Endocrinology**, 17 (2): 161-171 (2003).

13. Newgard, C.B., McGarry, J.D., "Metabolic Coupling Factors In Pancreatic Beta-Cell Signal Transduction", *Annual Review of Biochemistry*, 64: 689–719 (1995).
14. Goodner, C.J., Walike, B.C., Koerker, D.J., Ensink, J.W., Brown, A.C., Chideckel, E.W., Palmer, J., Kalnasy, L., "Insulin, Glucagon and Glucose Exhibit Synchronous Sustained Oscillations In Fasting Monkeys", *Science*, 195 (4274): 177-179 (1977).
15. Valverde, I., Garcia-Morales, P., Ghiglion, M., Malaisse, W.J., "The Stimulus-Secretion Coupling Of Glucose Induced Insulin Release. LIII. Calcium Dependency of The Cyclic AMP Response To Nutrient Secretagogues", *Hormone and Metabolic Research*, 15 (2):62-68 (1983).
16. Steiner, D.F., "Insulin Today", *Diabetes*, 26:322-340 (1976).
17. Ashcroft, F.M., Rorsman, P., "ATP-Sensitive K⁺ Channels: A Link Between Cell Metabolism and Insulin Secretion", *Biochemical Society Transactions*, 18: 109-111 (1990).
18. Nelson, D.L., Cox, M.M., "Lehninger Biyokimyanın İlkeleri 3. Baskı", Kılıç, N., *Palme Yayıncılık*, Ankara, 414-420 (2005).
19. White, M.F., Maron, R., Kahn, C.R., "Insulin Rapidly Stimulates Tyrosine Phosphorylation of A Mr-185,000 Protein In Intact Cells", *Nature*, 318:183-186 (1985).
20. Feinstein, R., Kanety, H., Papa, M.Z., Lunenfeld, B., Karasik, A., "Tumor Necrosis Factor-Alpha Suppresses Insulin Induced Tyrosine Phosphorylation of Insulin Receptor and Its Substrates", *The Journal of Biological Chemistry*, 268:26055-26058 (1993).
21. Fantin, V.R., Lavan, B.E., Wang, Q., Jenkins, N.A., Gilbert, D.J., Copeland, N.G., Keller, S.R., Lienhard, G.E., "Cloning, Tissue Expression and Chromosomal Translocation of The Mouse Insulin Receptor Substrate 4 Gene", *Endocrinology*, 140 (3):1329-1337 (1999).
22. Björnholm, M., He, A.R., Attersand, A., Lake, S., Liu, S.C.H., Lienhard G.E., Taylor, S., Arner, P., Zierath, J.R., "Absence of Functional Insulin Receptor Substrate-3 (IRS-3) Gene In Humans", *Diabetologia*, 45 (12):1697-1702 (2002).
23. Whitman, M., Downes, C.P., Keeler, M., Keller, T., Cantley, L., "Type I Phosphatidylinositol Kinase Makes A Novel Inositol Phospholipid, Phosphatidylinositol-3- Phosphate", *Nature*, 332 (6165): 644-646 (1988).

24. Traynor-Kaplan, A.E., Harris, A.L., Thompson, B.L., Taylor, P., Sklar, L.A. "An Inositol Tetrakisphosphate-Containing Phospholipid In Activated Neutrophils", **Nature**, 334: 353-356 (1988).
25. Traynor-Kaplan, A.E., Thompson, B.L., Harris, A.L., Taylor, P., Omann, G.M., Sklar, L.A., "Transient Increase In Phosphatidylinositol 3, 4-Bisphosphate and Phosphatidylinositol Trisphosphate During Activation of Human Neutrophils", **The Journal of Biological Chemistry**, 264 (26): 15668-15673 (1989).
26. Skolnik, E.Y., Margolis, B., Mohammadi, M., Lowenstein, E., Fischer, R., Drepps, A., Ullrich, A., Schlessinger, J., "Cloning of PI3 Kinase-Associated p85 Utilizing A Novel Method For Expression/Cloning of Target Proteins For Receptor Tyrosine Kinases", **Cell**, 65: 83-90 (1991).
27. Cross, D.A.E, Alessi, D.R., Cohen, P., Andjelkovich, M., Hemmings, B.A., "Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 By Insulin Mediated By Protein Kinase B", **Nature**, 378: 785-789 (1995).
28. Burgering, B.M., Coffey, P.J., "Protein Kinase B (c-Akt) In Phosphatidylinositol-3-OH Kinase Signal Transduction, **Nature**, 376:599-602 (1995).
29. Franke, T.F., Yang, S.I., Chan, T.O., Datta, K., Kazlauskas, A., Morrison, D.K., Kaplan, D.R., Tsichlis, P.N., "The Protein Kinase Encoded By The Akt Proto-Oncogene Is A Target of The PDGF-Activated Phosphatidylinositol 3-Kinase", **Cell**, 81(5): 727-736 (1995).
30. Alessi, D.R., James, S.R., Downes, C.P., Holmes, A.B., Gaffney, P.R., Reese, C.B., Cohen, P., "Characterization of A 3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase Which Phosphorylates and Activates Protein Kinase B-Alpha", **Current Biology**, 7 (4): 261-269 (1997).
31. Cohen, J.J., "Apoptosis", **Immunology Today**, 14 (3): 126-130 (1993).
32. Kim, J.A., Koh, K.K., Quon, M.J., "The Union of Vascular and Metabolic Actions of Insulin In Sickness and In Health", **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, 25: 889-891 (2005).
33. James, D.E., Piper, R.C., "Insulin Resistance, Diabetes and The Insulin-Regulated Trafficking of GLUT-4", **The Journal of Cell Biology**, 126 (5): 1123-1126 (1994).
34. İnternet: Özata, M., "Pankreas Bezi ve Hormonları" <http://www.drdiyabet.com/Tr/content3.asp?m1=1&m2=3&m3=122> (2012).
35. Inzucchi, S.E., "Diabetes Mellitus El Kitabı, 6. Baskı", Demiriz, Ş., Demiriz, B., **Nobel Tıp Kitabevleri**, İstanbul, 1-51 (2009).

36. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011, 5. Baskı", **Miki Matbaacılık**, Ankara, 15-90 (2011).
37. American Academy of Periodontology, "Diabetes and Periodontal Diseases", **Journal of Periodontology**, 71 (4): 664-678 (2000).
38. American Diabetes Association, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", **Diabetes Care**, 27: 5-10 (2004).
39. American Diabetes Association, "Standards of Medical Care In Diabetes-2011", **Diabetes Care**, 34 (1): 11-61 (2011).
40. Zimmet, P., Williams, J., de Courten, M., "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes, Wass, J.A.M., Shalet, S.M., Gale, E., Amiel, S., **Oxford University Press**, Oxford, New York, 1635-1646 (2002).
41. International Diabetes Federation, "Diabetes Atlas, 4th Edition", **International Diabetes Federation**, Brussels, Belgium (2009).
42. Sekikawa, A., LaPorte, R.E., "Epidemiology of Insulin Dependent Diabetes Mellitus", International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Edition, Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., DeFronzo, R.A., Keen, H., **Wiley-Blackwell Publishing**, New York, 89-96 (1997).
43. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., "Global Prevalence of Diabetes: Estimates For The Year 2000 and Projections For 2030", **Diabetes Care**, 27 (5): 1047-1053 (2004).
44. International Diabetes Federation, "Diabetes Atlas, 3rd Edition", **International Diabetes Federation**, Brussels, Belgium (2006).
45. Ekoè, J.M., "Diabetes Mellitus: Aspects of World-Wide Epidemiology of Diabetes Mellitus and Its Long-Term Complications", **Elsevier Science Publishers**, Amsterdam, 186-204 (1988).
46. International Diabetes Federation, "Diabetes Atlas, 2nd Edition", **International Diabetes Federation**, Brussels, Belgium (2003).
47. Donovan, D.S., "Epidemiology of Diabetes and Its Burden In The World and In The United States", Principles of Diabetes Mellitus, Poretsky, L., **Kluwer Academic Publishers**, Boston, 107-121 (2002).
48. İnternet: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'s Diabetes Program "News And Information"
<http://www.cdc.gov/Diabetes/news/docs/010126.html> (2000).

49. İnternet: American Diabetes Association "Total Prevalence of Diabetes and Prediabetes"
<http://www.diabetes.org/news-research/diabetes-statistics/total-prevalence.html>
(2006).
50. Narayan, K., Boyle, J., Thompson, T., Sorensen, S., Williamson, D., "Lifetime Risk For Diabetes Mellitus In The United States", *The Journal of The American Medical Association*, 290 (14): 1884-1890 (2003).
51. İnternet: It's Your Diabetes Life "Seniors and Diabetes"
<http://www.dlife.com/diabetes/lifestyle/diabetes-seniors> (2006).
52. Harris, M.I., Flegal, K.M., Cowie, C.C., Eberhardt, M.S., Goldstein, D.E., Little, R.R., Wiedmeyer, H.M., Byrd-Holt, D.D., "Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance In U.S. Adults, The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994", *Diabetes Care*, 21 (4): 518-524 (1998).
53. Satman, I., Yılmaz, T., Şengül, A., Salman S., Salman, F., Uygur, S., "Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics In Turkey Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)", *Diabetes Care*, 25 (9): 1551-1556 (2002).
54. Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P.H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V., King, H., "The Burden of Mortality Attributable To Diabetes: Realistic Estimates For The Year 2000", *Diabetes Care*, 28 (9):2130-2135 (2005).
55. Satman, I., TURDEP Çalışma Grubu., "Türkiye Diabet Epidemiyolojisi (TURDEP)-II Çalışması İlk Sonuçlar", *32. Ulusal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi*, Antalya, 39 (2010).
56. Onat, A., Hergenç, G., Can, G., Yüksel, H., Sansoy, V., Ünaltuna Erginel, N., Arslan, P., "Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2009: Türk Halkının Problemlili Kalp Sağlığı Sırrına Işık, Tıbbi Önemli Katkı", *Cortex İletişim Hizmetleri Anonim Şirketi*, İstanbul, 8-214 (2009).
57. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, "Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi Final Raporu", *T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü*, Ankara, 6-467 (2004).
58. İnternet: Türkiye İstatistik Kurumu "Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2008"
http://www.turkstat.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=243 (2008).

59. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014)", *Anıl Matbaacılık*, Ankara, 1-20 (2011).
60. World Health Organization, "Country And Regional Data On Diabetes" http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index4.html (2011).
61. Onkamo, P., Väänänen, S., Karvonen, M., Tuomilehto, J., "Worldwide Increase In Incidence of Type 1 Diabetes-The Analysis of The Data On Published Incidence Trends", *Diabetologia*, 42:1395-1403 (1999).
62. Fajans, S.S., "Maturity-Onset Diabetes of The Young (MODY)", *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5:579-606 (1989).
63. American Diabetes Association, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *Diabetes Care*, 33: 62-69 (2010).
64. Tilburg, J., Haeften, T.W., Pearson, P., Wijmenga, C. "Defining The Genetic Contribution of Type 2 Diabetes Mellitus", *Journal of Medical Genetics*, 38:569-578 (2001).
65. Prokopenko, I., McCarthy, M.I., Lindgren, C.M., "Type 2 Diabetes: New Genes, New Understanding", *Trends In Genetics*, 24: 613-621 (2008).
66. Jönsson, B., "Revealing The Coast of Type II Diabetes In Europa", *Diabetologia*, 45: 5-12 (2002).
67. Onat, A, Hergenç, G., Uyarel, H., Can, G., Özhan, H., "Prevalence, Incidence, Predictors and Outcome of Type 2 Diabetes In Turkey", *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 6:314-321 (2006).
68. Özdoğan, E., "Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA_{1c} ve Obezite İle İlişkisi", Uzmanlık tezi, *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü*, İstanbul, Türkiye, 8-10 (2007).
69. Kabalak, T., Çetinkalp, Ş., "Tip 2 Diabetes Mellitus", Diabetes Mellitus 2009, Multidispliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, 2. Baskı, İmamoğlu, Ş., Özyardımcı Ersoy, C., *Deomed Medical Yayıncılık*, İstanbul, 55-70 (2009).
70. Tack, C.J., Smits, P. "Thiazolidinedione Derivatives In Type 2 Diabetes Mellitus", *The Netherlands Journal of Medicine*, 64 (6): 166-172 (2006).
71. Mitakou, A., Kelley, D., Moka, 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", *The New England Journal of Medicine*, 326: 22-29 (1992).

72. Mantzoros, C.S., Flier, J.S., "Insulin Resistance: The Clinical Spectrum", *Advances In Endocrinology and Metabolism*, 6th ed., Mazzafari, E., **St. Louis: Mosby-Year Book**, 193-232 (1995).
73. White, M.F., "Insulin Signaling In Health and Disease", **Science**, 302 (5651): 1710-1711 (2003).
74. Beck-Nielsen, H., Vaag, A., Poulsen, P., Gaster, M., "Metabolic and Genetic Influence On Glucose Metabolism In Type 2 Diabetic Subjects-Experience From Relatives and Twin Studies", **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, 17: 445-467 (2003).
75. Herr, M., Dudbridge, F., Zavattari, P., Cucca, F., Guja, C., March, R., Campbell, R.D., Barnett, A.H., Bain, S.C., Todd, J.A., Koeleman, B.P., "Evaluation of Fine Mapping Strategies For A Multifactorial Disease Locus: Systematic Linkage and Association Analysis Of IDDM1 In The HLA Region On Chromosome 6p21", **Human Molecular Genetics**, 9 (9): 1291-1301 (2000).
76. Noble, J.A., Valdes, A.M., Cook, M., Klitz, W., Thomson, G., Erlich, H.A., "The Role Of HLA Class II Genes In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Molecular Analysis Of 180 Caucasian, Multiplex Families", **The American Journal of Human Genetics**, 59 (5): 1134-1148 (1996).
77. Gruen, J.R., Weissman, S.M., "Evolving Views of The Major Histocompatibility Complex", **Blood**, 90 (11): 4252-4265 (1997).
78. Sawicki, M., Arnold, E., Ebrahimi, S., Duell, T., Jin, S., Wood, T., Chakrabarti, R., Peters, J., Wan, Y., Samara, G., Weier, H.U., Udar, N., Passaro, E.Jr., Srivatsan, E.S., "A Transcript Map Encompassing The Multiple Endocrine Neoplasia Type-1 (MEN1) Locus On Chromosome 11q13", **Genomics**, 42 (3): 405-412 (1997).
79. Hayes, S.E., Conner, L.J., Stramm, L.E., Shi, Y., "Assignment of Pancreatic eIF-2Alpha Kinase (EIF2AK3) To Human Chromosome Band 2p12 By Radiation Hybrid Mapping and In Situ Hybridization", **Cytogenetics and Cell Genetics**, 86 (3-4): 327-328 (1999).
80. Morahan, G., Huang, D., Tait, B.D., Colman, P.G., Harrison, L.C., "Markers On Distal Chromosome 2q Linked To Insulin-Dependent Diabetes Mellitus", **Science**, 272 (5269): 1811-1813 (1996).
81. Larsen, Z.M., Kristiansen, O.P., Mato, E., Johannesen, J., Puig-Domingo, M., de Leiva, A., Nerup, J., Pociot, F., "IDDM12 (CTLA4) On 2q33 and IDDM13 On 2q34 In Genetic Susceptibility To Type 1 Diabetes (Insulin-Dependent), **Autoimmunity**, 31 (1): 35-42 (1999).

82. Temple, I.K., Shield, J.P.H., "Transient Neonatal Diabetes, A Disorder Of Imprinting", *Journal of Medical Genetics*, 39: 872-875 (2002).
83. World Health Organization, "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of A WHO Conclutation Part I. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", *World Health Organization*, Geneva (1999).
84. Groop, L., Forsblom, C., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Karanko, S., Nissen, M., Ehrnström, B.O., Forsen, B., Isomaa, B., Snickars, B., "Metabolic Consequences of A Family History of NIDDM (The Botnia Study): Evidence For Sex-Specific Parental Effects", *Diabetes*, 45 (11): 1585-1593 (1996).
85. Meigs, J.B., Cupples, L.A., Wilson, P.W., "Parental Transmission of Type 2 Diabetes: The Framingham Offspring Study", *Diabetes*, 49 (12): 2201-2207 (2000).
86. Stumvoll, M., Goldstein, B.J., van Haeften, T.W., "Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy", *The Lancet*, 365 (9467): 1333-1346 (2005).
87. Barnett, A.H., Eff, C., Leslie, R.D., Pyke, D.A., "Diabetes In Identical Twins. A Study Of 200 Pairs", *Diabetologia*, 20 (2): 87-93 (1981).
88. Kumar, D., Gemayel, N.S., Deapen, D., Kapadia, D., Yamashita, P.H., Lee, M., Dwyer, J.H., Roy-Burman, P., Bray, G.A., Mack, T.M., "North-American Twins With IDDM. Genetic, Etiological and Clinical Significance of Disease Concordance According To Age, Zygosity, and The Interval After Diagnosis In First Twin", *Diabetes*, 42 (9): 1351-1363 (1993).
89. Newman, B., Selby, J.V., King, M.C., Slemenda, C., Fabsitz, R., Friedman, G.D., "Concordance For Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus In Male Twins", *Diabetologia*, 30 (10): 763-768 (1987).
90. Poulsen, P., Kyvik, K.O., Vaag, A., Beck-Nielsen, H., "Herability of Type II (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus and Abnormal Glucose Tolerance-A Population-Based Twin Study", *Diabetologia*, 42 (2): 139-145 (1999).
91. Medici, F., Hawa, M., Ianari, A., Pyke, D.A., Leslie, R.D., "Concordance Rate For Type II Diabetes Mellitus In Monozygotic Twins: Actuarial Analysis", *Diabetologia*, 42 (2): 146-150 (1999).
92. Malecki, M.T., Moczulski, D.K., Klupa, T., Wanic, K., Cyganek, K., Frey, J., Sieradzki, J., "Homozygous Combination Of Calpain 10 Gene Haplotypes Is Associated With Type 2 Diabetes Mellitus In A Polish Population", *European Journal of Endocrinology*, 146 (5): 695-699 (2002).

93. Gloyn, A.L., McCarthy, M.I., "The Genetics of Type 2 Diabetes", ***Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism***, 15 (3): 293-308 (2001).
94. Hanis, C.L., Boerwinkle, E., Chakraborty, R., Ellsworth, D.L., Concannon, P., Stirling, B., Morrison, V.A., Wapelhorst, B., Spielman, R.S., Gogolin-Ewens, K.J., Shepard, J.M., Williams, S.R., Risch, N., Hinds, D., Iwasaki, N., Ogata, M., Omori, Y., Petzold, C., Rietzch, H., Schröder, H.E., Shulze, J., Cox, N.J., Menzel, S., Boriraj, V.V., Chen, X., Lim, L.R., Lindner, T., Mereu, L.E., Wang, Y.Q., Xiang, K., Yamagata, K., Yang, Y., Bell, G.I., "A Genome-Wide Search For Human Non-Insulin-Dependent (Type 2) Diabetes Genes Reveals A Major Susceptibility Locus On Chromosome 2", ***Nature Genetics***, 13 (2): 161-166 (1996).
95. Mahtani, M.M., Widen, E., Lehto, M., Thomas, J., McCarthy, M., Brayer, J., Bryant, B., Chan G., Daly, M., Forsblom, C., Kanninen, T., Kirby, A., Kruglyak, L., Munnelly, K., Parkkonen, M., Reeve-Daly, M.P., Weaver, A., Brettin, T., Duyk, G., Lander, E.S., Groop, L.C., "Mapping Of A Gene For Type 2 Diabetes Associated With An Insulin Secretion Defect By A Genome Scan In Finnish Families", ***Nature Genetics***, 14 (1): 90-94 (1996).
96. Bowden, D.W., Sale, M., Howard, T.D., Qadri, A., Spray, B.J., Rothschild, C.B., Akots, G., Rich, S.S., Freedman, B.I., "Linkage of Genetic Markers On Human Chromosomes 20 and 12 To NIDDM In Caucasian Sib Pairs With A History Of Diabetic Nephropathy", ***Diabetes***, 46 (5): 882-886 (1997).
97. Vionnet, N., Hani, E.H., Dupont, S., Gallina, S., Francke, S., Dotte, S., De Matos, F., Durand, E., Lepretre, F., Lecoecur, C., Gallina, P., Zekiri, L., Dina, C., Froguel, P., "Genomewide Search For Type 2 Diabetes-Susceptibility Genes In French Whites: Evidence For A Novel Susceptibility Locus For Early-Onset Diabetes On Chromosome 3q27-qter and Independent Replication of A Type 2-Diabetes Locus On Chromosome 1q21-q24", ***The American Journal of Human Genetics***, 67: 1470-1480 (2000).
98. Wiltshire, S., Hattersley, A.T., Hitman, G.A., Walker, M., Levy, J.C., Sampson, M., O'Rahilly, S., Frayling, T.M., Bell, J.I., Lathrop, G.M., Bennett, A., Dhillon, R., Fletcher, C., Groves, C.J., Jones, E., Prestwich, P., Simecek, N., Subba Rao, P.V., Wishart, M., Foxon, R., Howell, S., Smedley, D., Cardon, L.R., Menzel, S., McCarthy, M.I., "A Genomewide Scan For Loci Predisposing To Type 2 Diabetes In A U.K. Population (The Diabetes UK Warren 2 Repository): Analysis of 573 Pedigrees Provides Independent Replication of A Susceptibility Locus On Chromosome 1q", ***The American Journal of Human Genetics***, 69 (3): 553-569 (2001).
99. Rasche, A., Al-Hasani, H., Herwig, R., "Meta-Analysis Approach Identifies Candidate Genes and Associated Molecular Networks for Type 2 Diabetes Mellitus", ***BioMed Central Genomics***, 9: 310 (2008).

100. Gu, H.F., Abulaiti, A., Ostenson, C.G., Humphreys, K., Wahlestedt, C., "Single Nucleotide Polymorphisms In The Proximal Promoter Region of The Adiponectin (APM1) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes In Swedish Caucasians", **Diabetes**, 53: 31-35 (2004).
101. Sanghera, D., Ortega, L., Han, S., "Impact of Nine Common Type 2 Diabetes Risk Polymorphisms In Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO Variants Confer A Significant Risk", **BioMed Central Medical Genetics**, 9: 59 (2008).
102. Das, S., Sharma, K., Chu, W., Wang, H., Elbein, S.C, "Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT) Gene As A Positional and Functional Candidate For Type 2 Diabetes and Prediabetic Intermediate Traits, Mutation, Detection, Case-Control Studies and Gene Expression Analysis", **BioMed Central Medical Genetics**, 9: 9-16 (2008).
103. Hoek, J.B., Rydstrom, J., "Physiological Roles of Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase", **Biochemical Journal**, 254: 1-10 (1988).
104. Liu, Y., Zhou, Z., Zhang, D., "Variants In KCNQ1 Are Associated With Susceptibility To Type 2 Diabetes In The Population of Mainland China", **Diabetologia**, 52: 1315-1321 (2009).
105. Staiger, H., Machicao, F., Schäfer, S.A, Kirchhoff, K., Kantartzis, K., Guthoff, M., Silbernagel, G., Stefan, N., Häring, H.U., Fritsche, A., "Polymorphisms Within The Novel Type 2 Diabetes Risk Locus MTNR1B Determine β Cell Function", **Plos One**, 3 (12): e3962 (2008).
106. Horikawa, Y., Oda, N., Cox, N.J., Li, X., Orho-Melander, M., Hara, M., Hinokio, Y., Lindner, T.H., Mashima, H., "Genetic Variation In The Gene Encoding Calpain-10 Is Associated With Type 2 Diabetes Mellitus", **Nature Genetics**, 26: 163-175 (2000).
107. Baier, L.J., Permana, P.A., Yang, X, Pratley, R.E., Hanson, R.L., Shen, G.Q., Mott, D., Knowler, W.C., Cox, N.J., Horikawa, Y., Oda, N., Bell, G.I., "A Calpain-10 Gene Polymorphism Is Associated With Reduced Muscle mRNA Levels and Insulin Resistance", **The Journal of Clinical Investigation**, 106: 69-73 (2000).
108. Turner, M.D., Cassell, P.G., Hitman, G.A., "Calpain-10: From Genome Search To Function", **Diabetes/Metabolism Research Reviews**, 21: 505-514 (2005).
109. Grant, S.F., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., "Variant of Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Gene Confers Risk of Type 2 Diabetes", **Nature Genetics**, 38: 320-323 (2006).

110. Hattersley, T. A., "The TCF7L2 Gene and Type 2 Diabetes Risk", *The Journal of Clinical Investigation*, 117: 2077-2079 (2007).
111. Barroso, I., Luan, J., Middelberg, R., Harding, A., Franks, P., Jakes, R., Clayton, D., Shafer, A.J., Wareham, J.N., "Candidate Gene Association Study In Type 2 Diabetes Indicates A Role For Genes Involved In β -Cell Function As Well As Insulin Action", *Plos Biology*, 1 (1): 41-55 (2003).
112. Swapan, K.R., Edward, L.H., Naren, L.B., "Calpain In The Pathophysiology of Spinal Cord Injury: Neuroprotection With Calpain Inhibitors", *Brain Research Reviews*, 42 (2): 169-185 (2003).
113. Wagner, A.J., Small, M.B., Itoy, N., "Myc-Mediated Apoptosis Is Blocked By Ectopic Expression of Bcl-2", *Molecular and Cellular Biology*, 13 (4): 2432-2440 (1993).
114. Wiessner, C., Sauer, D., Alaimo, D., Allegrini, P.R., "Protective Effect of A Caspase Inhibitor In Models For Cerebral Ischemia *In Vitro* and *In Vivo*", *Cellular and Molecular Biology*, 46: 53-62, (2000).
115. Marshall, C., Hitman, G.A., Partridge, C.J., Clark, A., Ma, H., Shearer, T.R., Turner, M.D., "Evidence That An Isoform of Calpain-10 Is A Regulator of Exocytosis In Pancreatic Beta-Cells", *Molecular Endocrinology*, 19 (1): 213-224 (2005).
116. Smith, L.K., Rice, K.M., Garner, C.W., "The Insulin-Induced Down-Regulation Of IRS-1 In 3T3-L1 Adipocytes Is Mediated By A Calcium-Dependent Thiol Protease", *Molecular and Cellular Endocrinology*, 122 (1): 81-92 (1996).
117. Squier, M.K., Miller, A.C., Malkinson, A.M., Cohen, J.J., "Calpain Activation In Apoptosis", *Journal of Cellular Physiology*, 159 (2): 229-237 (1994).
118. Thompson, C.B., "Apoptosis In The Pathogenesis and Treatment Of Disease", *Science*, 267 (5203): 1456-1462 (1995).
119. Croall, D.E., DeMartino, G.N., "Calcium Activated Neutral Protease (Calpain) System: Structure, Function and Regulation", *Physiological Reviews*, 71 (3): 813-847 (1991).
120. Akdemir, O., Uçankale, M., Karaoğlu, A., Barut, Ş., Sağmanligil, A., Bilguvar, K., Çirakoğlu, B., Şahan, E., Çolak, A., "Therapeutic Efficacy of SJA6017, A Calpain Inhibitor, In Rat Spinal Cord Injury", *Journal of Clinical Neuroscience*, 15 (10): 1130-1136 (2008).

121. Saido, T.C., Sorimachi, H., Suzuki, K., "Calpain: New Perspectives In Molecular Diversity and Physiological, Pathological Involvement", ***Official Publication of The Federation of American Societies For Experimental Biology***, 8 (11): 814-822 (1994).
122. Sorimachi, H., Ishiura, S., Suzuki, K., "Structure and Physiological Function of Calpains", ***Biochemistry Journal***, 328 (3): 721-732 (1997).
123. Sorimachi, H., Suzuki, K., "The Structure of Calpain", ***Journal of Biochemistry***, 129 (5): 653-664 (2001).
124. Huang, Y., Wang, K.K.W., "The Calpain Family and Human Disease", ***Trends In Molecular Medicine***, 7 (8): 355-362 (2001).
125. Suzuki, K., Hata, S., Kawabata, Y., Sorimachi, H., "Structure, Activation and Biology of Calpain", ***Diabetes***, 53 (1): 12-18 (2004).
126. Zatz, M., Starling, A., "Mechanisms of Disease: Calpains and Disease", ***The New England Journal Of Medicine***, 352: 2413-2423 (2005).
127. Hosfield, C.M., Elce, J.S., Davies, P.L., Jia, Z., "Crystal Structure Of Calpain Reveals The Structural Basis For Ca(2+)-Dependent Protease Activity and A Novel Mode of Enzyme Activation", ***The European Molecular Biology Organization Journal***, 18 (24): 6880-6889 (1999).
128. Strobl, S., Fernandez-Catalan, C., Braun, M., Huber, R., Masumoto, H., Nakagawa, K., Irie, A., Sorimachi, H., Bourenkow, G., Bartunik, H., Suzuki, K., Bode, W., "The Crystal Structure of Calcium-Free Human m-Calpain Suggests An Electrostatic Switch Mechanism For Activation By Calcium", ***Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America***, 97 (2): 588-592 (2000).
129. Banik, N.L., Hogan, E.L., Powers, L.J., Whetstone, L.J., "Degradation of Cytoskeletal Proteins In Spinal Cord Injury", ***Neurochemical Research***, 7 (12): 1465-1475 (1982).
130. Ray, S.K., Matzelle, D.D., Wilford, G.G., Hogan, E.L., Banik, N.L., "Increased Calpain Expression Is Associated With Apoptosis In Rat Spinal Cord Injury: Calpain Inhibitor Provides Neuroprotection", ***Neurochemical Research***, 25 (9-10): 1191-1198 (2000).
131. Rizo, J., Südhof, T.C., "C2-Domains, Structure and Function of A Universal Ca²⁺-Binding Domain", ***The Journal Of Biological Chemistry***, 273 (26): 15879-15822 (1998).

132. Tompa, P., Emori, Y., Sorimachi, H., Suzuki, K., Friedrich, P., "Domain III of Calpain Is A Ca^{2+} -Regulated Phospholipid-Binding Domain", ***Biochemical and Biophysical Research Communications***, 280 (5):1333–1339 (2001).
133. Hosfield, C.M., Moldoveanu, T., Davies, P.L., Elce, J.S., Jia, Z., "Calpain Mutants With Increased Ca^{2+} Sensitivity and Implications For The Role Of The C(2)-Like Domain", ***The Journal of Biological Chemistry***, 276 (10): 7404–7407 (2001).
134. Wingrave, J.M., Schaecher, K.E., Sribnick, E.A., Wilford, G.G., Ray, S.K., Hazen-Martin, D.J., Hogan, E.L., "Early Induction of Secondary Injury Factors Causing Activation of Calpain and Mitochondria Mediated Neuronal Apoptosis Following Spinal Cord Injury In Rats", ***Journal of Neuroscience Research***, 73 (1): 95-104 (2003).
135. Wolman, L., "The Disturbance of Circulation In Traumatic Paraplegia In Acute and Late Stages: A Pathological Study", ***Paraplegia***, 2: 213-226 (1965).
136. Suzuki, K., Sorimachi, H., Yoshizawa, T., Kinbara, K., Ishiura, S., "Calpain: Novel Family Members Activation and Physiologic Function", ***Biological Chemistry Hoppe-Seyler***, 376 (9): 523-529 (1995).
137. Cohen, P., "The Twentieth Century Struggle To Decipher Insulin Signaling", ***Molecular Cell Biology***, 7: 867-872 (2006).
138. Nakamura, K., Bossy-Wetzel, E., Burns, K., Fadel, M.P., Lozyk, M., Goping, I.S., Opas, M., Bleackley, R.C., Green, D.R., Michalak, M., "Changes In Endoplasmic Reticulum Luminal Environment Affect Cell Sensitivity To Apoptosis", ***The Journal Of Cell Biology***, 150 (4): 731-740 (2000).
139. Baud, L., Fouqueray, B., Belloc, A., Peltier, J., "Calpains Participate In Inflammatory Reaction Development", ***Médecine Sciences***, 19 (1): 71-76 (2003).
140. Goll, D.E., Thompson, V.F., Li, H., Wei, W., Cong, J., "The Calpain System", ***Physiological Reviews***, 83 (3): 731–801 (2003).
141. Dean, L., McEntyre, J., "The Genetic Landscape of Diabetes", ***National Center for Biotechnology Information (NCBI)***, 1-5 (2004).
142. Sreenan, S.K., Zhou, Y.P., Otani, K., Hansen, P.A., Currie, K.P., Pan, C.Y., Lee, J.P., Ostrega, D.M., Pugh, W., Horikawa, Y., Cox, N.J., Hanis, C.L., Burant, C.F., Fox, A.P., Bell, G.I., Polonsky, K.S., "Calpains Play A Role In Insulin Secretion and Action", ***Diabetes***, 50 (9): 2013-2020 (2001).

143. Horikawa, Y., "Calpain-10 (NIDDM1) As A Susceptibility Gene For Common Type 2 Diabetes", *Endocrine Journal*, 53 (5): 567-576 (2006).
144. Orho-Melander, M., Klannemark, M., Svensson, M.K., Ridderstrale, M., Lindgren, C.M., Groop, L., "Variants In The Calpain-10 Gene Predispose To Insulin Resistance and Elevated Free Fatty Acid Levels", *Diabetes*, 51 (8): 2658-2664 (2002).
145. Carlsson, E., Fredriksson, J., Groop, L., Ridderstrale, M., "Variation In The Calpain-10 Gene Is Associated With Elevated Triglyceride Levels and Reduced Adipose Tissue Messenger Ribonucleic Acid Expression In Obese Swedish Subjects", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (7): 3601-3605 (2004).
146. Shore, A.C., Evans, J.C., Frayling, T.M., Clark, P.M., Lee, B.C., Horikawa, Y., Hattersley, A.T., Tooke, J.E., "Association Of Calpain-10 Gene With Microvascular Function", *Diabetologia*, 45 (6): 899-904 (2002).
147. Lynn, S., Evans, J.C., White, C., Frayling, T.M., Hattersley, A.T., Turnbull, D.M., Horikawa, Y., Cox, N.J., Bell, G.I., Walker, M., "Variation In The Calpain-10 Gene Affects Blood Glucose Levels In The British Population", *Diabetes*, 51 (1): 247-250 (2002).
148. Song, Y., You, N.C., Hsu, Y.H., Sul, J., Wang, L., Tinker, L., Eston, C.B., Liu, S., "Common Genetic Variation In Calpain-10 Gene (CAPN10) and Diabetes Risk In A Multi-Ethnic Cohort Of American Postmenopausal Women, *Human Molecular Genetics*, 16 (23): 2960-2971 (2007).
149. Evans, J.C., Frayling, T.M., Cassell, P.G., Saker, P.J., Hitman, G.A., Walker, M., Levy, J.C., O'Rahilly, S., Subba Rao, P.V., Bennet, A.J., Jones, E.C., Menzel, S., Prestwich, P., Simecek, N., Wishart, M., Dhillon, R., Fletcher, C., Millward, A., Demaine, A., Wilkin, T., Horikawa, Y., Cox, N.J., Bell, G.I., Ellard, S., McCarthy, M.I., Hattersley, A.T., "Studies of Association Between The Gene For Calpain-10 and Type 2 Diabetes Mellitus In The United Kingdom", *The American Journal of Human Genetics*, 69 (3): 554-552 (2001).
150. Chan, J.M., Rimm, E.B., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., "Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain As Risk Factors For Clinical Diabetes In Men", *Diabetes Care*, 17 (9): 961-969 (1994).
151. Schwartz, P.E.H., Horikawa, Y., Vcelak, J., Selisko, T., Rietzsch, H., Bendlova, B., Schulze, J., Cox, N.J., "Genetic Variation of CAP10 Affects Susceptibility To Type 2 Diabetes In German and Czech Population", *Diabetes*, 50 (2): A232 (2001).

152. Cassell, P.G., Jackson, A.E., North, B.V., Evans, J.C., Syndercombe-Court, D., Philips, C., Ramachandran, A., Snehalatha, C., Gelding, S.V., Vijayaravaghan, S., Curtis, D., Hitman, G.A., "Haplotype Combinations of *Calpain 10* Gene Polymorphisms Associate With Increased Risk of Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes In South Indians", ***Diabetes***, 51: 1622-1628 (2002).
153. Garant, M.J., Kao, W.H., Brancati, F., Coresh, J., Rami, T.M., Hanis, C.L., Boerwinkle, E., Shuldiner, A.R., "SNP43 of *CAPN10* and Risk of Type 2 Diabetes In African-Americans: The Atherosclerosis Risk In Communities Study", ***Diabetes***, 51: 231-237 (2002).
154. De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S, Joels, M., "Brain Corticosteroid Receptor Balance In Health and Disease", ***Endocrine Reviews***, 9: 269-301 (1998).
155. Gold, P.W., Drevets, W.C., Charney, D.S., "New Insights Into The Role Of Cortisol and The Glucocorticoid Receptor In Severe Depression", ***Biological Psychiatry***, 52, 381-385 (2002).
156. Seckl, J.R., "Prenatal Glucocorticoids and Long-Term Programming", ***European Journal of Endocrinology***, 151 (3): U49-6 (2004).
157. Brindley, D.N., "Role of Glucocorticoids and Fatty Acids In The Impairment of Lipid Metabolism Observed In The Metabolic Syndrome", ***International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders***, 19 (1): 69-75 (1995).
158. Buckingham, J.C., Christian, H.C., Gillies, G.E., Philip, J.G., Taylor, A.D., "The Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Immune Axis", *The Physiology of Immunity*, (Ed.) Kendall, M.D., Marsh, J.A., ***CRC Press***, Cambridge, United Kingdom, 331-354 (1996).
159. Lewis-Tuffin, L.J., Jewell, C.M., Bienstock, R.J., Collins, J.B., Cidlowski, J.A., "Human Glucocorticoid Receptor β Binds RU-486 and Is Transcriptionally Active", ***Molecular and Cellular Biology***, 27 (6): 2266-2282 (2007).
160. Rosmond, R., "The Glucocorticoid Receptor Gene and Its Association To Metabolic Syndrome", ***Obesity Research***, 10 (10):1078-1086 (2002).
161. Schoneveld, O.J., Gaemers, I.C., Lamers, W.H., "Mechanisms of Glucocorticoid Signalling", ***Biochimica et Biophysica Acta***, 1680 (2): 114-128 (2004).
162. Canalis, E., Pereira, R.C., Delany, A.M., "Effects of Glucocorticoids On The Skeleton", ***Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism***, 15 (5) 1341-1345 (2002).

163. Stewart, P.M., Corrie, J.E., Shackleton, C.H., Edwards, C.R., "Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess. A Defect In The Cortisol–Cortisone Shuttle", *The Journal of Clinical Investigation*, 82 (1): 340–349 (1988).
164. Edwards, C.R., Benediktsson, R., Lindsay, R.S., Seckl, J.R., "11 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenases: Key Enzymes In Determining Tissue-Specific Glucocorticoid Effects", *Steroids*, 61 (4): 263–269 (1996).
165. Seckl, J.R., "11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Changing Glucocorticoid Action", *Current Opinion In Pharmacology*, 4 (6): 597-602 (2004).
166. Oakley, R.H., Sar, M., Cidlowski, J.A., "The Human Glucocorticoid Receptor Beta Isoform. Expression, Biochemical Properties, and Putative Function", *The Journal of Biological Chemistry*, 271 (16): 9550–9559 (1996).
167. Yudt, M.R., Jewell, C.M., Cidlowski, J.A., "Molecular Origins For The Dominant Negative Function of Human Glucocorticoid Receptor Beta", *Molecular and Cellular Biology*, 23 (12): 4319-4330 (2003).
168. Hollenberg, S.M., Weinberger, C., Ong, E.S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E.B., Rosenfeld, M.G., Evans, R.M., "Primary Structure and Expression of A Functional Human Glucocorticoid Receptor cDNA", *Nature*, 318: 635–641 (1985).
169. Hecht, K., Carlstedt-Duke, J., Stierna, P., Gustafsson, J., Bronnegard, M., Wikström, A.C., "Evidence That The Beta-Isoform of The Human Glucocorticoid Receptor Does Not Act As A Physiologically Significant Repressor", *The Journal of Biological Chemistry*, 272 (42): 26659-26664 (1997).
170. Oakley, R.H., Jewell, C.M., Yudt, M.R., Bofetiado, D.M., Cidlowski, J.A., "The Dominant Negative Activity of The Human Glucocorticoid Receptor Beta Isoform. Specificity and Mechanisms of Action", *The Journal of Biological Chemistry*, 274 (39): 27857-27866 (1999).
171. Goulding, N.J., "The Molecular Complexity of Glucocorticoid Actions In Inflammation- A Four-Ring Circus", *Current Opinion In Pharmacology*, 4 (6): 629-636 (2004).
172. Rivers, C., Levy, A., Hancock, J., Lightman, S., Norman, M., "Insertion of An Amino Acid In The DNA-Binding Domain of The Glucocorticoid Receptor As A Result Of Alternative Splicing", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84 (11): 4283-4286 (1999).

173. Morishima, Y., Murphy, P.J., Li, D.P., Sanchez, E.R., Pratt, W.B., "Stepwise Assembly of A Glucocorticoid Receptor Hsp90 Heterocomplex Resolves Two Sequential ATP-Dependent Events Involving First Hsp70 and Then Hsp90 In Opening of The Steroid Binding Pocket", ***The Journal of Biological Chemistry***, 275 (24): 18054-18060 (2000).
174. Pratt, W.B., Toft, D.O., "Steroid Receptor Interactions With Heat Shock Protein and Immunophilin Chaperones", ***Endocrine Reviews***, 18 (3): 306–360 (1997).
175. Toft, D.O., "Recent Advances In The Study of Hsp90 Structure and Mechanism of Action", ***Trends In Endocrinology and Metabolism***, 9 (6): 238-243 (1998).
176. Schaaf, M.J., Cidlowski, J.A., "Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Mobility In Living Cells: The Importance of Ligand Affinity", ***Molecular and Cellular Biology***, 23 (6): 1922-1934 (2003).
177. Wang, Z., Frederick, J., Garabedian, M.J., "Deciphering The Phosphorylation "Code" of The Glucocorticoid Receptor In Vivo", ***The Journal of Biological Chemistry***, 277 (29): 26573-26580 (2002).
178. Adcock, I.M., Caramori, G., "Cross-Talk Between Pro-Inflammatory Transcription Factors and Glucocorticoids", ***Immunology and Cell Biology***, 79 (4): 376-384 (2001).
179. Barnes, P.J., Karin, M., "Nuclear Factor-KappaB: A Pivotal Transcription Factor In Chronic Inflammatory Disease", ***The New England Journal of Medicine***, 336 (15): 1066-1071 (1997).
180. Miner, J.N., Yamamoto, K.R., "The Basic Region Of AP-1 Specifies Glucocorticoid Receptor Activity At A Composite Response Element, ***Genes and Development***, 6 (12B): 2491-2501 (1992).
181. Barnes, P.J., Adcock, I.M., "How Do Corticosteroids Work In Asthma?", ***Annals of Internal Medicine***, 139 (5): 359-370 (2003).
182. Bamberger, C.M., Shulte, H.M., Chrousos, G.P., "Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity To Glucocorticoids", ***Endocrine Review***, 17: 245-261 (1996).
183. Zhang, Z., Burch, P.E., Cooney, A.J., Lanz, R.B., Pereira, F.A., Wu, J., Gibbs, R.A., Weinstock, G., Wheeler, D.A., "Genomic Analysis of The Nuclear Receptor Family: New Insights Into Structure, Regulation and Evolution From The Rat Genome", ***Genome Research***, 14 (4): 580-590 (2004).

184. Encio, I.J., Detera-Wadleigh, S.D., "The Genomic Structure of The Human Glucocorticoid Receptor", *The Journal of Biological Chemistry*, 266 (11): 7182-7188 (1991).
185. DeRijk, R., de Kloet, E. R., "Corticosteroid Receptor Genetic Polymorphisms and Stress Responsivity", *Endocrine*, 28 (3): 263–270 (2005).
186. Kumsta, R., Entringer, S., Hellhammer, D. H., Wust, S., "Cortisol and ACTH Responses To Psychosocial Stress Are Modulated By Corticosteroid Binding Globulin Levels", *Psychoneuroendocrinology*, 32 (8-10): 1153-1157 (2007).
187. Wust, S., Van Rossum, E. F., Federenko, I. S., Koper, J. W., Kumsta, R., Hellhammer, D. H., "Common Polymorphisms In The Glucocorticoid Receptor Gene Are Associated With Adrenocortical Responses To Psychosocial Stress", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 9 (2): 565-573 (2004).
188. Lamberts, S.W., Koper, J.W., Biemond, P., den Holder, F.H., de Jong, F.H., "Cortisol Receptor Resistance: The Variability of Its Clinical Presentation and Response To Treatment", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74 (2): 313-321 (1992).
189. Bray, P.J., Cotton, R.G., "Variations of The Human Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1): Pathological and *In Vitro* Mutations and Polymorphisms", *Human Mutation*, 21 (6): 557-568 (2003).
190. Szczepankiewicz, A., Leszczyńska-Rodziewicz, A., Pawlak, J., Rajewska-Rager, A., Dmitrzak-Weglarz, M., Wilkosc, M., Skibinska, M., Hauser, J., "Glucocorticoid Receptor Polymorphism Is Associated With Major Depression and Predominance of Depression In The Course of Bipolar Disorder", *Journal of Affective Disorders*, 134: 138-144 (2011).
191. Spijker, A. T., van Rossum, E. F. C., Hoencamp, E., DeRijk, R. H., Haffmans, J., Blom, M., Manenschijn, L., Koper, J.W., Lamberts, S. W. J., Zitman, F.G., "Functional Polymorphism of The Glucocorticoid Receptor Gene Associates With Mania and Hypomania In Bipolar Disorder", *Bipolar Disorders*, 11: 95-101 (2009).
192. Lin, R.C.Y., Wang, W.Y.S, Morris, B.J., "High Penentrance, Overweight, and Glucocorticoid Receptor Variant: Case-Control Study", *British Medical Journal*, 319: 1337-1338 (1999).
193. Dobson, M.G., Redfern, C.P.F., Unwin, N., Weaver, J.U., "The N363S Polymorphism of The Glucocorticoid Receptor: Potential Contribution To Central Obesity In Men and Lack of Association With Other Risc Factors For Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86: 2270-2274 (2001).

194. Lewin, B., "Genes", **VII. Oxford University Press**, Oxford, England (2000).
195. Mansmann, U., Herzig, M., "The Use of SNP Profiles As Clinical Markers", **Polska Akademia Nauk International Centre of Biocybernetics Lecture Notes of The ICB Seminars**, Warsaw, 46-55 (2002).
196. Deligezer, U., Akışık, E., Dalay, N., "Gen Polimorfizm Analizinde Light Cycler Floresan PCR Tekniğinin Kullanılması", **Türk Onkoloji Dergisi**, 19 (4): 134-139 (2004).
197. Ekmekçi, A., Konaç, E., Önen, H.İ., "Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık", **Marmara Medical Journal**, 21(3): 282-295 (2008).
198. Meyer, U.A., Zanger, U.M., "Molecular Mechanisms of Genetic Polymorphisms of Drug Metabolism", **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, 37: 269-296 (1997).
199. Johansson, I., "Inherited Amplifications of An Active Gene In The Cytochrome P450 CYP2D Locus As A Cause of Ultrarapid Metabolism of Debrisoquine", **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, 90: 11825-11829 (1993).
200. Birben, E., "Polimeraz Zincir Reaksiyonu", **Astım Allerji İmmünoloji**, 4 (2): 92-94 (2006).
201. Yıldırım, A., Bardakçı, F., Karataş, M., Tanyolaç, T., "Moleküler Biyoloji: Protein Sentezi ve Yıkımı", **Nobel Yayın Dağıtım**, Ankara, 300-310 (2007).
202. Temizkan, G., Arda, N., "Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler", 3. Baskı, **Nobel Tıp Kitabevleri**, İstanbul, 20-200 (2008).
203. Turner, P.C., McLennan, A.G., Bates, A.D., White, M.R.H., "Moleküler Biyoloji: Önemli Notlar", **Nobel Yayın Dağıtım**, Ankara, 302-462 (2004).
204. Mukherjee, R., Jow, L., Croston, G.E., Paterniti, J.R. Jr. "Identification, Characterization, and Tissue Distribution of Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Isoforms PPARgamma2 Versus PPARgamma1 and Activation With Retinoid X Receptor Agonists and Antagonists", **The Journal of Biological Chemistry**, 272 (12): 8071-8076 (1997).
205. Mullis, K.B., "The Unusual Origin of the Polymerase Chain Reaction", **Scientific American**, 262 (4): 56-65 (1990).
206. İnternet: Memorial University "Biology"
http://www.mun.ca/biology/scarr/PCR_sketch_3.gif (2012).

207. Sambrook, I., Fritsch, E.F., Maniatis, T., "Molecular Cloning, A Laboratory Manual 2nd Edition", **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, New York, 1540-1556, 1856-1888 (1989).
208. Klug, W.S., Cummings, M.R., "Genetik", (ed). Öner, C., **Palme Yayıncılık**, Ankara (2003).
209. Mudaliar, S., Henry, R.R., "Effects of Incretin Hormones On Beta-Cell Mass and Function, Body Weight, and Hepatic and Myocardial Function, **The American Journal of Medicine**, 123 (3): 19-27 (2010).
210. Hanson, R.L., Ehm, M.G., Pettitt, D.J., Prochazka, M., Thompson, D.B., Timberlake, D., Foroud, T., Kobes, S., Baier, L., Burns, D.K., Almasy, L., Blangero, J., Garvey, W.T., Bennett, P.H., Knowler, W.C., "An Autosomal Genomic Scan For Loci Linked To Type II Diabetes Mellitus and Body-Mass Index In Pima Indians", **The American Journal of Human Genetics**, 63 (4): 1130-1138 (1998).
211. Ehm, M.G., Karnoub, M.C., Sakul, H., Gottschalk, K., Holt, D.C., Weber, J.L., Vaske, D., Briley, D., Briley, L., Kopf, J., McMillen, P., Nguyen, Q., Reisman, M., Lai, E.H., Joslyn, G., Shepherd, N.S., Bell, J., Wagner, M.J., Burns, D.K., "The American Diabetes Association GENNID Study Group: Genomewide Search For Type 2 Diabetes Susceptibility Genes In Four American Populations", **The American Journal of Human Genetics**, 66 (6): 1871-1881 (2000).
212. Duggirala, R., Blangero, J., Almasy, L., Dyer, T.D., Williams, K.L., Leach, R.J., O'Connell, P., Stern, M.P., "Linkage Of Type 2 Diabetes Mellitus and Age Onset To A Location On Chromosome 10q In Mexican-Americans", **The American Journal of Human Genetics**, 64 (4): 1127-1140 (1999).
213. Ghosh, S., Watanabe, R.M., Hauser, E.R., Valle, T., Magnuson, V.L., Erdos, M.R., Langefeld, C.D., Balow, J.Jr., Ally, D.S., Kohtamaki, K., Chines, P., Birznieks, G., Kaleta, H.S., "Type 2 Diabetes: Evidence For Linkage On Chromosome 20 In 716 Finnish Affected Sib Pairs", **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, 96 (5): 2198-2203 (1999).
214. Ghosh, S., Watanabe, R.M., Valle, T.T., Hauser, E.R., Magnuson, V.L., Langefeld, C.D., Ally, D.S., Mohlke, K.L., Silander, K., Kohtamaki, K., Chines, P., Balow, Jr., J., "The Finland-United States Investigation of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Genetics (FUSION) Study: An Autosomal Genome Scan For Genes That Predispose To Type 2 Diabetes", **The American Journal of Human Genetics**, 67 (5): 1174-1185 (2000).

215. Watanabe, R.M., Ghosh, S., Langefeld, C.D., Valle, T.T., Hauser, E.R., Magnuson, V.L., Mohlke, K.L., Silander, K., Ally, D.S., Chines, P., Blaschak-Harvan, J., "The Finland-United States Investigation of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Genetics (Fusion) Study: An Autosomal Genome Scan For Diabetes-Related Quantitative-Trait Loci", ***The American Journal of Human Genetics***, 67 (5): 1186-1200 (2000).
216. Elbein, S.C., Hoffman, M.D., Teng, K., Leppert, M.F., Hasstedt, S.J., "A Genome-Wide Search For Type 2 Diabetes Susceptibility Genes In Utah Caucasians", ***Diabetes***, 48 (5): 1175-1182 (1999).
217. Hani, E.H., Hager, J., Philippi, A., Demenais, F., Froguel, P., Vionnet, N., "Mapping NIDDM Susceptibility Loci In French Families: Studies With Markers In The Region of *NIDDM1* On Chromosome 2q", ***Diabetes***, 46: 1225-1226 (1997).
218. Rasmussen, S.K., Urhammer, S.A., Berglund, L., Jensen, J.N., Hansen, L., Echwald, S.M., Borch, Johnsen, K., Horikawa, Y., Mashima, H., Lithell, H., Cox, N.J., Hansen, T., Bell, G.I., Pedersen, O., "Variants Within The Calpain-10 Gene On Chromosome 2q37 (*NIDDM1*) and Relationships To Type 2 Diabetes, Insulin Resistance, and Impaired Acute Insulin Secretion Among Scandinavian Caucasians", ***Diabetes***, 51: 3561-3568 (2002).
219. Fingerlin, T.E., Erdos, M.R., Watanabe, R.M., Wiles, K.R., Stringham, H.M., Mohlke, K.L., Silander, K., Valle, T.T., Buchanan, T.A., Tuomilehto, J., Bergman, R.N., Boehnke, M., Collins, F.S., "Variation In Three Single Nucleotide Polymorphisms In The Calpain-10 Gene Not Associated With Type 2 Diabetes In A Large Finnish Cohort", ***Diabetes***, 51 (5): 1644-1648 (2002).
220. Chen, Y., Kittles, R., Zhou, J., Chen, G., Adeyemo, A., Panguluri, R., Chen, W., Amoah, A., Opoku, W., Acheampong, J., Agyenim-Boateng, K., Eghan, Jr.B.A., "Calpain-10 Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes In West Africans: The Africa America Diabetes Mellitus (AADM) Study", ***Annals of Epidemiology***, 15 (2): 153-159 (2005).
221. Elbein, S.C., Chu, W., Ren, Q., Hemphill, C., Schay, J., Cox, N.J., Hanis, C.L., Hasstedt, S.J., "Role of Calpain-10 Gene Variants In Familial Type 2 Diabetes In Caucasians", ***The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism***, 87 (2): 650-654 (2002).
222. Kifagi, C., Makni, K., Mnif, F., Boudawara, M., Hamza, N., Rekik, N., Abid, M., Rebai, A., Granier, C., Jarraya, F., Ayadi, H., "Association of Calpain-10 Polymorphisms With Type 2 Diabetes In The Tunisian Population", ***Journal of Diabetes and Metabolism***, 34 (3): 273-278 (2008).

223. Günöz, H., "Surrenal Yetersizlik", *Çocuk Dergisi*, 8 (3): 145-151 (2008).
224. Hurley, D.M., Accili, D., Stratakis, C.A., Karl, M., Vamvakopoulos, N., Rorer, E., Constantine, K., Taylor, S.I., Chrousos, G.P., "Point Mutation Causing A Single Amino Acid Substitution In The Hormone Binding Domain of The Glucocorticoid Receptor In Familial Glucocorticoid Resistance", *The Journal of Clinical Investigation*, 87: 680-686 (1991).
225. Baxter, J.D., Rousseau, G.G., "Glucocorticoid Hormone Action: An Overview", *Monographs on Endocrinology*, 12: 1-24 (1979).
226. Murray, C.J., Lopez, A.D. "Alternative Projections of Mortality and Disability By Cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study", *Lancet*, 349: 1498-1504 (1997).
227. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., "Lifetime Prevalence and Age of Onset Distributions of DSM-IV Disorders In The National Comorbidity Survey Replication", *Archives of General Psychiatry*, 62: 593-602 (2005).
228. Belmaker, R.H., Agam, G., "Major Depressive Disorder", *The New England Journal of Medicine*, 358: 55-68 (2008).
229. Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S., "Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis", *The American Journal of Psychiatry*, 157: 1552-1562 (2000).
230. Knol, M.J., Twisk, J.W., Beekman, A.T., Heine, R.J., Snoek, F.J., Pouwer, F. "Depression As A Risk Factor For The Onset Of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis", *Diabetologia*, 49: 837-845 (2006).
231. Evans, D.L., Charney, D.S., Lewis, L., "Mood Disorders In The Medically Illness: Scientific Review And Recommendations", *Biological Psychiatry*, 58: 175-189 (2005).
232. Anderson, S.E., Cohen, P., Naumova, E.N., Jacques, P.F., Must, A., "Adolescent Obesity and Risk For Subsequent Major Depressive Disorder and Anxiety Disorder: Prospective Evidence", *Psychosomatic Medicine*, 69: 740-747 (2007).
233. Bjerkeset, O., Romundstad, P., Evans, J., Gunnell, D. "Association of Adult Body Mass Index And Height With Anxiety, Depression, and Suicide In The General Population: The HUNT Study", *American Journal of Epidemiology*, 167: 193-202 (2008).

234. Vogelzangs, N., Kritchevsky, S.B., Beekman, A.T.F., Newman, A.B., Satterfield, S., Simonsick, E.M., Yaffe, K., Harris, T.B., Penninx, B.W.J.H., "Depressive Symptoms And Change In Abdominal Obesity In Older Persons", ***Archives of General Psychiatry***, 65: 1386-1393 (2008).
235. Luppino, F.S., De Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W.J.H., Zitman, F.G., "Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies" ***Archives of General Psychiatry***, 67: 220-229 (2010).
236. Sutin, A. R. , Zonderman, A. B., "Depressive Symptoms Are Associated With Weight Gain Among Women", ***Psychological Medicine***, 5: 1-10 (2012).
237. Needham, B.L., Epel, E.S., Adler, N.E., Kiefe, C., "Trajectories of Change In Obesity and Symptoms of Depression: The CARDIA Study", ***American Journal of Public Health***, 100: 1040-1046 (2010).
238. Flegal, K.M., Graubard, B.I., Williamson, D.F., Gail, M.H., "Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity", ***Journal of The American Medical Association***, 293: 1861-1867 (2005).
239. World Health Organisation, "Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic", ***WHO Technical Report Series***, 894 (2010).
240. Haslam, D.W., James, W.P.T., "Obesity", ***Lancet***, 366: 1197-1209 (2005).
241. Malnick, S.D.H., Knobler, H., "The Medical Complications of Obesity", ***Quarterly Journal of Medicine***, 99: 565-579 (2006).
242. Detera-Wadleigh, S., Encio, I., Rollins, D. Y., Coffman, D., Wiesch D. A., "Tth/III Polymorphism On The 5'-Flanking Region of The Glucocorticoid Receptor Gene (GRL)", ***Nucleic Acids Research***, 19-60 (1991).
243. Ikeda, Y., Suehiro, T., Shiinoki, T., Kaneda, T., Kumon, Y., Hashimoto, K., "A Polymorphism In The Promoter Region of The Glucocorticoid Receptor Gene Is Associated With Its Transcriptional Activity", ***Endocrine Journal***, 48: 723-726 (2001).
244. Di Blasio, A. M., van Rossum, E. F. C., Maestrini, S., Berselli, M. E., Tagliaferri, M., Podestà, F., Koper, J. W., Liuzzi, A., Lamberts, S. W. J., "The Relation Between Two Polymorphisms In The Glucocorticoid Receptor Gene and Body Mass Index, Blood Pressure and Cholesterol In Obese Patients", ***Clinical Endocrinology***, 59: 68-74 (2003).
245. Lin, R. C. Y., Wang, X. L., Dalziel, B., Caterson, I. D., Morris, B. J., "Association of Obesity, But Not Diabetes Or Hypertension, With Glucocorticoid Receptor N363S Variant", ***Obesity Research***, 11 (6): 802-808 (2003).

246. Shima, Y., Nakanishi, K., Odawara, M., Kobayashi, T., Ohta, H., "Association of The SNP-19 Genotype 22 In The Calpain 10 Gene With Elevated Body Mass Index and Hemoglobin A1C Levels In The Japanese", ***Clinica Chima Acta***, 336 (1-2): 89-96 (2003).
247. Daimon, M., Oizumi, T., Saitoh, T., Kameda, W., Yamaguchi, H., Ohnuma, H., Igarashi, M., Manaka, H., Kato, T., "Calpain 10 Gene Polymorphisms Are Related, Not To Type 2 Diabetes, But To Increased Serum Cholesterol In Japanese", ***Diabetes Research And Clinical Practice***, 56: 147-152 (2002).
248. Roussel, R., Reist, A.F., Laforgue, D.D., Belanne-Chantelot, C., Timsit, J., Velho, G., "The N363S Polymorphism In The Glucocorticoid Receptor Gene Is Associated With Overweight In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus", ***Clinical Endocrinology***, 59: 237-241 (2003).
249. Engelman, C., Barmada, M., Ferrell, R.E., Norris, J., "Investigation of An Interaction Between Calpain-10 and CYP 19 In The Susceptibility To Type 2 Diabetes", ***Diabetes***, 52: A510–A511 (2003).
250. Parra, E.J., Hoggart, C.J., Bonilla, C., Dios, S., Norris, J.M., Marshall, J.A., Hamman, R.F., Ferrell, R.E., McKeigue, P.M., Shriver, M.D., "Relation of Type 2 Diabetes To Individual Admixture and Candidate Gene Polymorphisms In The Hispanic American Population of San Luis Valley, Colorado", ***Journal of Medical Genetics***, 41: 1-9 (2004).
251. Zaharna, M.M., "Calpain-10 Gene Polymorphism In Type 2 Diabetes Mellitus Patient In The Gaza Strip", Master's Thesis, ***The Islamic University Faculty of Science***, Gaza Strip, 47-71 (2007).
252. Ezzidi, I., Turki, A., Messaoudi, S., Chaieb, M., Kacern, M., Al-Khateeb, G.M., Mahjoub, T., Almawi, W.Y., Mtiraoui, N., "Common Polymorphisms of Calpain-10 and The Risk Of Type 2 Diabetes In A Tunisian Arab Population: A Case Control Study", ***Biomed Central Medical Genetics***, 11 (75): 1-8 (2010).
253. Horikawa, Y., Oda, N., Yu, L., Imamura, S., Fujiwara, K., Makino, M., Seino, Y., Itoh, M., Takeda, J., "Genetic Variations In Calpain-10 Gene Are Not A Major Factor In The Occurrence of Type 2 Diabetes In Japanese", ***The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism***, 88 (1): 244-247 (2003).
254. Demirci, H., Yurtcu, E., Ergun, M.A., Yazici, A.C., Karasu, C., Yetkin, I., "Calpain 10 SNP-44 Gene Polymorphism Affects Susceptibility To Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic-Related Conditions", ***Genetic Testing***, 12 (2): 305-310 (2008).

255. Arslan, I.E., "Türk Popülasyonunda Calpain 10 Gen Polimorfizminin Sıklığı ve Bu Polimorfizmlerin Tip 2 Diabetes Mellitus Gelişimine Etkisi", Uzmanlık Tezi, **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi**, Ankara, 47-68 (2010).
256. Del Bosque-Plata, L., Aguilar-Salinas, C., Tsuie-Luna, M.T., Ramirez-Jimenez, S., Rodriguez-Torres, M., Auron-Gomez, M., Ramirez, E., Velasco-Perez, M.L., Ramirez-Silva, A., "Association of The Calpain-10 Gene With Type 2 Diabetes Mellitus In A Mexican Population, **Molecular Genetics and Metabolism**, 81 (2): 122-126 (2004).
257. Weedon, M.N., Schwarz, P.E., Horikawa, Y., Iwasaki, N., Illig, T., Holle, R., Rathmann, W., Selisko, T., Schulze, J., Owen, K.R., "Meta-Analysis and A Large Association Study Confirm A Role For Calpain-10 Variation In Type 2 Diabetes Susceptibility", **The American Journal of Human Genetics**, 73 (5):1208-1212 (2003).
258. van Rossum, E.F.C., Koper, J.W., van den Beld, A.W., Uitterlinden, A.G., Arp, P., Ester, W., Janssen, J.A.M.J.L., Brinkmann, A.O., de Jong, F.H., Grobbee, D.E., Pols, H.A.P., Lamberts, S.W.J., "Identification of The BclI Polymorphism In The Glucocorticoid Receptor Gene: Association With Sensitivity To Glucocorticoids *In Vivo* and Body Mass Index", **Clinical Endocrinology**, 59:585-592 (2003).
259. Huizenga, N.A., Koper, J.W., De Lange, P., Pols, H.A., Stolk, R.P., Burger, H., Grobbee, D.E., Brinkmann, A.O., De Jong, F.H., Lambert, S.W., "A Polymorphism In The Glucocorticoid Receptor Gene May Be Associated With An Increased Sensitivity To Glucocorticoids *In Vivo*", **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 83: 144-151 (1998).
260. Halsall, D., Luan, J., Hales, N., Wareham, N., O'Rahilly, S., "Glucocorticoid Receptor Variant and Body Mass Index", **British Medical Journal**, 319: 1337 (2000).
261. Echwald, S.M., Sorensen, T.I., Andersen, T., Pedersen, O., "The Asn363Ser Variant of The Glucocorticoid Receptor Gene Is Not Associated With Obesity or Weight Gain In Danish Men", **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, 25: 1563-1565 (2001).
262. Rosmond, R., Bouchard, C., Bjorntorp, P., "Tsp5091 Polymorphism In Exon 2 of The Glucocorticoid Receptor Gene In Relation To Obesity and Cortisol Secretion: Cohort Study", **British Medical Journal**, 322: 652-653 (2001).
263. van Rossum, E.F.C., Lamberts, S.W.J., "Polymorphism In The Glucocorticoid Receptor Gene and Their Associations With Metabolic Parameters and Body Composition", **Recent Progress In Hormone Research**, 59: 333-357 (2004).

264. Panek, M., Pietras, T., Antczak, A., Gorski, P., Kuna, P., Szemraj, J., “The Role of Functional Single Nucleotide Polymorphisms of The Human Glucocorticoid Receptor Gene NR3C1 In Polish Patients With Bronchial Astma”, ***Molecular Biology Reports***, 39: 4749-4757 (2012).

EKLER

EK-1. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun tez projesi hakkındaki kararı



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diabetli Türk Hastalarda TF7L2 ve Calpom 10 Genindeki Polimorfizmlerinin Belirlenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Leyla AÇIK	
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
		DİĞER ☐	Doktora Tezi ☐
	İLAC DIŞI ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAC DIŞI GİRİŞİMSEL: (B.4) polimorfizm çalışmaları
			☐ İLAC DIŞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	SIGORTA	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 228	Toplantı tarihi: 15.06.2011
	Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesinde Prof.Dr.Leyla AÇIK'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Doktora Tezi, Polimorfizm klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgele araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
	ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

EK-1. (Devam) Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun tez projesi hakkındaki kararı

Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya	K	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıklar Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıklar A.D.	E	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒	Katılmadı
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

EK-2. Tip 2 DM hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları

Çizelge 2.1. Çalışmamız kapsamında incelemiş olduğumuz 125 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile tespit etmiş olduğumuz *CAPN10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri genotip dağılımlarına göre sıralı liste

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Cinsiyet	SNP-19 Genotip	SNP-44 Genotip	N363S Genotip
1	61	169	78	27,60	108	9,8	175	209	193	36	123	167	E	Del/Del	TT	AAT
2	49	163	76	28,61	84	9,7	253	289	224	31	145	236	K	Ins/Del	TT	AAT
3	58	159	73	28,88	132	7,3	134	204	181	40	94	234	K	Ins/Del	TT	AAT
4	65	161	81	31,25	192	7,2	168	290	258	49	175	167	K	Ins/Del	TT	AGT
5	87	154	73	28,61	144	7,55	155	180	214	43	135	178	K	Del/Del	TT	AGT
6	87	158	76	28,88	312	6,5	105	87	204	54	117	161	K	Del/Del	TT	AGT
7	63	157	71	31,25	144	8,7	146	187	134	47	45	207	K	Del/Del	TT	AGT
8	45	156	71	28,61	120	5,9	109	89	199	44	120	172	K	Ins/Del	TT	AAT
9	38	160	69	28,88	36	5,6	97	118	176	59	97	101	K	Ins/Del	TT	AGT
10	47	165	71	26,08	60	5,6	137	137	182	41	119	137	E	Ins/Del	CC	AGT
11	69	173	74	24,73	12	5,1	114	149	219	49	145	122	E	Ins/Del	CC	AGT
12	51	172	78	26,37	84	6,5	113	135	148	50	88	49	E	Ins/Ins	CC	AGT
13	57	161	77	29,71	144	7,1	98	147	155	51	68	180	K	Ins/Del	CC	AGT
14	69	170	78	26,99	84	6,5	122	123	157	38	104	73	E	Ins/Del	TT	AGT
15	55	172	76	25,69	168	7,2	167	261	119	36	60	115	E	Del/Del	TT	AGT
16	66	156	67	27,53	96	5,5	131	184	174	38	91	223	K	Del/Del	-	-
17	71	174	79	26,09	132	7,0	153	191	174	30	97	241	E	Ins/Del	CC	AGT
18	53	160	67	26,17	12	5,8	118	120	160	40	90	152	K	Del/Del	TT	-
19	56	159	71	28,08	120	6,7	116	156	188	61	109	88	K	Del/Del	TT	AGT
20	77	161	69	26,62	144	8,1	162	404	248	44	159	222	K	Ins/Del	CC	AGT
21	56	177	80	25,54	84	7,2	135	114	218	40	143	171	E	Del/Del	CC	AAT
22	48	161	69	26,62	84	5,8	114	81	161	38	93	149	K	Del/Del	CC	AAT
23	47	163	67	25,22	144	6,9	184	192	229	45	151	165	E	Del/Del	TT	AAT
24	57	159	71	28,08	120	6,3	123	177	148	38	90	99	K	Del/Del	TT	AAT
26	57	160	69	26,95	108	8,3	172	274	258	42	154	310	K	Del/Del	CC	AAT
27	50	162	77	29,34	6	9,6	78	120	161	52	73	179	K	Del/Del	TC	-
28	67	158	70	28,04	168	6,9	181	152	150	33	95	108	K	Del/Del	CC	AGT
29	43	163	82	30,86	120	7,2	154	270	227	45	142	174	K	Del/Del	TT	AGT
30	61	169	73	25,56	108	7,7	166	118	197	29	100	336	E	Ins/Del	CC	AGT
31	68	174	79	26,09	144	6,3	124	99	147	44	78	121	E	Del/Del	TT	AGT
32	56	166	79	28,67	96	7,2	151	168	279	44	186	243	K	Del/Del	CC	AAT
34	71	176	78	25,18	168	6,1	138	187	171	40	125	75	E	Del/Del	TT	AGT
35	63	170	72	24,91	132	9,3	150	275	214	35	129	246	K	Del/Del	CC	AAT
36	60	170	71	24,57	120	6,0	164	93	151	37	90	103	E	Del/Del	TT	AAT
37	35	168	69	24,45	24	5,0	116	126	213	53	127	162	K	Del/Del	CC	-
38	74	168	75	26,57	300	9,2	219	184	182	35	114	164	E	Del/Del	TT	AGT
39	59	157	66	26,78	24	7,8	135	199	258	42	154	310	K	Ins/Del	CC	AGT
40	54	160	70	27,34	168	10,6	237	248	258	42	154	310	K	Del/Del	TT	AGT
41	71	174	72	23,78	264	8,5	167	201	122	33	76	63	E	Del/Del	TT	AGT
42	71	169	70	24,51	72	13,0	132	197	109	16	58	173	E	Del/Del	TT	AAT
43	40	156	69	28,35	84	5,8	91	143	145	35	80	147	K	Ins/Del	CC	AGT
44	50	172	78	26,37	132	12,8	264	284	162	42	105	73	E	Del/Del	TT	AAT
45	71	158	71	28,44	192	9,1	254	206	228	31	139	188	K	Ins/Del	TT	AAT
46	53	157	70	28,40	108	5,6	227	186	162	51	80	51	K	Del/Del	TT	AAT
47	52	174	88	29,07	96	10,3	228	416	192	38	111	145	E	Ins/Del	CC	AGT
48	60	160	82	32,03	372	7,0	122	141	133	33	71	144	K	Ins/Ins	CC	AAT
49	67	162	69	26,29	144	6,3	117	121	226	60	136	147	K	Del/Del	TT	AGT
50	24	172	79	26,70	36	9,7	220	224	232	24	70	751	E	Ins/Del	TT	AAT
51	39	166	98	35,56	96	6,7	163	164	236	46	156	168	K	Del/Del	TT	AAT

EK-2. (Devam) Tip 2 DM hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları

Çizelge 2.1. (Devam) Çalışmamız kapsamında incelemiş olduğumuz 125 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile tespit etmiş olduğumuz *CAPN10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri genotip dağılımlarına göre sıralı liste

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Cinsiyet	SNP-19 Genotip	SNP-44 Genotip	N363S Genotip
52	47	159	67	28,40	48	6,4	110	98	178	62	100	78	K	Ins/Ins	TT	AGT
53	73	158	60	29,07	180	5,4	159	212	123	28	74	105	E	Del/Del	TT	AAT
54	67	160	73	32,03	168	5,3	134	108	188	52	113	114	K	Ins/Ins	TT	-
55	65	154	69	26,29	144	7,6	155	115	229	53	150	128	K	Del/Del	TT	AGT
56	42	154	96	26,70	72	5,9	99	177	223	34	107	404	K	Del/Del	TT	AAT
58	61	155	71	29,55	96	7,9	150	98	205	57	113	171	K	Ins/Del	CC	AGT
59	50	158	69	27,64	48	8,9	229	284	245	60	164	104	K	Ins/Ins	CC	AGT
60	48	159	81	32,04	72	5,1	60	120	147	48	86	64	K	Ins/Del	TT	AAT
61	45	168	81	28,70	72	5,6	77	126	134	38	81	75	K	Ins/Del	TT	AAT
97	54	158	71	28,44	96	8,2	289	381	291	36	186	344	K	Ins/Ins	TT	AGT
98	45	154	60	25,30	108	7,2	133	174	201	43	125	161	K	Ins/Del	CC	AGT
100	35	171	78	26,67	48	13,4	433	369	140	43	79	87	E	Ins/Del	TC	AGT
102	61	169	73	25,56	96	7,3	139	168	172	48	98	127	K	Ins/Del	TT	AAT
105	61	169	72	25,21	168	8,8	200	204	184	45	122	85	E	Del/Del	TT	-
156	60	174	82	27,08	144	8,0	120	200	162	38	92	156	K	Ins/Ins	TT	AGT
162	55	160	75	29,30	120	8,4	200	210	185	48	95	130	K	Ins/Del	TT	AGT
163	42	165	82	30,12	36	4,5	93	115	265	38	190	200	K	Ins/Del	TT	AGT
164	43	180	75	23,15	60	4,9	87	104	208	40	128	197	E	Ins/Del	TT	AAT
165	41	155	105	43,70	120	10,7	296	216	176	27	80	345	K	Del/Del	CC	AGT
166	45	157	65	26,37	48	5,0	90	110	226	40	115	185	K	Ins/Ins	CC	AGT
167	62	173	79	26,40	204	7,3	181	202	184	45	108	153	E	Ins/Ins	CC	AGT
168	41	176	80	25,83	96	8,7	214	248	314	22	420	1273	E	Ins/Ins	TT	AGT
169	42	165	80	29,38	108	7,2	183	147	148	28	110	120	K	Del/Del	TT	AGT
171	68	168	72	25,51	108	7,6	183	206	181	27	115	193	E	Ins/Ins	TT	AGT
172	44	170	80	27,68	72	5,1	92	110	226	40	115	354	E	Ins/Del	CC	AGT
173	58	171	79	27,02	108	4,9	137	149	172	37	110	123	E	Ins/Del	CC	AAT
174	37	163	69	25,97	36	6,4	150	179	140	28	74	186	K	Ins/Del	CC	AGT
176	65	160	71	27,73	84	5,8	138	151	142	45	76	104	K	Ins/Del	CC	AGT
177	59	161	76	29,32	120	12,4	107	79	184	66	101	85	K	Del/Del	TT	AGT
178	58	162	72	27,43	156	6,2	119	136	160	48	85	131	K	Del/Del	TC	AGT
179	46	157	68	27,59	24	6,1	83	116	269	38	191	200	K	Ins/Del	CC	AGT
180	52	157	67	27,18	1	6,0	107	137	203	69	139	151	K	Ins/Del	TT	AGT
188	37	154	69	29,09	1	5,3	101	129	137	29	90	88	K	Ins/Del	-	-
191	55	159	71	28,08	108	6,7	143	180	189	45	124	98	K	Ins/Ins	-	-
192	50	157	68	27,59	96	5,1	101	177	134	28	84	109	K	Del/Del	-	-
196	72	167	80	28,69	12	9,5	216	382	202	41	138	111	E	-	-	AAT
268	62	167	82	29,40	120	7,8	190	160	200	39	135	260	K	Ins/Del	TT	-
269	50	157	68	27,59	96	5,1	101	177	134	28	84	109	K	Ins/Del	-	-
283	59	176	84	27,12	72	7,2	163	147	197	49	118	146	E	Ins/Ins	TT	AGT
284	58	160	71	27,73	84	7,1	86	119	180	53	110	82	K	Del/Del	TT	-
289	45	176	84	27,12	72	6,3	180	211	162	35	103	117	E	-	-	AGT
303	36	150	68	30,22	144	7,2	123	268	201	53	123	122	K	Ins/Del	-	-
304	20	162	46	17,53	12	6,0	85	120	200	35	105	110	K	-	-	AAT
307	48	159	81	32,03	72	5,1	75	120	147	48	86	64	E	Ins/Ins	-	-
308	53	166	81	29,40	48	5,5	112	190	140	30	89	104	E	Del/Del	-	-
309	55	168	94	33,30	120	6,8	119	131	242	50	158	167	K	-	-	AGT
313	49	170	71	24,57	72	7,2	163	161	177	28	96	261	E	-	TT	-
324	49	167	77	27,61	10	8,2	219	364	206	38	150	86	E	Del/Del	-	-
329	52	176	88	28,41	360	10,3	327	279	279	33	210	851	E	Ins/Ins	-	-

EK-2. (Devam) Tip 2 DM hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları

Çizelge 2.1. (Devam) Çalışmamız kapsamında incelemiş olduğumuz 125 T2DM hastasının klinik ve laboratuvar bulguları ile tespit etmiş olduğumuz *CAPN10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri genotip dağılımlarına göre sıralı liste

T2DM DNA No	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ (kg/m ²)	T2DM Süresi (Ay)	HbA _{1c} (%)	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	TK (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Cinsiyet	SNP-19 Genotip	SNP-44 Genotip	N363S Genotip
330	49	154	84	35,42	168	10,3	183	232	211	46	126	194	K	Ins/Ins	-	-
331	52	160	65	25,40	144	7,1	123	268	201	53	123	122	K	Ins/Del	TT	-
411	56	156	47	19,31	180	6,7	91	109	224	42	161	101	K	-	-	AGT
412	41	170	82	28,37	120	5,2	104	122	243	37	100	178	E	-	-	AAT
422	61	162	87	33,15	144	6,4	135	190	213	41	139	161	K	-	-	AAT
437	47	177	107	34,15	1	6,5	141	280	233	46	146	204	E	Del/Del	TC	AAT
438	74	168	72	25,51	132	7,8	141	172	184	62	114	184	E	-	-	AAT
446	56	165	90	33,05	168	7,3	188	162	176	34	106	178	E	Ins/Ins	TC	AGT
447	54	162	62	23,62	1	5,7	108	218	224	43	154	131	K	Del/Del	TT	AAT
448	56	161	98	37,81	84	5,9	107	159	140	41	58	204	K	Del/Del	TC	AGT
449	66	170	85	29,42	180	7,6	176	298	167	22	111	167	E	Del/Del	TC	AGT
450	65	178	86	27,14	240	7,1	133	163	206	39	135	157	E	Del/Del	TC	AGT
451	54	177	85	27,13	48	10,9	230	297	212	32	125	271	E	Del/Del	TT	AGT
452	57	170	82	23,38	204	10,8	190	160	202	40	110	257	E	Ins/Del	TT	AGT
453	50	155	92,5	37,46	36	6,3	105	87	156	43	92	101	E	Ins/Del	TT	AAT
454	50	157	73	29,62	48	7,1	147	116	205	43	123	194	K	Del/Del	CC	-
481	38	181	92	28,08	48	5,8	121	135	128	28	74	130	E	-	-	AGT
503	59	171	79	27,02	144	7,2	111	146	165	45	100	97	E	Ins/Del	CC	AGT
504	81	158	83	33,25	96	6,5	111	116	212	41	129	206	K	Ins/Ins	TT	AGT
506	43	175	81	26,45	24	6,3	117	110	188	42	113	164	K	Del/Del	TT	AGT
507	58	156	72	29,59	132	6,2	123	109	173	43	94	177	K	Ins/Del	TT	AGT
512	52	167	68	24,38	84	8,4	171	308	173	27	87	291	E	Del/Del	TT	AAT
513	86	162	71	27,05	1	9,0	198	204	176	42	115	95	E	Ins/Del	TT	AAT
514	70	165	82	30,12	108	7,2	87	218	175	29	98	238	E	Ins/Del	TT	AGT
515	51	150	85	37,78	60	7,3	104	188	221	50	146	122	K	Del/Del	TT	-
516	53	180	95	29,32	120	6,5	121	144	126	41	67	87	E	Ins/Del	TT	-
518	52	160	73	28,52	60	7,0	95	132	275	43	173	295	E	Ins/Del	TT	-

EK-3. Sağlıklı kontrollerin klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları

Çizelge 3.1. Çalışmamız kapsamında incelemiş olduğumuz 112 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrole ait klinik ve laboratuvar bulguları ile tespit etmiş olduğumuz *CAPN10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri genotip dağılımlarına göre sıralı liste

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	SNP-19 Genotip	SNP-44 Genotip	N363S Genotip
33	E	56	Del/Del	-	-
113	K	81	Del/Del	CC	AGT
114	K	39	Ins/Ins	TT	-
115	K	53	Ins/Del	TT	AGT
118	E	38	Del/Del	TT	-
119	K	31	Ins/Del	TT	AGT
120	E	41	Del/Del	TT	AGT
121	K	41	Ins/Ins	CC	AGT
122	K	45	Ins/Del	TT	AGT
123	K	73	Ins/Del	CC	-
124	E	77	Ins/Del	CC	-
125	K	55	Ins/Del	TT	AAT
126	K	37	Ins/Ins	TT	-
127	K	37	Ins/Ins	TT	AGT
128	K	43	Ins/Ins	TT	-
129	K	57	Del/Del	CC	-
130	K	65	Del/Del	CC	-
131	E	33	Ins/Del	TT	-
139	K	21	Ins/Ins	TT	-
147	K	12	Ins/Ins	TT	AAT
152	E	56	Ins/Ins	TT	AGT
159	E	28	Ins/Del	CC	AGT
161	K	31	Del/Del	TT	AGT
170	E	33	Ins/Del	CC	AGT
175	K	24	Ins/Del	TT	AAT
182	E	17	Ins/Del	TT	AGT
184	K	28	Ins/Ins	TT	-
185	E	35	Ins/Del	TT	AAT
186	K	58	Ins/Del	CC	-
187	E	17	Ins/Del	TT	-
189	K	35	Ins/Del	CC	AGT
190	K	27	Ins/Del	TT	AGT
193	K	26	Ins/Del	TT	AAT
194	K	43	Del/Del	TT	-
198	K	18	Ins/Del	TT	-
199	E	20	Del/Del	TT	AGT
200	K	81	Del/Del	TT	-
201	K	35	Ins/Ins	TT	-
202	K	21	-	CC	-
203	K	12	-	TT	AAT
204	E	56	-	TT	-
205	E	30	-	TT	-
206	E	24	Del/Del	TT	-
207	E	17	Del/Del	TT	-
208	K	47	Del/Del	CC	-
209	K	33	Del/Del	TT	-
210	K	54	Ins/Ins	TT	AGT
211	E	58	Ins/Ins	TT	-
212	E	13	Ins/Ins	TT	-
213	E	21	Del/Del	TT	AGT
214	K	35	Ins/Ins	CC	AGT
215	K	16	Del/Del	TT	AAT
231	E	30	Ins/Del	TT	AGT
233	K	6	-	-	AAT
234	E	75	-	-	AAT
237	E	58	-	-	AGT
242	E	18	-	-	AAT

EK-3. (Devam) Sağlıklı kontrollerin klinik ve laboratuvar bulguları ile genotip dağılımları

Çizelge 3.1. (Devam) Çalışmamız kapsamında incelemiş olduğumuz 112 diyabet hastası olmayan sağlıklı kontrole ait klinik ve laboratuvar bulguları ile tespit etmiş olduğumuz *CAPN10* geni SNP-19, SNP-44 ve *NR3C1* geni N363S polimorfizmleri genotip dağılımlarına göre sıralı liste

Kontrol Grubu DNA No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	SNP-19 Genotip	SNP-44 Genotip	N363S Genotip
249	E	57	-	-	AGT
250	E	37	-	-	AGT
256	E	30	Ins/Del	-	-
263	K	12	Del/Del	-	-
307	K	35	Ins/Del	TT	-
323	K	28	Ins/Del	-	-
327	K	27	Ins/Del	-	-
337	E	52	-	TT	-
362	K	26	Ins/Del	TT	-
363	K	43	Del/Del	CC	-
364	K	18	Ins/Del	TT	-
365	E	20	Del/Del	TT	-
373	E	77	Ins/Ins	TT	-
374	E	24	Del/Del	TT	AAT
375	K	40	Del/Del	TT	-
376	E	23	Del/Del	CC	-
377	E	76	Del/Del	CC	-
378	E	58	Del/Del	TT	-
379	E	44	Ins/Ins	TT	-
380	K	38	Ins/Ins	CC	-
381	E	20	Ins/Ins	CC	-
382	E	36	Del/Del	TT	AAT
383	K	17	Ins/Ins	-	-
384	E	47	Del/Del	TT	AAT
385	E	29	Del/Del	TT	-
386	E	58	Ins/Del	TT	-
387	K	17	Del/Del	TT	-
388	K	78	Ins/Ins	CC	-
389	K	19	Ins/Del	TT	-
390	E	50	Ins/Ins	TT	-
391	K	19	Ins/Del	TT	-
392	E	45	Del/Del	TT	-
393	E	42	Ins/Del	CC	-
394	E	52	Del/Del	CC	-
395	E	68	Ins/Ins	TT	-
396	E	37	Del/Del	TT	-
398	E	27	Del/Del	CC	-
399	K	59	Del/Del	CC	-
400	K	50	Del/Del	CC	-
416	K	64	-	CC	-
427	K	28	Del/Del	TT	-
428	E	60	Ins/Ins	TT	-
429	K	15	Del/Del	TT	AAT
430	E	26	Del/Del	TT	AAT
431	K	62	Ins/Del	TT	AGT
432	K	18	Ins/Ins	TT	AGT
433	K	11	Ins/Del	TT	AAT
434	K	36	Ins/Del	CC	AGT
435	K	16	Ins/Del	CC	AAT
436	E	22	Ins/Del	TT	AAT
458	K	81	Del/Del	TT	AAT
496	K	35	Ins/Ins	CC	AGT
497	E	21	Del/Del	TT	AGT
505	K	52	Ins/Del	TT	-
517	E	62	Ins/Del	CC	-

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : BAYRAMCI, Naciye Selcen
 Uyuğu : T.C.
 Doğum Yeri ve Tarihi : 12.02.1980 Ankara
 Medeni Hali : Bekar
 Telefon : (312) 580 04 41
 Faks : (312) 394 73 22
 E-mail : selcenbayramci@hotmail.com
 : selcen.bayramci@gop.edu.tr

Eğitim Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2013
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2008
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Biyoloji Öğretmenliği	2005
Lise	Tokat Anadolu Öğretmen Lisesi	1997

Yabancı Dil

Almanca
 İngilizce

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. Bayramcı, N.S., Koç, L.Y., Açık, L., Vural, G. Kılıç, M., Tez, M., Koç, M., Erçakmak, N., “Screening of Three Exons of the *RET* Proto-oncogene in Turkish Patients With Papillary Thyroid Carcinoma”, *Turkish Journal of Endocrinology*, 5 (2): 54-61 (2010).

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Özetleri Yayınlanan Bildiriler

1. Bayramcı, N.S., Erdönmez, D., Budak, Y., Eğri, Ö., "Antibacterial Activity of Ethanol Extracts Of Mahaleb Cherry (*Prunus mahaleb* L.) Against Some Bacteria", *European Biotechnology Congress 2013*, 16-18 May 2013, Bratislava/Slovakia
2. Bayramcı, N.S., Açık, L., Koç, L.Y., Vural, G., Kılıç, M., Tez, M., Koç, M., Erçakmak, N., "Screening of Three Exons of the RET Proto-oncogene in Turkish Patients With Papillary Thyroid Carcinoma", *34. FEBS Congress on Life's Molecular Interactions*, 4-9 July 2009, Praq/Czech Republic

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitabında Yayınlanan Bildiriler

1. Erkan, K., Erdönmez, D., Bayramcı, N.S., Gürdere, M.B., Ceylan, M., Budak, Y., Sağlam, N., "İsoindol Birimi İçeren Kalkon Türevi Bileşiklerin Klinik İzolat *Candida spp.* Üzerine Antifungal Aktivitesinin Belirlenmesi", *1. Ulusal İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi*, 29-31 Mart 2013, Antalya/Türkiye
2. Erdönmez, D., Bayramcı, N.S., Erkan, K., Ertürk, F., Gürdere, M.B., Sağlam, N., Ceylan, M., Budak, Y., "İsoindol Birimi İçeren Kalkon Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi", *1. Ulusal İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi*, 29-31 Mart 2013, Antalya/Türkiye
3. Bayramcı, N.S., Açık, L., Kalkan, Ç., Yetkin, İ., "Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında *Kalpain-10 (CAPN10)* Geni SNP-19 Polimorfizminin İncelenmesi", *2. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi*, 15-18 Kasım 2012, Antalya/Türkiye
4. Bayramcı, N.S., Açık, L., Vural, G., Kılıç, M., "Guatr Hastalarında RET (REarrangement of Transfection) Proto-Onkogeninin 11. Ekzon Bölgesinin Araştırılması", *20. Ulusal Biyoloji Kongresi*, 21-26 Haziran 2010, Pamukkale/Türkiye

5. Bayramcı, N.S., “Bayburt İli ve İlçelerindeki İçme Sularının Bazı Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri”, 20. *Ulusal Biyoloji Kongresi*, 21-26 Haziran 2010, Pamukkale/Türkiye
6. Bayramcı, N.S., “Bayburt İli İçme ve Kullanma Sularının Fiziksel ve Kimyasal Parametrelerinin İncelenmesi”, I. *Ulusal Toprak ve Su Kongresi*, 1-4 Haziran 2010, Eskişehir/Türkiye
7. Yetkin, İ., Bayramcı, S., Ramazanoğlu, N., Kan, E., Kalkan, Ç., Açık, L., “Türk Toplumunda Tip 2 Diabetli Hastalarda *CAPN10* Geninde SNP19 Gen Mutasyonu”, 46. *Ulusal Diyabet Kongresi*, Antalya/Türkiye
8. Bayramcı, N.S., Açık, L., Koç, L.Y., Kılıç, M., Vural, G., “Papiller Tiroit Kanseri Türk Hastalarda *RET* Proto-Onkogeninin 11. ve 13. Ekzon Bölgelerinin İncelenmesi”, 21. *Ulusal Biyokimya Kongresi*, 28-31 Ekim 2009, İstanbul/Türkiye
9. Bayramcı, N.S., Koç, L.Y., Açık, L., Koç, M., Kılıç, M., Engin, D., “Tiroit Kanseri Olgularda *RET* Proto-Onkogeninin 13. Ekzon Bölgesi Mutasyonlarının Araştırılması”, 20. *Ulusal Biyokimya Kongresi*, 29 Ekim-1 Kasım 2008, Nevşehir, Türkiye
10. Bayramcı, N.S., Koç, L.Y., Açık, L., Koç, M., Kılıç, M., Engin, D., “Tiroit Kanseri Olgularda *RET* (REarranged during Transfection) Proto-Onkogeninin 10. ve 11. Ekzonlarındaki Mutasyonların Araştırılması”, 19. *Ulusal Biyoloji Kongresi*, 23-27 Haziran 2008, Trabzon, Türkiye

Hobiler

Seyahat, sinema, kitap, müzik, bilgisayar teknolojileri