ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA *ADIPOQ* VE *FTO* GEN POLİMORFİZİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI

2021

Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF tarafından hazırlanan "**Tip 2 Diyabet Hastalarında *ADIPOQ* ve *FTO* Gen Polimorfizimlerinin Araştırılması**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından 06/ 09/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞIMŞEK

Eş Danışman **:** Dr. Öğr. Üyesi Semih DALKILIÇ

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Doç. Dr. Altuğ KÜÇÜKTÜK
Biyokimya Anabilim Dalı
Mustafa Kemal Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğine göre hazırlamış olduğum "**Tip 2 Diyabet Hastalarında *ADIPOQ* ve *FTO* Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin çankırı karatekin üniversitesi fen bilimleri enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın çankırı karatekin üniversitesi tarafından kullanılan "bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı karatekin üniversitesi fen bilimleri enstitüsü lisansüstü eğitim-öğretim ve sınav yönetmenliğine ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. (06/09/2021).

Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA *ADIPOQ* VE FTO GEN POLİMORFİZİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞIMŞEK
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Semih DALKILIÇ

Bu çalışma, biri tip 2 diyabetli (T2D) ve diğeri diyabetsiz olmak üzere iki grup arasındaki, tip 2 diyabetin potansiyel belirleyicileri olarak ilişkili gen *FTO* gen polimorfizmleri (rs9939609) ve *ADIPOQ* gen polimorfizmlerinin (rs1501299) ilişkisini türk popülasyonunda araştırmaktır. Çalışma, eşleşen 350 obez diyabetik olmayan kohort ile obezite ve T2D olan 350 katılımcıyı içeriyordu. DNA ekstraksiyonu için venöz kan örnekleri alındı. Spesifik primerler ve kısıtlama enzimleri kullanılarak, her bir gen için çeşitli alelleri tanımlamak için genotiplendirme yapıldı. Tüm çalışma grupları arasında *FTO* tek nükleotid polimorfizmleri (rs9939609) ve *ADIPOQ* gen polimorfizmleri (rs1501299) için çok terimli lojistik regresyon analizi ile belirlenen genotip ve alel frekansları. Türk popülasyonu üzerinde yaptığımız araştırmamızın sonuçları, *FTO* geninin rs9939609'unun T2D oluşumu ile doğrudan bir ilişkisi olmadığını göstermektedir. ayrıca, bu araştırmadaki bulgulara göre, her bir genotipin oranlarının (A/A, T/A, T/T) (0,12, 0,44, 0,44) ve kontrol grubu için (0,11, 0, 52, 0, 37), sırasıyla. , *FTO* rs rs9939609A>T'nin alel frekansları da T2D vakası ve kontroller arasında önemli ölçüde farklı değildi (P-değeri =0,54). *FTO* rs rs9939609A>T, çalışmamızda T2D ile ilişkili değildir. Bu araştırmadaki bulgularımıza göre, hasta grubu (G/G, G/T, T/T) için her bir genotipin oranlarının (0,54, 0,38, 0,08) ve kontrol grubu için (0,42, 0,43, 0,14), sırasıyla. *ADIPOQ* SNP rs1501299G >T'nin alel frekansları da T2D vakası ve kontroller arasında önemli ölçüde farklı değildi (p-değeri =0,45). *ADIPOQ* SNP rs1501299 G>T, çalışmamızda T2D ile ilişkili değildir. Sonuç olarak, *FTO* rs 9939609 ve 150 *ADIPOQ* rs1501299 ile 200 örnek arasında yaptığımız araştırma sonuçları, türk popülasyonunda tip 2 diyabetik ve bu iki SNP arasında anlamlı bir farklılık ve korelasyon göstermedi.

2021, 72 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Tip 2 Diyabet, *ADIPOQ*, *FTO*, Tek nükleotid polimorfizm

ABSTRACT

Master of Science Thesis

INVESTIGATION OF *ADIPOQ* AND *FTO* GENE POLYMORPHYSMS IN TYPE 2 DIABETES

Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Bilology

Advisor: Prof. Dr. Seçil Akilli ŞIMŞEK
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Semih DALKILIÇ

This study is to investigate the association of associated gene *FTO* gene polymorphisms (rs9939609) and *ADIPOQ* gene polymorphisms (rs1501299) as potential predictors of type 2 diabetes between two groups, one with type 2 diabetes (T2D) and the other without diabetes, in the turkish population. The study included 350 participants with obesity and T2D, with a matching cohort of 350 obese non-diabetic. Venous blood samples were taken for DNA extraction. Genotyping was performed to identify various alleles for each gene using specific primers and restriction enzymes. Genotype and allele frequencies determined by multinomial logistic regression analysis for *FTO* single nucleotide polymorphisms (rs9939609) and *ADIPOQ* gene polymorphisms (rs1501299) across all study groups. The results of our study on the Turkish population show that rs9939609 of the *FTO* gene is not directly related to T2D formation. In addition, according to the findings of this study, the ratios of each genotype (A/A, T/A, T/T) (0.12, 0.44, 0.44) and for the control group (0.11, 0.52, 0.37), respectively the allele frequencies of *FTO* rs rs9939609A>T also were not significantly different between T2D case and controls (p-value =0.54). *FTO* rs rs9939609A>T is not associated with T2D in our study. According to our findings in this study, the ratios of each genotype for the patient group (G/G, G/T, T/T) (0.54, 0.38, 0.08) and for the control group (0.42, 0.43, 0.14), respectively. The allele frequencies of *ADIPOQ* SNP rs1501299G >T also were not significantly different between T2D case and controls (P-value =0.45). *ADIPOQ* SNP rs1501299 G>T is not associated with T2D in our study. In conclusion, the results of our research between *FTO* rs 9939609 and 150 *ADIPOQ* rs1501299 and 200 samples did not show a significant difference and correlation between type 2 diabetics and these two SNPs in the Turkish population.

2021, 72 page

Keywords: Type 2 Diabetes, *ADIPOQ, FTO*, Single nucleotide polymorphis

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Araştırma sürecinin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli ve saygıdeğer danışmanlarım hocalarım Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK ve Dr. Öğr. Üyesi Semih DALKILIÇ've Dr. Lütfiya DALKILIÇ'a minnet ve şükranlarımı sunarım. Başta aileme olmak üzere yardımlarını esirgemeyen tüm dostlara teşekkürü bir borç bilirim. Kendimi ve bilgilerimi geliştirmemde her zaman bana destek olan özellikle annem ve eşim'e şükranlarımı sunarım.

Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF

Çankırı, Eylül 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **I**
ABSTRACT ..... **II**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **III**
İÇİNDEKİLER ..... **IV**
SİMGELER DİZİNİ ..... **VI**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VII**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **VIII**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Amaç **3**
2. LİTERATÜR TARAMASI **4**
2.1 Diyabet Mellitus **4**
2.2 Kan şekeri düzenleme mekanizması **5**
2.3 Diyabetin Artan Prevalansı **7**
2.4 Diyabet Türleri **7**
2.4.1 Tip 1 diyabet (T1D) **7**
2.4.2 Gastasyonel diyabet mellitus (GDM) **8**
2.4.3 Monogenik diyabet formları **8**
2.4.4 Tip 2 diyabet **10**
2.4.5 Insulin sekresyonu **10**
2.4.6 Insülin direnci sendromu **11**
2.5 T2D için risk faktörleri **12**
2.6 Tip 2 diyabetin genetik yönü **12**
2.7 T2D genetik patolojisi **13**
2.7.1 T2D'nin genetik yönlerini test etme yöntemleri **13**
2.7.2 Genetik bağlantı analizi (GLA) **14**
2.7.3 Aday gen ortaklığı çalışmaları (CGAS) **14**
2.7.4 Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) **15**
2.8 Yağ Dokusu Biyokimyası **16**
2.9 *FTO* Geninin Biyolojik Fonksiyonu **17**
2.9.1 *FTO* geni ve obezite **19**
2.9.2 T2D 'de *FTO* SNP'leri **19**
2.10 Yağ Dokusunun Bazı Hastalıklarla Ilişkisi **20**
2.11 ADPOQ Geni **21**
2.11.1 İnsülin direnci ve obezite ile ilişkili metabolik sendrom için birincil aracı olarak; adiponektin **22**
2.12 T2D Tedavisi **25**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **26**

3.1 Konular **26**
3.2 Malzeme **26**
3.3 Kimyasallar ve kitler **27**
3.4 Yöntem **28**
3.5 Genomik DNA Izolasyonu **29**
3.5.1 Tam kan genomik DNA arıtma ana protokolü **29**
3.6 Agaroz jel Elektroforezi **30**
3.6.1 Agaroz jelin hazırlanması **31**
3.6.2 DNA yükleme ve elektroforez çalıştırma **32**
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR **35**
4.1 *FTO* Geni (Yağ Kütlesi Ve Obezite Ile Ilişkili Gen) **37**
4.2 Obezitede RFLP ve *FTO* SNP'leri **39**
4.3 *ADIPOQ* Geni **43**
4.4 RFLP ve *ADIPOQ* rs1501299 ..... **44**
5. SONUÇ **48**
5.1 Öneri **48**
KAYNAKLAR **49**
ÖZGEÇMİŞ **49**

SİMGELER DİZİNİ

AMPK	Amp Kinaz
CGAS	Aday Gen Baglanti Analizleri
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
FTO GENI	Yağ Dokusu Ve Obezite İlişkili Gen
GLA	Genetik Bağlanti Analizi
GLP-1RA	Glukagon-Benzeri Peptid-1 Reseptor Agonisti
GWAS	Genom Boyu Bağlanti Analizleri
IFG	Bozulmuş Açlik Glikoz Düzeyi
IGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
MODY	Erişkin Başlangıçlı Juvenil Diyabet
NDM	Yenidoğan Diyabeti
NGS	Yeni Nesil Dizi Analizi
OHA	Oral Hipoglisemik Ajanlar
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKA	Reseptor Baglayici Protein A
RFLP	Kısıtlayıcı Fragment Uzunluk Polimorfizmi
TG	Trigliserit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 T1D ve T2D'ye genel bakış (Sargis 2015).....6
Şekil 2.2 Sağlıklı ve bozulmuş insülin salgılanması metabolik yolu.....11
Şekil 2.3 Adiposit lipid metabolizmasına genel bir bakış (Nieman *et al.* 2013).....17
Şekil 2.4 İnsülin ve glukozun düzenlenmesindeki bozukluklar hepatik *FTO* ekspresyonunda artışa neden olabilir (Witka *et al.* 2019).....20
Şekil 2.5 İnsan *ADIPOQ* genindeki SNP'ler (Tu *et al.* 2014).....22
Şekil 2.6 Adipokin ağı (Yamauchi and kadowaki 2008).....24
Şekil 2.7 Adiponektin, iskelet kası ve karaciğerde ampk aktivitesini uyarır ve ayrıca hipotalamusta ampk aktivitesini uyarır ve gıda alımını uyarır (Yamauchi and Kadowaki 2008).....24
Şekil 4.1 Örneklerin tam kandan DNA izolasyonu …….. 35
Şekil 4.2 100 numune kontrolü ve 100 numune T2D için qubit ölçümü.....36
Şekil 4.3 Kontrol ve hastalar arasında cinsiyet dağılımı 36
Şekil 4.4 %2 Jel, 120v, 100 bp ladder ile 25 dakika çalıştırılan ilk gen (*FTO* rs 99039609) için PCR amplifikasyonunu gösterir. gen bantları 182 bp ile temsil edilir.....38
Şekil 4.5 (*FTO* ors 9939609) SNP için kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP). Gösterir ve ürünler.....40
Şekil 4.6 100bp ladder ile 25 dakika boyunca %2 jel, 120v üzerinde çalışan ilk gen (*ADIPOQ* rs1501299) için pcr amplifikasyonunu gösterir. gen bantları 540 bp temsil edilmektedir.....44
Şekil 4.7 (*ADIPOQ* 1501299) SNP için kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve ürünleri gösterir, 100bp ladder ile 35 dakika boyunca 120v'de %2 jel üzerinde çalıştırılır. (2, 6, 7, 8, 9, 12, 16, 17, 19) GG =321+183bp, (5, 13, 18) GT=321+183+504bp, (1, 10, 11,15) TT=504bp 45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Bozulmuş açlık glisemi (IFG), bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ve diyabet mellitus (DM) tanı kriterleri 5
Çizelge 3.1 Ekipman ve araçlar ……..…….. 27
Çizelge 3.2 Kimyasal ve kitler 27
Çizelge 3.3 Araştırmanın deneysel akış şeması 28
Çizelge 3.4 Jel elektroforezi için malzemeler 30
Çizelge 3.5 *FTO* rs9939609 pcr master mix reaksiyonu 31
Çizelge 3.6 *ADIPOQ* rs1501299 pcr master mix reaksiyonu 31
Çizelge 3.7 PCR reaksiyon programı 32
Çizelge 3.8 PCR reaksiyon programı 32
Çizelge 3.9 Primer listesi 33
Çizelge 3.10 SNP için master mix reaksiyonu 34
Çizelge 3.11 SNP için master mix reaksiyonu 34
Çizelge 4.1 Yazılan örneklerin yüzdesi: 200/200 (100%) …….…… 41
Çizelge 4.2 Yabani tip ve polimorfik genotip oranlarını 41
Çizelge 4.3 Hardy-weinberg dengesinin önemini gösterme 41
Çizelge 4.4 Genotip ve *FTO* rs 9939609 ilişkili ayrıntılı durumu gosterir 42
Çizelge 4.5 Yazılan örneklerin yüzdesi: 150/200 (75%) (*ADIPOQ* rs1501299 allele frequencies (n=150) 46
Çizelge 4.6 Her genotipin oranı (*ADIPOQ* rs1501299 genotype frequencies) 46
Çizelge 4.7 Hardy-weinberg equilibrium önemini gösterme (n=150) (exact test for hardy-weinberg equilibrium) 46
Çizelge 4.8 Genotip açıklamalarını ve *ADIPOQ* rs1501299 durumla ilişkili ayrıntılarını gösterir. (*ADIPOQ* rs1501299 association with response status (n=150, crude analysis) 47

1. GİRİŞ

Diyabet, karmaşık ve majör komplikasyonların eşlik edebileceği ciddi kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilir. diyabet iki temel tipe ayrılır: tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet (T2DM and T2DM), periferik insülin direnci ve azalmış insülin sekresyonunun neden olduğu metabolik bir hastalıktır (Boada and Martinez-Moreno 2013). 1980'den 2008'e kadar dünya çapında T2D m'li insan sayısı iki katına çıktı (Danaei *et al.* 2011). Araştırmalar, 2010 yılında 20-79 yaş arasındaki dünyadaki yetişkin nüfusta tip 2 diyabet prevalansının %6,4 olduğunu ve 2030'a kadar tip 2 diyabetli yetişkin sayısının yetişkin nüfusun %7,7'sine denk geleceğini göstermektedir (Shaw *et al.* 2010). T2D m oluşumunda genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır (Wareham 2005). β-hücresinde, ilgili genlerin çoğu önemli bir rol oynar. insülin salgılanması, glukoz metabolizması ve T2DM'ye yatkınlık, genetik polimorfizmlerden etkilenebilir (Prokopenko *et al.* 2008).

Bağlantı analizi, T2DM duyarlılığına, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarına (gwas'lar) ve gen yaklaşımına (Mahajan *et al.* 2018, Beer and Mccarthy 2014, Van *et al.* 2008). katkıda bulunan birkaç gen tanımladı. T2DM'nin öngörülebilirliği, büyük ölçüde kombine lokus analizi (Zheng *et al.* 2017, Läll *et al.* 2017, Kong *et al.* 2020). Kullanılarak genetik risk skorlarının iyileştirilmesine atfedilir. Hastalığın erken teşhisi, hastalığın önlenmesinde veya engel olunmasında önemli bir rol oynayabilir (Van Hoek *et al.* 2008, Cornelis *et al.* 2009, Lyssenko *et al.* 2008). Çalışmalar, T2DM'nin güçlü bir genetik temele sahip olduğunu göstermektedir, bu nedenle hastalığın yakın akrabaları (Birinci derece aile öyküsü) olan kişilerde hastalığa yakalanma riski daha yüksektir. Her iki ebeveynin de diyabeti varsa, insanların diyabet olma olasılığı iki kat daha fazladır (Zheng *et al.* 1996). Yüksek tansiyon, etnik köken, diyet alımı, obezite, dislipidemi ve ailede diyabet öyküsü gibi birçok faktör T2DM'yi etkileyebilir (Herder *et al.* 2014, Abuissa and O'keefe 2005, Schwingshackl *et al.* 2017). Bazı risk faktörleri, fonksiyonel metabolizma ile çok yakından ilişkilidir. Erken genetik tanı çok umut verici bir çözüm sağlayabilir. T2DM riskiyle bağlantılı keşfedilen 200'den fazla genetik bölge (Mahajan *et al.* 2018) nispeten ucuz, büyük ölçüde doğru ve yüksek verimli genotipleme

tekniklerinin geliştirilmesi, büyük örnek kümelerinin mevcudiyeti ile birlikte, saptama ve çoğaltma çalışmalarının (özellikle yakın zamanda, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler)) gücünü artırdı (Consortium 2005).

Önceki araştırmalar, obezitenin genetik çevresel faktörlerle bağlantılı olduğunu göstermiştir (Srivastava 2016). "Vücut kitle indeksi" (BMI) ile güçlü bir şekilde bağlantılı bir gen olan yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili gen (*FTO*), daha önce diyabete neden olan bir gen olan obezitenin derecesi üzerinde etkisi olduğu gösterilmişti (Mittal 2016). *FTO*, 2007'de yaygın obezite biçimleriyle bağlantılı olduğu bulunan ilk gendir (Burton *et al.* 2007). *FTO* geni, kromozom 16 üzerinde 400 kilobaytlık bir alanda bulunur ve 9 ekzon içerir. Obezite, Onun ilk intronuyla bağlantılıdır (Ruth *et al.* 2014). Birçok ülkede bu ilişki heterojen yaş grupları ve farklı etnik kökenlerle doğrulanmıştır (Ruth *et al.* 2014).

Asya ülkelerinde olduğu gibi avrupa ve afrika ülkelerinde de *FTO* 'nun obezite üzerinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (Wheeler *et al.* 2013). *FTO* SNP'lerinin fiziksel aktivite üzerinde etkisi olduğunu gösteren bir kanıt yoktur, çalışmalar egzersizin *FTO* geninin obezite üzerindeki etkisini %30'a kadar azaltabileceğini göstermektedir (Loos and Yeo 2014). *FTO* proteini, 2-oksiglutarat bazlı hem olmayan dioksijenaz ailesinin bir üyesidir ve çekirdekte bulunur (Schröder *et al.* 2019). Çalışmalar, *FTO* 'nun sadece enerji dengesi-hipotalamik çekirdeklere değil, aynı zamanda periferik dokulara da güçlü bir şekilde maruz kaldığını göstermektedir. *FTO* 'nun hipotalamik ifadesi, gıda alımının ve tüm vücut metabolizmasının düzenlenmesi için gelişmiş bir kapasiteye işaret eder (Speakman 2015). *FTO* SNP'lerinin sayısı, her yaş grubunda obezite için bir risk faktörü işlevi görmektedir (Schröder *et al.* 2019).

ADIPOQ geninin işlevinin temeli, adiponektin ve adipositokin kodlamasıdır. Yağ dokusunun obezite ve tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir rolü vardır (Antonopoulos *et al.* 2015). Temel bir insan plazma adiposit salgılayıcı proteini olan adiponektin, enerji düzenleyicisi olarak görev yapar ve glikoz toleransında aktiftir (Alkhateeb *et al.* 2013). *ADIPOQ* geni insan kromozomu 3q27'de bulunabilir ve T2DM duyarlılığı için bir lokus

olarak tanımlanabilir (Beltcheva *et al.* 2014, Cox *et al.* 2013). Artan insülin duyarlılığı, daha düşük er stresi ve artan yağ asidi oksidasyonu adiponektin ile ilişkilendirilmiştir (Chakraborti 2015). Adipor1 ve adipor2 reseptörleri, işlevlerine aracılık eder. Adiponektinin reseptörü ile olan bağı, lipidlerin ve karbonhidratların metabolizmasında önemli bir rol oynayan hücre içi sinyal moleküllerini uyarır (Kusminski and Scherer 2012).

Bu çalışmada *FTO* geni rs9939609 ve *ADIPOQ* geni rs1501299 konsantre edilmiştir. obezite ve diyabet ile ilişkili olduğu gösterilen dört SNP vardır. bununla birlikte, obezite ve diyabetteki aktiviteleri hakkında daha önce çelişkili raporlar yayınlanmıştır. bu analizdeki tüm SNP'leri bağımsız olarak kontrol ettik (Antonopoulos *et al.* 2015, Quan *et al.* 2015, Ramya *et al.* 2011, Tan *et al.* 2014).

1.1 Amaç

Bu çalışmada, TİP 2 diyabetlilerle *ADIPOQ* rs1501299 ve *FTO* rs9939609 gen ilgili tek nükleotid polimorfizmini araştırıyoruz.

2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1 Diyabet Mellitus

Diyabet insan sağlığı için en tehlikeli hastalıklardan biridir ve kandaki şeker seviyesinin incelenmesiyle belirlenebilen karmaşık bir hastalıktır (Petersmann *et al.* 2018). Vücuttaki yüksek glikoz seviyesi kendi başına herhangi bir belirtiye yol açmayabilir, ancak yüksek kan şekeri seviyeleri zamanla insan vücudunda büyük ve küçük kan damarlarının zarar görmesi gibi ciddi hasarlara, körlük, ekstremite ampütasyonu, kardiyovasküler hastalık ve böbrek yetmezliği gibi böbrek hastalıklarına yol açabilir (Dahlström and Sandholm 2017, WHO 1999). Açlık kan şekeri ve uzun süreli kan şekeri düzeyleri ölçülerek (HBA1C oranı), bu testlere bağlı olarak diyabet teşhisi konulabilir (Weykamp 2013). HBA1C, kandaki hemoglobinin beta-n-1-deoksi fruktosil bileşeninin miktarı olan glikolize hemoglobin fraksiyonu a1c'yi gösterir (Miedema 2005). Kırmızı kan hücrelerinde (Eritrosit), hemoglobin şeker molekülüne bağlanır bağlanmaz, hemoglobin 120 gün boyunca (Eritrosit ömrü) bağlı kalmaya devam eder (Miedema 2005). Sonuç olarak, hba1c'nin kan şekeri seviyesinin iyi bir ölçüsü olduğu söylenebilir. Uzun süreli (yaklaşık 90 gün) ve tanı amaçlı kullanılabilir (Larsen *et al.* 1990). Kan şekerini ölçmenin en iyi yolunun, iki saat boyunca ağızdan alınan glikoz tolerans testi, bozulmuş açlık hiperglisemisi (IFG) ve bozulmuş glikoz toleransını (IGT) tespit etme yeteneği veren glikoz tolerans testi (OGTT) olduğu söylenebilir. bunlar (IFG ve IGT), diyabet insidansını gösteren iki farklı birincil durumdur ve kan şekeri seviyesinin bir diyabetik tanı düzeyinden daha düşük, ancak normal şeker seviyelerinden daha yüksek olabileceği ve diyabetin öncüsü olarak adlandırılabilirler. Aç (Diyet hali) durumundaki seviyeleri (Çizelge 2.1) gösterilmiştir.

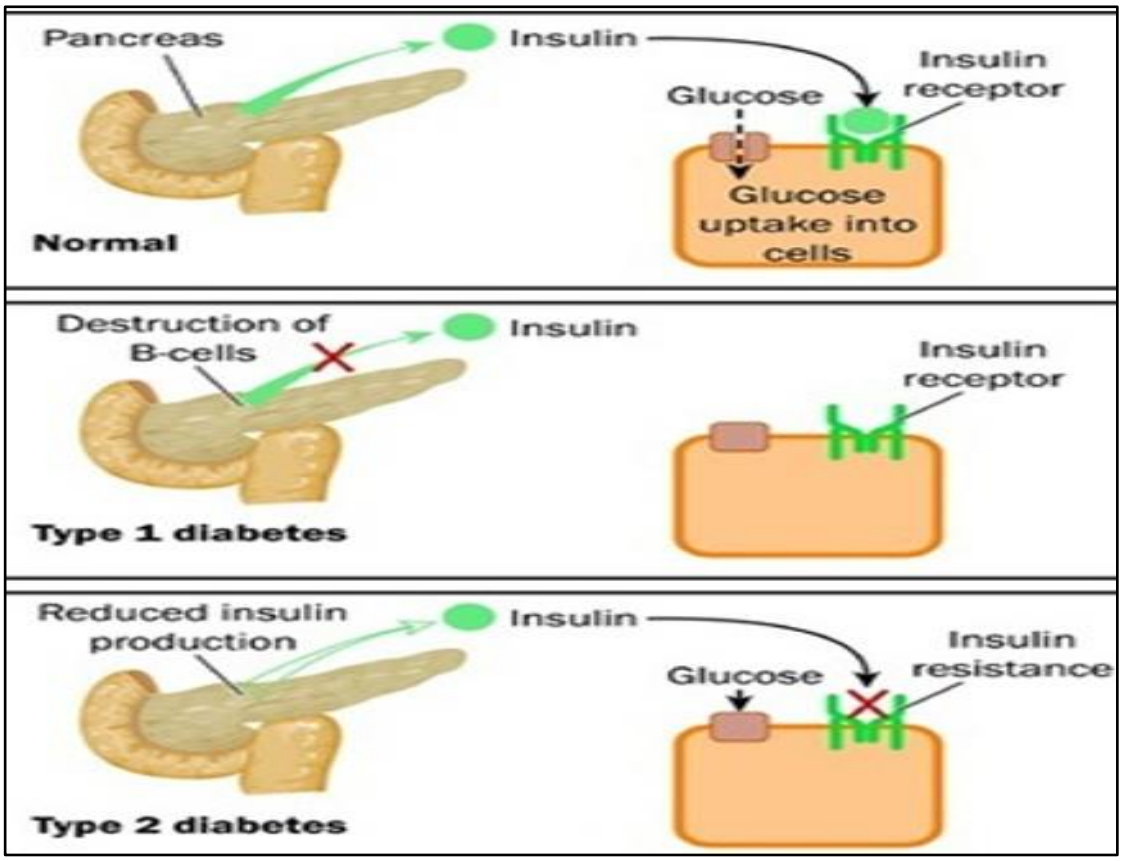
Çizelge 2.1 Bozulmuş açlık glisemi (ıfg), bozulmuş glikoz toleransı (ıgt) ve diyabet mellitus (DM) tanı kriterleri

	Normal		Ifg	Igt		Dm	
	Aç halde	Ogtt sırasında 2 saat	Aç halde	Aç halde	Ogtt sırasında 2 saat	Aç halde	Ogtt sırasında 2 saat
Venöz plazma glukozu konsantrasyonu (mmol/L)	< 6.1	< 7.8	6.1-<7.0	<7.0	7.8-<11.1	≥ 7.0	≥ 11.1

2.2 Kan şekeri düzenleme mekanizması

Tüm pankreas hücrelerinin yaklaşık %2'si langerhans hücreleridir (Ding *et al.* 2018). Sırasıyla, birincil işlevi hem glukagon hem de insülin salgılamak olan alfa ve beta hücreleri içerirler (Ding *et al.* 2018). Kan şekeri seviyeleri yüksek olduğunda, beta hücreleri insülin salgılamak için hareket eder, aynı zamanda kan şekeri seviyesinin düşük olduğu zamanlarda alfa hücreleri glukagon salgılar (Vanhorebeek 2007). İnsülin ve glukagon, hiperglisemi veya hipoglisemiden kaynaklanan kan şekeri düzeylerini düzenlemede önemli hormonlardır (Van 2004, Vanhorebeek 2007). Yemekten sonra sindirim süreci, karbonhidratların glikoza analizi üzerinde çalışır. Bu da kanda yüksek düzeyde şeker ile sonuçlanır ve pankreastaki beta hücrelerinin kan dolaşımına insülin salgılamaya başlaması için bir sinyal veya katalizördür. Sonucunda insülin şekerin hücrelere girmesine yardımcı olur. Karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu ve böylece kan şekeri seviyesi nihayetinde düşer (Vanhorebeek 2007). Şeker hastalarında şeker seviyelerinin doğru bir şekilde kontrol edilmesinde bir dengesizlik vardır ve bu durum hastanın muzdarip olduğu şeker hastalığının şekli dışında birkaç nedene bağlı olabilir. Insülin üretiminden sorumlu beta hücrelerinin ölümü sonucu ortaya çıkan bir hastalık

olan tip 1 diyabetin (T1D) gelişmesi sonucu kısıtlanır. Pankreasta veya tip 2 diyabet, salgılanan insülin miktarının düşük olduğu T2D, insülin direnci veya ikisinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir (Şekil 2.1) (Petersmann *et al.* 2018, Vanhorebeek 2007, Van 2004, Lancet 2018, Langenberg and Lotta 2018). T1D ve T2D 'ye ek olarak, neonatal diabetes mellitus (NDM) ve maturity onset diabetes of the young (MODY) ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gibi monogenik diyabet formları da dâhil olmak üzere başka diyabet türleri de vardır. Gebelikte teşhis koyma ilk kez diyabetle karşılaşıldığında olur.



Şekil 2.1 T1D ve T2D'ye genel bakış (Sargis 2015)

Normal fizyolojik durumda (normal), Insülin, hücrelere kan dolaşımından glikozu emmesi için sinyal gönderen pankreastan salgılanır. T1D hastalarında pankreas tarafından çok az insülin üretilir veya hiç üretilmez. T2D'de, ya pankreas normal bir

glikoz seviyesini korumak için yeterli insülin üretemez ya da hücreler insülinin etkilerine direnir (Sargis 2015).

2.3 Diyabetin Artan Prevalansı

Son birkaç on yılda, diyabetin yayılması dünya çapında hızla arttı (Polonsky 2012, Organization 2016). İstatistiklere göre diyabetli kişi sayısı 2017 yılında dünya toplam nüfusundan yaklaşık 425 milyon kişiye ulaşmıştır (Carracher *et al.* Close 2018). 2015 yılında diyabete bağlı toplam ölümler yaklaşık 1,6 milyon vaka iken, %80'i gelişmekte olan ülkelerde olmuştur (Organization 2016). Uluslararası diyabet federasyonu'nun tahminlerine göre, 2045 yılına kadar diyabetli hasta sayısı 629 milyona ulaşabilir (Carracher 2018). Bazı tahminler, gelişmiş ülkelerdeki tüm diyabet vakalarının %87-91'inin T2D olduğunu, T1D insidansının yaklaşık %7-12 olduğunu, diğer diyabet türlerinin oranının ise %1-3 olduğunu göstermektedir (Cho *et al.* 2018).

2.4 Diyabet Türleri

4 ana dm türü vardır: T1DM, T2DM, gestasyonel dm (GDM) ve monogenik diyabet formları.

2.4.1 Tip 1 diyabet (T1D)

Bu tip diyabet, otoimmün hastalıkların bir sonucu olarak pankreastaki beta hücrelerinin ölümü ile karakterize edilir ve bu nedenle, kandaki kontrollü glikoz seviyelerini korumak için insülin replasman tedavisi gerektiren hastanın vücudunda insülin üretememe T1D ayırt edilir (Jones and Hattersley 2013). Tanı anında düşük c-peptid seviyelerini test edilerek; T2D 'den otoantikorların varlığına ek olarak (Chiang *et al.* 2014), glutamik asit dekarboksilazın 65kda izoformu, adacık hücreleri, adacık antijen-2, çinko taşıyıcı otoantikorlar (ZNT8) gibi varlığına da bakılır (Kawasaki 2012, Schranz and Lernmark 1998). T1D, pankreatik β hücrelerinin bir β hücresine özgü otoimmün

süreç tarafından yok edilmesinin sonucudur. T1D'deki β hücrelerinin spesifik otoimmün yıkıcı sürecinin nedenleri tam olarak açıklanmamıştır, ancak genetik ve çevresel etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir (You and Henneberg 2016, Atkinson 2014). T1D'nin çoğu çocuklarda ve ergenlerde görülür. T1D'nin dağılımı bölgeden bölgeye ve ülkeden ülkeye değişmektedir. Avrupa, kuzey amerika ve karayipler, T1D'li en fazla sayıda çocuk ve ergene sahiptir (Cho *et al.* 2018). 15 ve 20 yaşın altındaki çocuklarda kaydedilen en yüksek insidans finlandiya'da (Cho *et al.* 2018, Harjutsalo *et al.* 2013) ve en düşük insidans papua yeni gine ve venezuela'da görülmüştür (Whiting *et al.* 2011).

2.4.2 Gastasyonel diyabet mellitus (GDM)

GDM, hamilelikte tespit edilen yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterizedir. 2017'de canlı doğum yapan kadınların 21,3 milyonunun (%16,2) gebelikte hiperglisemisi olduğu tahmin edilmektedir. bu vakaların %86,4'ü gdm'ye bağlıdır (Cho *et al.* 2018). Birçok maternal ve fetal komorbidite gdm ile ilişkilendirilmiştir. gdm, yaşamın ilerleyen dönemlerinde hem anne hem de yavru için T2D geliştirme riskini artırır, ayrıca gdm, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişimi ile de bağlantılıdır (Coustan 2013). Hamilelik sırasında, plasenta fetüsün gelişmesine yardımcı olmak için bir kısmı insülin işlevini bloke edebilen birçok hormon üretir. Kortizol ve östrojen gibi hormonların güçlü diyabetojenik etkileri vardır (Carr and gabbe 1998), yavaş yavaş insülin direncine yol açar. genetik, gdm'nin gelişimini etkileyen kilit bir faktör olabilir (Cho *et al.* 2018, Gjesing *et al.* 2017).

2.4.3 Monogenik diyabet formları

Monojen diyabet olarak bilinen ve bir veya iki genetik varyantın neden olduğu nispeten nadir bir hastalık grubudur. erken başlayan ve otoimmün olmayan diyabet türlerinden biridir (Thomas and Philipson 2015). Monogenik diyabet durumunda, hastalığın nedeni doğrudan genlere atfedilebilir ve genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin t1d ve T2D üzerinde birleşik bir etkiye sahip olduğu t1d ve T2D 'den farklıdır (Petersmann *et al.* 2018, Thomas and Philipson 2015). Çalışmalara göre tüm diyabet hastalarının yaklaşık

%1-5'inin monogenik bir nedeni vardır (Mahajan *et al.* 2018). Şimdiye kadar 20'den fazla gen monogenik diyabetle ilişkilendirilmiştir (Greeley *et al.* 2011, Firdous *et al.* 2018).

olgunluk başlangıçlı genç diyabet (MODY) ve neonatal diyabetes mellitus (NDM), monogenik diyabetin iki ana şeklidir. Mody, diyabetin genç başlangıçlı, nadir, ailesel, genetik olarak kalıtsal ve klinik olarak heterojen bir alt tipidir (Colclough *et al.* 2014). Endojen kısmen korunmuş insülin sekresyonu, obezitenin olmaması, insülin direncinin olmaması ve pankreatik β hücre otoimmünitesinin olmaması da mody'nin başlıca özellikleridir (Colclough *et al.* 2014). Mody'nin genetik nedeniyle, mody hastalarının çoğunda ailenin diyabetli diğer üyeleri vardır (Velho and Froguel 1997). Mody'nin tüm diyabetlerin %0,6-2'sini temsil ettiği tahmin edilmektedir (Mcdonald and Ellard 2013) ve genellikle ilk olarak ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde 25 yaşından önce ortaya çıkar. Şimdiye kadar toplam 14 gen (HNF4A, GCK, HNF1A, PDX/IPF1, HNF-1B, NEUROD1, KLF11, CEL,PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1) mody genleri olarak tanımlanmıştır. Tek mutasyonlar diyabet gelişimine yol açar (Firdous *et al.* 2018). Hnf4α, hnf1α ve gck'deki mutasyonlar, bilinen tüm mody genetik nedenlerinin yaklaşık %90'ından sorumludur (Naylor *et al.* 2014, Shields *et al.* 2010). Bununla birlikte, hasta ve ailesinin genetik diyabetik geçmişini belirlemek için doğru ve uygun maliyetli bir test yönteminin olmaması, monogenik diyabeti tanımlamak için tanı uygulamasını sınırlandırmaktadır. Bir hastaya klinik mody teşhisi konulursa (klinik tanı: 25 yaşından önce hiperglisemi başlangıcı, insüline bağımlı olmayan ve baskın otozomal kalıtım), ancak altta yatan genetik anormallik hala bilinmiyorsa, durum modyx olarak adlandırılır (Kim *et al.* 2004). Yeni gen mutasyonunu tanımlamak için en umut verici ve etkili araçlardan biri olarak yeni nesil dizilemenin (NGS) ortaya çıkmasıyla birlikte mody testi daha uygulanabilir hale gelmiştir (Dusatkova *et al.* 2014, Johansson *et al.* 2017, Gao *et al.* 2014, Bansal *et al.* 2017). Ndm, mody'den çok daha nadir olarak 100.000 ila 500.000 canlı doğumdan birinde (Cho *et al.* 2018), görülür. Genellikle yeni doğanlarda ve küçük bebeklerde görülür ve normalde 12 aylıktan önce teşhis edilir. doğumun ilk 6 ayında meydana gelen vakaların neredeyse her zaman genetik bir nedeni vardır (Greeley *et al.* 2011). Ndm'li yeni doğanların neredeyse yarısı için hastalık ömür

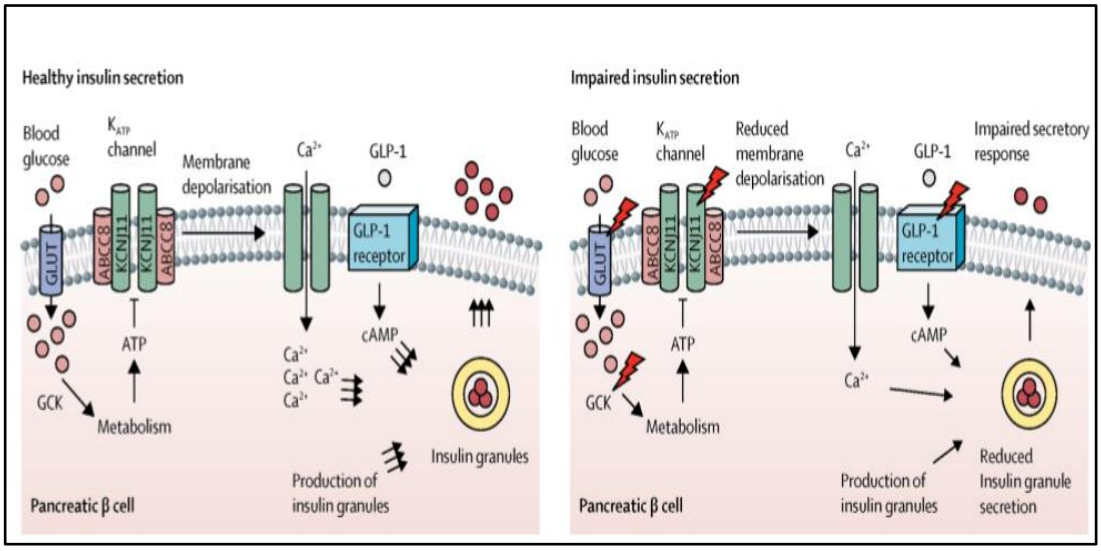
boyu sürecektir, diğer ndm vakaları için durum geçicidir ve ortadan kalkabilir, ancak yaşamın ilerleyen dönemlerinde yeniden ortaya çıkabilir (Lemelman 2018).

2.4.4 Tip 2 diyabet

T2D, karaciğer, kaslar ve yağ dokusu gibi hedef dokularda insülin direnci ile birlikte β hücrelerinden bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir (Szoke and Gerich 2005, Cantley and Ashcroft 2015). Tip 2 diyabetin neden olabileceği en önemli hastalıklar arasında travmatik olmayan körlük ve böbrek yetmezliği yer alır ve T2D hastalarında 2-4 kata ulaşabilen kardiyovasküler hastalık olasılığı da vardır (Cho *et al.* 2018). Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık yarısı, genellikle sinir fibrozunun en yaygın biçimlerinden biri olan diyabetik periferik nöropati geliştirir (Cho *et al.* 2018, Singh 2014). Ek olarak, T2D'li hastalarda, küçük ve büyük kan damarlarındaki komplikasyonlar nedeniyle alt ekstremite amputasyonu riski 20 kat daha fazladır (Yuan *et al.* 2018). T2D'nin diğer komplikasyonları arasında sık akantozis nigrikans enfeksiyonları yer alır (Dahlström and Sandholm 2017).

2.4.5 Insulin sekresyonu

Normal olarak, sağlıklı insülin salgısı altında, kan dolaşımındaki glikoz seviyesi daha yüksek olduğunda, glikoz, glut glikoz taşıyıcısı tarafından β hücrelerine taşınır. bu, katp kanallarını (atp'ye duyarlı) kapatan oksidatif fosforilasyonu ve atp üretimini harekete geçirir ve plazma zarı depolarize olur. Bunlar, β hücresindeki elektriksel aktiviteyi ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarından kalsiyum salınımını tetikler, bu da insülin salınımı ile sonuçlanır. Bununla birlikte, bozulmuş insülin sekresyonu altında, genetik mutasyon, insülin sekresyonunun azalmasına veya β hücre ölümüne yol açan tüm metabolik yolu bloke eder veya yavaşlatır (Şekil 2.2) (Chen *et al.* 2017).



Şekil 2.2 Sağlıklı ve bozulmuş insülin salgılanması metabolik yolu

Sağlıklı insülin sekresyonunda: glut taşıyıcısı tarafından β hücresine glikoz transferi. katp kanalları, plazma zarı depolarizasyonuna yol açan ve bir kalsiyum akışı ile β hücre elektriksel aktivitesini tetikleyen atp'nin etkisiyle kapatıldı. hangi sırayla insülin salınımını uyarmak için. Tersine, bozulmuş insülin salgılama durumunda: protein glut, gck, glp-1r (kırmızı civatalar) üzerindeki mutasyon veya çevresel uyaranlar gibi genetik varyantlar, tüm metabolik yolları bloke eden veya yavaşlatan insülin salgılama yollarını etkiler, son olarak insülin sekresyonunun inhibe edilmesine yol açar (Langenberg and Lotta 2018).

2.4.6 Insülin direnci sendromu

Insülin direnci, periferik doku hücrelerinin insüline gerektiği şekilde yanıt vermemesi ve bunun sonucunda kan dolaşımından hedef hücrelere glikozun düzgün bir şekilde aktarılamaması durumu olarak tanımlanabilir (Martin *et al.* 1992). İnsülin direnci süreci, pankreastaki beta hücrelerinin insülin direncini telafi etmek için insülin üretimini artırmasına yol açabilir, ancak beta hücreleri insülin üretimini artıramazken, kandaki glikoz seviyeleri yükselir ve diyabet gelişebilir. insülin direncine yol açabilecek başlıca riskler obezite, hareketsiz bir yaşam tarzı ve egzersiz eksikliğidir (Varela-moreiras *et al.* 2013). İnsülin direnci genellikle T2D gelişimini tespit etmek için kullanılan en erken

anormalliktir. Bununla birlikte, β hücreleri insülin direnci seviyesini telafi etmek için yeterli insülin salgılayamayana kadar diyabet belirgin hale gelmez (Shaw *et al.* 1999, Prasad and Groop 2017). İnsülin salgılanmasındaki anormallikler ve insülin direnci genellikle aynı kişide bir arada bulunur (Mellitus 2005). Bununla birlikte, insülin salgılanması ve insülin direnci arasındaki bağlantı güçlüdür, birinde değişiklik olursa diğerinde uyum olacaktır (Kahn 2003).

2.5 T2D için risk faktörleri

Muhtemelen T2D için en yaygın risk faktörleri arasında obezite, yaş, ailede diyabet öyküsü ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve ayrıca fiziksel aktivite eksikliği vardır (Wu *et al.* 2014). 45 yaşın üzerindeki kişilerde yaralanma riski artar (Alva *et al.* 2017). Bireyler arasındaki obezite prevalansı ile yüksek T2D prevalansı arasında güçlü bir ilişki vardır (Varela-moreiras *et al.* 2013). T2D hastalarının yaklaşık %70'i obez veya aşırı kiloludur (AL-Goblan 2014). Ayrıca, ebeveyni veya kardeşi diyabetli kişilerde T2D hastalığı insidansı 2 - 4 kat artar (Papazafiropoulou *et al.* 2017). Gdm'li kadınların %20-50'sinde T2Dgelişebileceği gözlendiğinden, daha sonra hayatta gdm artmış bir risk göstergesi olarak kabul edilebilir (Lauenborg *et al.* 2004, Jiwani *et al.* 2012).

2.6 Tip 2 diyabetin genetik yönü

Tip 2 diyabet nedensel tarafta heterojendir (Organization 1999). T2D'nin ortaya çıkmasında hem genetik hem de çevresel faktörlerin yanı sıra aralarındaki etkileşimlerin etkisi vardır (Bloomgarden 2004). Sayısız kanıt, T2D'nin güçlü genetik belirleyicilere sahip olduğunu göstermektedir:

1) Monozigotik ikizlerin, dizigotik ikizlere göre T2D 'den daha yüksek bir uyum oranına sahip olması (Carroll 2016, Medici *et al.* 1999).

2) Diyabet bir tür aile grubudur ve diyabet geliştirme riski yüksektir. çocuklar için ebeveynlerden birinin diyabeti varsa çocukların yaklaşık %40'ında T2D geliştirme olasılığı çok yüksektir ve her iki ebeveynde de T2D varsa bu oran çocukların

%70'ine yükselir) (Baig *et al.* 2015), orada aynı çevre koşullarında yaşayan insan ırkları arasında diyabet prevalansı açısından çok dikkat çekici bir farktır (Diamond 2003).

2.7 T2D genetik patolojisi

Bugüne kadar, T2D geliştirme riskini doğrudan etkileyen yaklaşık 250 genetik varyant tanımlanmıştır (Mahajan *et al.* 2018). Tip 2 diyabetin genetik patolojisi hakkında biri "yaygın hastalık, nadir varyant" ve diğeri "yaygın hastalık, yaygın varyant(Schork *et al.* 2009)olmak üzere iki temel teori vardır. "Sık görülen hastalık, yaygın varyant" teorisinde, küçük etki büyüklüğüne ve düşük penetrasyona sahip yaygın (MAF> %5) varyantların hastalığa neden olabileceği varsayılmaktadır (Schork *et al.* 2009). Öte yandan, "yaygın hastalık, nadir varyant" açısından, büyük etki boyutuna ve yüksek penetrasyona sahip nadir varyantların (MAF < %1), hastalığın baskın nedeninin arkasında olması muhtemeldir (Schork *et al.* 2009). T2D için yapılan genetik araştırmaların çoğu, önceki genetik araştırmalarda ortak bir değişkene odaklanmıştır (Prasad and Groop 2017). Bununla birlikte, tanımlanan duyarlılık lokuslarının çoğu çok küçük etki boyutlarına sahiptir ve görünen kalıtsallığın yalnızca bir kısmını oluşturur ve bunların çoğu kodlama bölgelerinin dışında bulunur (Langenberg and lotta 2018, Prasad and groop 2017, Manolio *et al.* 2009). "Kayıp soyaçekimin (miras)" daha fazlasını açıklamak için, daha büyük etkiye sahip nadir varyantlar önerilmiştir, ancak bu henüz açıklanmamıştır (Chen *et al.* 2017, Majithia *et al.* 2014). Ek olarak, T2D patolojisinin dayandığı daha karmaşık bir genetik yapının varlığını destekleyen şey, kalıtım modelindeki farklılık ve benzer ortamlarda farklı ırklar tarafından T2D riskidir (Van valkengoed *et al.* 2017, Admiraal *et al.* 2014).

2.7.1 T2D'nin genetik yönlerini test etme yöntemleri

T2D genlerini taramak için başarıyla uygulanan dört ana yöntem vardır. yüksek verimli yeni nesil dizileme (NGS), genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), aday gen ilişkilendirme çalışmaları (CGAS) ve genetik bağlantı analizi (GLA). Ortak varyant çalışmaları: gla, cgas ve gwas.

2.7.2 Genetik bağlantı analizi (GLA)

Gla, T2D genleri içeren kromozomları bulmak için kullanılan en güçlü yöntemlerden biridir. bilinen gen ile hedef gen arasında bir korelasyon ilişkisi (bağ dengesizliği) kullanılarak, gla yöntemi kullanılarak hedef genin kromozom üzerindeki yeri belirlenebilir (Pulst 1999). Çoğu durumda aile araştırmalarında (kocalar, babalar, çocuklar, kardeşler) ilişkili değişken(ler)in yerini belirlemek amacıyla kullanılır. Mody gibi monogenik diyabet durumunda, hastalığa neden olan genleri belirlemek için gla tekniği başarıyla kullanılmıştır (Ott 2015, Hattersley *et al.* 1992). Mody genlerinin yanı sıra CAPN10 ve TCF7L2 de GLA (Vaxillaire and Froguel 2006). Tarafından tanımlanmıştır (Horikawa *et al.* 2000, Grant *et al.* 2006). Riskli tcf7l2 varyantı, bugüne kadarki en etkili yaygın T2D varyantı olarak kabul edilmektedir (OR=1,46) (Cauchi *et al.* 2007). Gla, birçok modern genetik araçtaki ilerlemeye rağmen, hastalıklarla ilişkili genetik bölgelerin belirlenmesi için önemli ve vazgeçilmez bir birincil yöntem olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, gla, monogenik hastalıkların çoğu çalışmasında çok uygundur. Çoğu durumda hastalıklarda kullandığı diğer faktörlerden etkilenir. varyantların minör etkileri, genetik ve çevre etkileşimi ve çoklu patojenik lokuslar gibi çoklu genler buna dâhildir (Santorico and edwards 2014).

2.7.3 Aday gen ortaklığı çalışmaları (CGAS)

Bu yöntemin işleyişinin temeli, hedef genlerin biyolojik fonksiyon veya belirli bir genin belirli bir fenotip veya bölge ile ilgili beklenen rolü gibi ön bilgilere dayanarak seçildiği hipotezidir (Teare 2011). Çoğu zaman bölge ilgisiz kişilere uygulanmaktadır (kwon and Goate 2000). Bağlantı yaklaşımı yoluyla insanlarda ortak değişkenlerin küçük etkilerini tespit etmek zordur. Bu, cgas'ın yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Yeni genlerin tanımlanamaması cgas'ın dezavantajlarından biridir (Teare 2011).

2.7.4 Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)

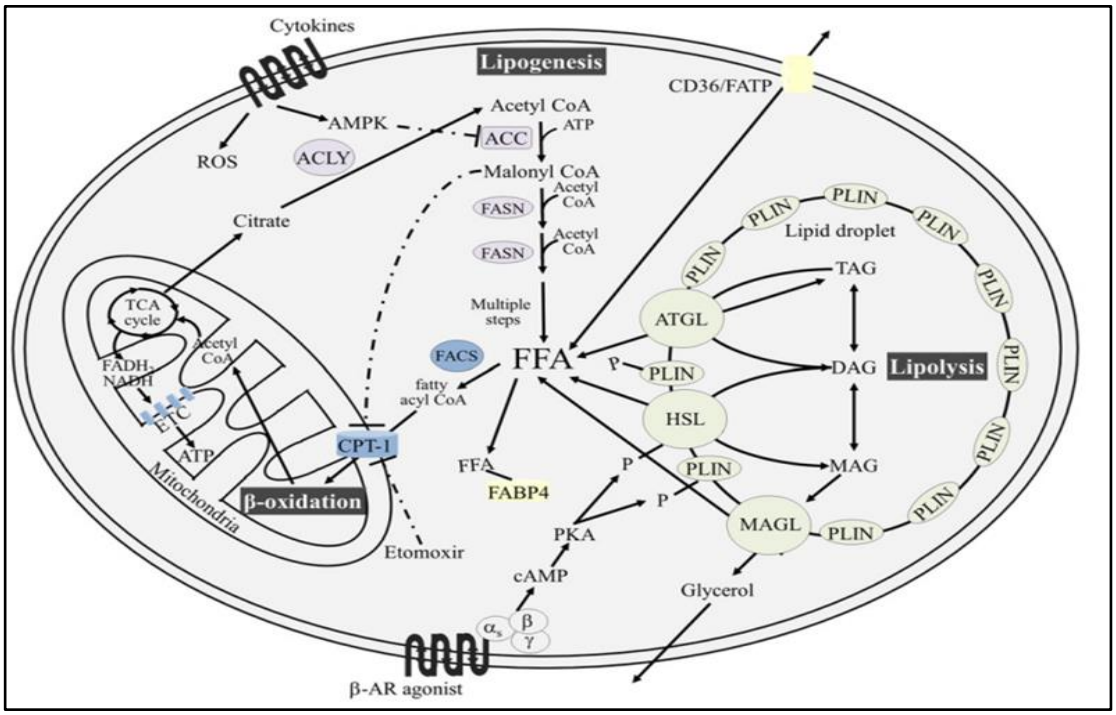
Gwas, büyük ölçekte yürütülmesi ve belirli bir özellikle genetik ilişkileri tanımlamak için tüm insan genomu boyunca genomik varyantların (genotipleme setindeki SNP'ler) varyantlarının hızlı bir şekilde incelenmesini içermesiyle diğer çalışmalardan ayrılır. Ayrıca gwas, hipotezlerden bağımsız olarak karakterize edilir (Bush and Moore 2012). Uluslararası hapmap konsorsiyumu ve 1000 genom projesi birlikte genetik çeşitlilik için eksiksiz referans kaynakları sağlayarak gwas uygulamasını mümkün kılmıştır (Bakker *et al.* 2006, Consortium 2005), 1000 genomes project consortium 2010). SNP grubunun gelişimi, gwas teknolojisinin büyük sosyal çalışmalarda kullanım için daha etkili ve nispeten ucuz olmasına yol açmaktadır. Son on yılda T2D enfeksiyonu potansiyelinin ortak genetik varyantlarını tanımlamak için güçlü bir araçtır (Visscher *et al.* 2017). Tüm genomu araştırmak (SNP sayısı 0,2m'den 200m'ye kadar değişir) ve kohort çalışmalarında genetik varyantları tanımlamak için çok uygun olduğu kanıtlanmıştır. Ilk gwas makalesi, 2007'de tcf7l2 dahil olmak üzere dört yeni T2D lokusunun keşfedildiğini bildirdi (Sladek *et al.* 2007). Bugüne kadar, T2D'ye karşı önemli hassasiyete sahip 250 bölge tanımlanmıştır (Mahajan *et al.* 2018). Bunların çoğu son yıllarda meta-analizlere dayalı olarak bulunmuştur (Ding *et al.* 2018). Gwas verilerinin meta-analizi, duyarlı SNP'lerin küçük etkilerini belirlemek için büyük örneklem büyüklüklerinin gerekli olduğunu kanıtlamıştır (Mahajan *et al.* 2018). Ancak, gwas'ın yeteneği, olası nadir değişken siteleri içermeyen dizi içeriğine dayanmaktadır. mevcut gwas genotipleme dizileri, hapmap ve ortak SNP'lere (MAF > %1) odaklanan 1000 genom proje veri kümesine dayalı olarak tasarlanmıştır (1000 genomes project) (Consortium 2010, Consortium 2007, Consortium 2010). Bu nedenle önceki gwas, özellik ile doğrudan bir ilişki için nadir varyantları test etmedi (Visscher *et al.* 2017). Ayrıca gwas, hapmap ve 1000 genom veri tabanının ötesinde yeni mutasyonları tespit edemez. ek olarak, gwas genellikle veri analizi sırasında nadir varyantların etkisini göz ardı eder; örneğin, analiz stratejisi genellikle ortak varyantlara daha fazla bağlı olan türetilen özelliklere odaklanır (Perreault *et al.* 2014). Meta-analiz, popülasyon düzeyinde son derece büyük örnekleri bir araya getirebilse de, gwas yöntemi, nadir varyantları araştırmak için hala gereklilikten yoksundur (Siu *et al.* 2011).

2.8 Yağ Dokusu Biyokimyası

Adipositler, güç birikimi ve kullanımından yakından sorumludur. triaçilgliserol formunda fazla enerji tutulur ve yüksek enerji ihtiyacının olduğu dönemlerde triaçilgliserol hidrolizi gerçekleşir. insülin, en azından kısmen yağ asidi birikimi ve salınımının süresini kontrol eder. Insülin, adiposit yağ asidi alımını teşvik eder, lipolizi önler ve triaçilgliserol lipogenezini aktive eder. Lipidlerde, gliserol-fosfat yolu, trigliseritlerin özeti ve korunması için kullanılır (Hertzel *et al.* 2008). Bu adımda iki yağlı açil coa molekülü, açil coa sentetaz serbest yağ asitlerinden oluşur. Gliserol 3-fosfat üreten fosfatidat, diasil gliserol oluşturmak üzere fosforile edilen yağlı açil coa molekülleridir. triaçilgliserol sentezindeki son adım, gliserol omurgasını üçüncü yağlı açil coa'ya bağlayan diaçilgliserolün iletilmesidir (Cases *et al.* 1998). Yağ asidi sentezinde ana enzim sınırlayıcı hız acc'dir. Lipoliz, adipositlerden gelen enerjinin mobilize edildiği ve serbest yağ asidi salınımı için gerekli olan bir mekanizmadır. triasil gliserol daha sonra serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilir. Bu, her biri moietal gliserolden 1 yağ asidini uzaklaştıran üç temel enzimi içerir (Şekil 2.3). Ilk enzim (ATGL) olan trigliserit lipaz yağ, trigliseriti diaçilgliserole dönüştürür. ikinci adım, monaçilgliserole yol açan hsl'yi gerektirir. Son hidroliz, monaçilgliserol lipaz aktivitesinden kaynaklanır (Şekil 2.3) (Bezaire *et al.* 2009, Karlsson *et al.* 1997).

bununla birlikte, murin adipositlerindeki hidroliz trigliseritinin yüzde 95'inden fazlası atgl ve hsl tarafından gösterilir (Schweiger *et al.* 2006). Magl'yi aşırı eksprese ettiği iddia edilen pro-tümorijenik yağ asidi ürünlerinin agresif epitelyal tümör hücre dizilerinin ve birincil tümörlerin gelişimine katkıda bulunduğu iddia edilmektedir (Nomura *et al.* 2010). Bu sonuçlar, magl'nin çekici bir terapötik amaç olabileceğini göstermektedir. adipositik enerji depolarının düzenlenmesinde hem hormonal hem de sempatik sinyaller güçlü bir şekilde düzenlenir. Bunlar, insülin ve katekolamin için en kapsamlı çalışılan sinyallerdir. β-adrenerjik reseptörler ile bir adiposit yüzeyinde bağlanma, açlık, epinefrin ve nerepinefrin sırasında yapılır, örn. Reseptör bağlama, a (PKA) habercisini ikinci kinazlayan camp ile birlikte bir g-protein kaskadı indükler ve sonunda hsl'nin aktivasyonuna/ fosforilasyonuna yol açar (Nomura *et al.* 2011). Ayrıca, açlık sırasında artan atgl transkripsiyonuyla lipolizi destekleyen glukokortikoidler

salınır. Postprandiyal insülin salınımı bunun yerine camp'yi bloke ederek ve pka'nın gliserole (Triaçilgliserol sentezi) başlamasıyla serbest yağ asitlerinin esterleşmesini indükler. enerji düzenlemesinin bu sistemik mekanizmalarına ek olarak, hem salgılanan adiposit (Otokrin) hem de komşu yerleşik doku hücresi (Parakrin) tarafından yerel lipoliz düzenlemesinin temel türleri de vardır. Sitokinler ve prostaglandinler bu salgılanan nedenlerdir.



Şekil 2.3 Adiposit lipid metabolizmasına genel bir bakış (Nieman *et al.* 2013)

2.9 *FTO* Geninin Biyolojik Fonksiyonu

İnsanlarda *FTO* geninin homozigot fonksiyon kaybı mutasyonu, ciddi büyüme geriliğine neden olur ve metabolizmada herhangi bir belirgin fenotipik değişikliğe neden olmadan merkezi sinir sisteminin gelişimini geciktirir (Boissel *et al.* 2009). *FTO* genindeki heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları hem zayıf hem de obez bireylerde bulundu (Meyre *et al.* 2010). Ayrıca, araştırmalar *FTO* obezite riski alellerine sahip bireylerde, risk alelleri olmayan bireylere kıyasla *FTO* mrna seviyelerinin yağ dokusunda değişmediğini veya periferik kan hücrelerinde arttığını göstermiştir (Wåhlén

et al. 2008, Karra *et al.* 2013). Bu nedenle, *FTO* risk alellerini taşıyan bireylerdeki obez fenotipin, *FTO* 'nun kendi fonksiyon kaybından değil, *FTO* fonksiyonundaki ve/veya ekspresyonundaki degişikliklere bağlı olarak veya *FTO* varyantları tarafından değiştirilebilen diğer genlerin ekspresyonunun ve fonksiyonundaki değişikliklerden kaynaklanması muhtemeldir. *FTO* eksik olan fareler ciddi büyüme geriliği sergiler (Fischer *et al.* 2009).

FTO genindeki *FTO* eksikliği veya kısmi fonksiyon kaybı mutasyonları, azalmış yağlanma ile ilişkilendirilirken, gelişmiş *FTO* ekspresyonu, farelerde artan yağlanma ve vücut ağırlığı ile sonuçlanır (Church *et al.* 2009, Fischer *et al.* 2009, Church *et al.* 2010).

Yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite, sırasıyla *FTO* eksikliği olan farelerde ve *FTO* 'yu aşırı eksprese eden transgenik farelerde zayıflatılır ve abartılır (Church *et al.* 2010, Gao *et al.* 2010, Ronkainen *et al.* 2015). Bu bulguların aksine, diğer çalışmalar, *FTO* bulunmayan farelerde artmış yağ kütlesi veya vücut yağ yüzdesi gösterdi (Gao *et al.* 2010, Mcmurray *et al.* 2013, Tung *et al.* 2015). Bu bulgular, *FTO* 'nun farelerde tüm vücut metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. bununla birlikte, bu fare modellerinde gözlenen fenotipler karmaşıktır ve insan *FTO* eksikliğinin klinik fenotipleriyle yalnızca kısmen tutarlıdır. sonuç olarak, bu bulgular *FTO* 'nun metabolizmanın kontrolünde rolünün türe özgü olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. tüm vücut fonksiyon kaybı mutasyonlarının, metabolizmada *FTO* 'nun dokuya özgü fonksiyonunu maskelemesi de mümkündür. bu olasılığı desteklemek için, nörona özgü *FTO* eksikliği olan fareler, tüm vücut *FTO* eksikliğinin metabolik fenotiplerini özetlerken, yalnızca hipotalamus içinde *FTO* 'su olmayan fareler, tam *FTO* eksikliği olan farelerde gözlemlenen metabolik fenotipi sadece kısmen sergiler (Gao *et al.* 2010, Gcmurray *et al.* 2013). Bu çalışmalarda sınırlı sayıda metabolik fenotip (yani vücut ağırlığı, adipozite ve gıda alımı ve enerji harcaması) incelenmiştir ve bu nedenle *FTO* 'nun metabolizmanın diğer yönlerinin (Glikoz homeostazı gibi) düzenlenmesinde dokuya özgü bir şekilde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. *FTO* 'nun tamamen yokluğu, farelerde glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirir, bu da *FTO* 'nun

glukoz homeostazının düzenlenmesinde olası bir rolü olduğunu düşündürür (Fischer *et al.* 2009, Mcmurray *et al.* 2013).

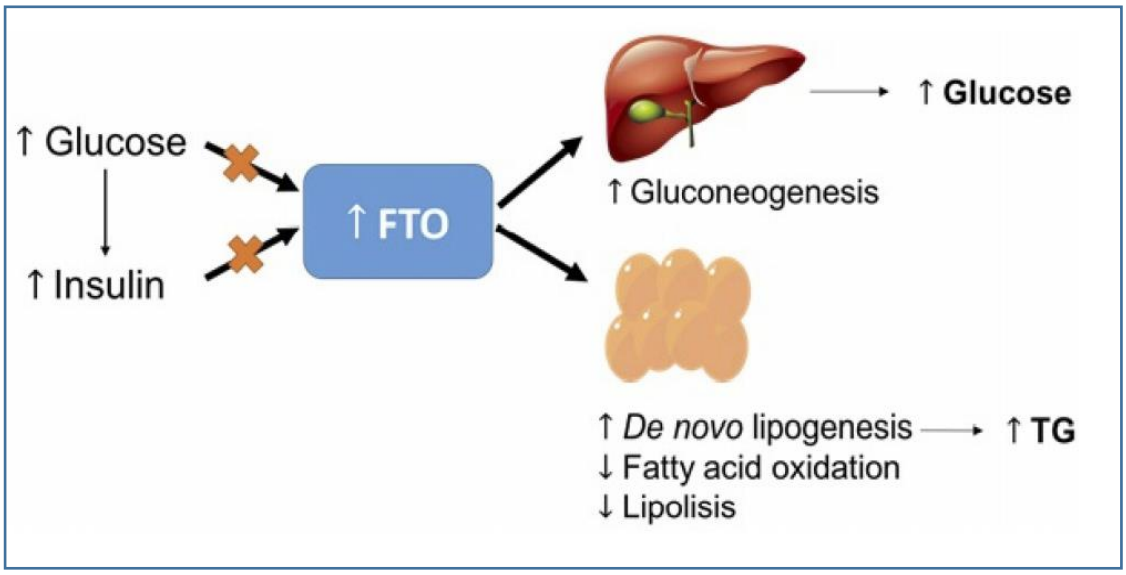
2.9.1 *FTO* geni ve obezite

Obezite prevalansı son yıllarda arttı ve en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. dünya sağlık örgütü (WHO) istatistiklerine göre, 2015 yılına kadar 700 milyondan fazla obez birey de dâhil olmak üzere yaklaşık 2,3 milyar yetişkin aşırı kilodan etkileneceği tahmin edilmektedir (Morabia and Abel 2006). Obezitenin ortaya çıkması, çevresel faktörler ve obezite ile ilişkili genler arasındaki etkileşime atfedilir. bireylerin çevresel değişikliklere ve kilo alımına farklı tepkiler verdiğine dair kanıtlar, tepkilerinde bu varyasyona yol açan genetik faktörleri vurgulamaktadır. aslında, obezite ile ilişkili fenotiplerdeki varyasyonun %40-70'inin kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir (Herrera 2011). Genom çapında ilişkili çalışmalar (GWAS) ve transgenik fare modellerinin obezite fenotipi, yeni obez genlerin araştırılmasına ilişkin öngörüler öngörüleri akla getirmektedir. şimdiye kadar, 835 gen lokusu ve 317 SNP'nin obezite ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (Dai *et al.* 2013, Rankinen *et al.* 2006). Bu gen kohortu arasında, yağ kütlesi ile ilişkili proteini (*FTO*) kodlayan gen, farklı ülkelerdeki birçok popülasyonda obeziteye katkıda bulunan ilk ve en güçlü ilişkili gen olarak kabul edilmektedir (Loos and Bouchard 2008).

2.9.2 T2D 'de *FTO* SNP'leri

FTO varyantlarının, T2D dahil olmak üzere sadece obezite değil, diğer hastalıkların riskini arttırdığı belgelenmiştir, önceki bir çalışmada $bmı_{max}$'ın artan T2DM riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir. *FTO* SNP'leri, cinsiyete dayalı bir analizde BMI_{max} ile önemli ölçüde ilişkiliydi (Kamura *et al.* 2016). Çalışma ayrıca rs1558902'nin insanlarda T2DM insidansı ile korele olduğunu ve SNP'ler ile T2DM arasındaki korelasyonların mevcut yaş ve bmı için ayarlama yapıldıktan sonra önemli kaldığını buldu. ayrıca hertel ve arkadaşları, bel-kalça oranı ve bel çevresi için *FTO* varyantının ayarlanmasının T2DM riskini artırdığını da bildirmiştir (Hertel *et al.*

2011a). Azalmış mitokondriyal oksidatif kapasiteler, oksidatif stres ve lipid birikiminin, T2DM'li hastalarda *FTO* ekspresyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir. ayrıca, rs9939609 SNP, bölgedeki diğer genleri etkileyerek bmı'den bağımsız olarak T2DM riskini değiştirebilir (Scott *et al.* 2007). Artan *FTO* ekspresyonu, de novo lipogenezi uyarabilir, lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe edebilir ve glukoneogenezi artırabilir, bu da anormal şekilde artan trigliserit birikimine ve hepatik glukoz üretimine yol açabilir (Şekil 2.4) (Witka *et al.* 2019).



Şekil 2.4 İnsülin ve glukozun düzenlenmesindeki bozukluklar hepatik *FTO* ekspresyonunda artışa neden olabilir (Witka *et al.* 2019)

2.10 Yağ Dokusunun Bazı Hastalıklarla Ilişkisi

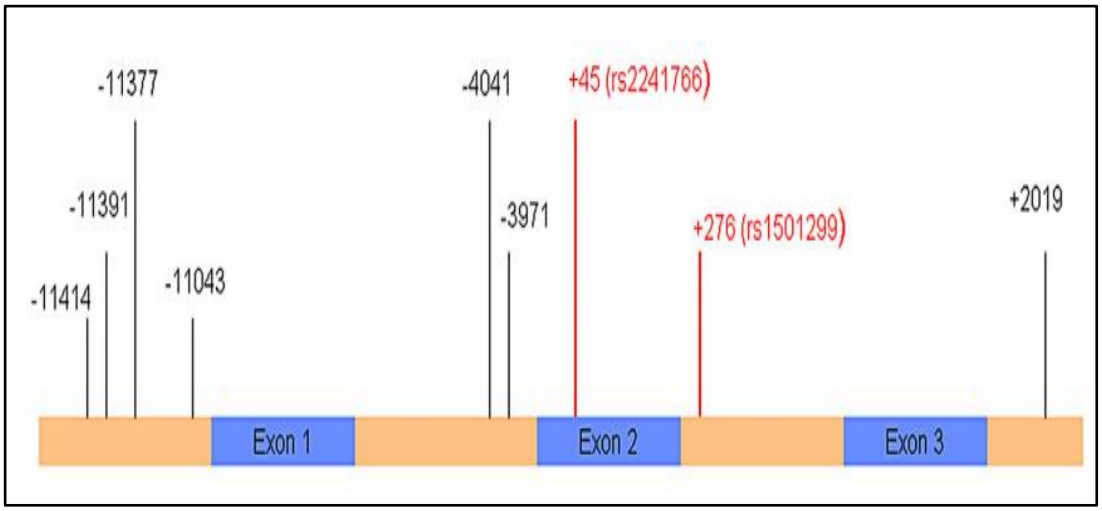
Yağ dokusu, vazoaktif proinflamatuar moleküller (interlökin 6 [ıl-6]) ve anti-inflamatuar moleküller (adiponek kalay) üretir (Antoniades *et al.* 2009). Adiponektin, inflamasyonu ve insülin duyarlılığını önleyen, tip 2 diyabetli kişilerde dolaşım düzeylerini ve obeziteyi azaltan etkileri olan esansiyel bir adipokindir (Hajer 2008). Bazı deneylerde, düşük adiponektin seviyeleri ile azalmış glukoz toleransı arasında nedensel ilişkiler bulunmuştur (Antoniades *et al.* 2009). Diğerlerinde böyle bir kanıt bulamadı (Yaghootkar *et al.* 2013). Ancak son çalışmalar sağlıklı insanlarda dolaşımdaki düşük adiponektin seviyeleri, artan kardiyovasküler risk ile ilişkilidir

(Koenig *et al.* 2006, Schnabel *et al.* 2008). Ilerlemiş damar ve kalp hastalıklarında "stres hormonu" olarak dolaşımdaki adiponektinin seviyesinin artmasına neden olur ve yüksek seviyeleri kötü klinik sonuçların öngörüsüne işaret eder ve diğer yandan inflamatuar uyarıcı sitokinlerin geldiğini gösterir. insan adipoz dokusundan elde etmek için belirli bir yeteneğe ve öngörücü bir yeteneğe sahip; ileri kardiyovasküler hastalık vakalarında klinik sonuçlar iyi değildir (Feldman *et al.* 2013). Proinflamatuar ve antiinflamatuar adipokinler arasında önemli bölgesel heterojenlik vardır; deri altı yağ daha fazla anti-inflamatuar insülin duyarlılaştırıcı adipokin üretir ve visseral yağlar çoğunlukla proinflamatuar adipokinler üretir (Antoniades *et al.* 2009). Perivasküler yağ dokusu (pvat), alttaki damar üzerinde ani parakrin etkilere sahip olabileceğinden, damar fizyolojisinde çok önemli bir rol oynayabilir (Antoniades *et al.* 2009). Aslında, insanların küçük arterlerini çevreleyen pvat kaynaklı adiponektinin temel damarlarda daralma önleyici bir rolü olabileceğine dair açık göstergeler vardır (aghamohammadzadeh *et al.* 2013), aynı zamanda endotelyal nitrik oksit sentaz (enos) eşleşmesini de geliştirir (margaritis *et al.* 2013). Pvat, tip 2 diyabetli kişilerde vasküler oksidatif stresin kontrolünde ve vasküler komplikasyonların gelişmesinde diğer tarafta rol oynayabilir (meijer *et al.* 2013).

2.11 ADPOQ Geni

ADIPOQ geni, yağ dokusundan türetilen en yaygın sitokin olarak tanımlanan adiponektini (acdc veya apm1 olarak da bilinir) kodlar. Ek olarak, son araştırmalar tutarlı bir şekilde adiponektinin insülin duyarlılığını arttırmada çok etkili olduğunu ve bu sayede tip 2 diyabet geliştirme riskini azaltabileceğini göstermiştir (Yamauchi and Kadowaki 2008). Adiponektin tip 2 diyabet riskini modüle eden mekanizmaların altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak ele alınmamış olsa da, tip 2 diyabete genetik yatkınlığının aydınlatılması bazı önemli kanıtlar sağlayabilir. İnsan adıpoq geni, yalnızca üç ekzon ve iki intron ile 17 kb uzunluğundadır (Şekil 2.5) (Tu *et al.* 2014). Bu küçük bölge, birçok eksonik, intronik ve promotör tek nükleotid polimorfizminin (SNP'ler) zenginleşmesiyle kendini gösterdiği gibi çok polimorfik olarak kaydedilmiştir. Özellikle, *ADIPOQ* ile T2D duyarlılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için bu bölge içindeki bir dizi temsili SNP seçilmiştir, ancak sonuçlar çalışılan popülasyona bağlı

olarak bir şekilde tutarsızdır (Heid *et al.* 2010). Bir çin popülasyonunda rs1501299, rs182052 ve rs7627128'de bildirilen adıpoq gen polimorfizmleri ve T2D T2DM ile önemli bir ilişki göstermiştir. ayrıca, T2DM ve *ADIPOQ* geni arasındaki ilişki üzerine haplotip bazlı bir vaka kontrol çalışması, A–A–T ve G–A–T haplotiplerinin sırasıyla artan potens ve azalmış T2DM riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Li *et al.* 2015).

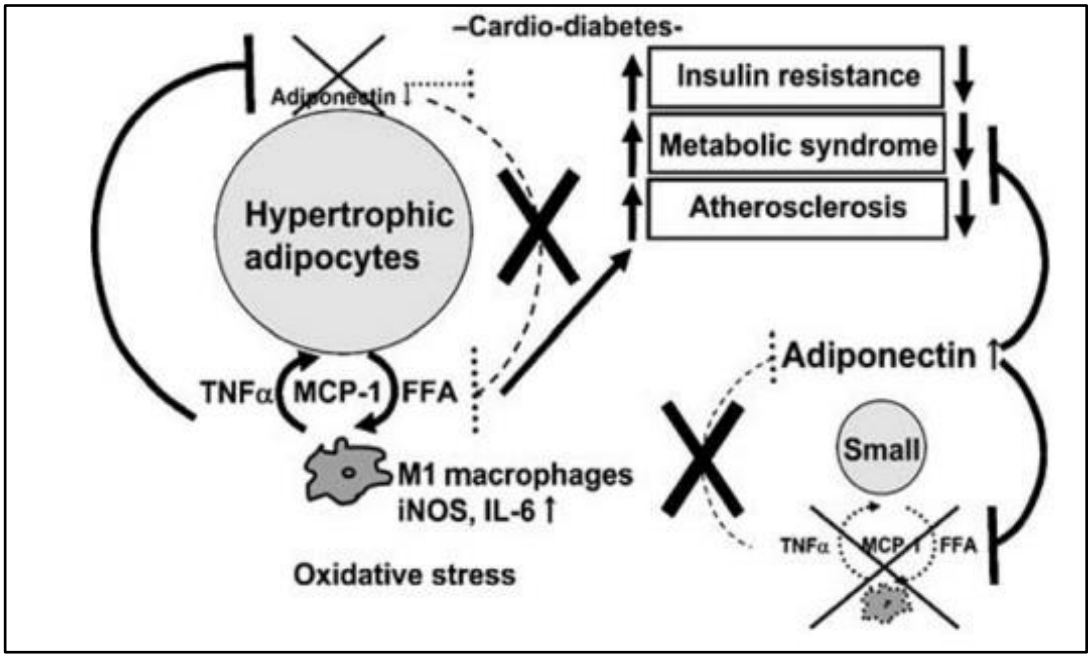


Şekil 2.5 İnsan *ADIPOQ* genindeki SNP'ler (Tu *et al.* 2014)

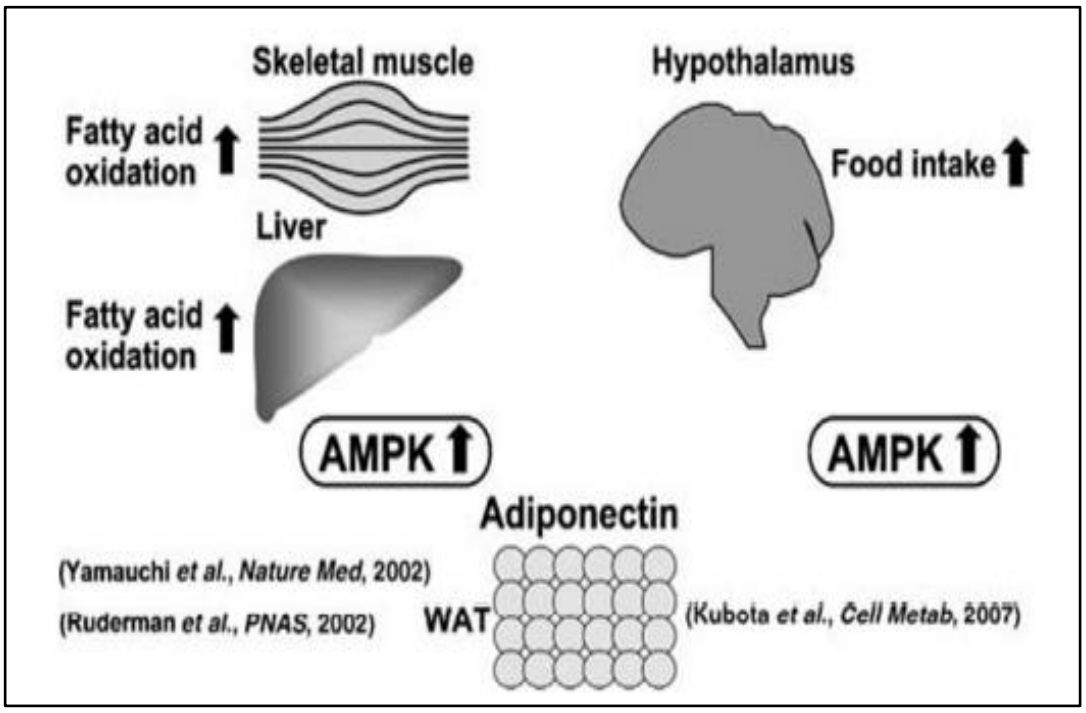
2.11.1 İnsülin direnci ve obezite ile ilişkili metabolik sendrom için birincil aracı olarak; adiponektin

Daha önce bildirilen verilere göre, adiponektin hipotezi metabolik sendrom, insülin direnci ve aterosklerozu düşündürür. bu teoriye göre, azalan adiponektin seviyeleri, genin kendisindeki genetik etkilerden kaynaklanabilir; örneğin tek nükleotid polimorfizmi 276. Yüksek yağlı bir diyet gibi obeziteyi indükleyen yaşam tarzı değişiklikleri de düşük adiponektin seviyelerine katkıda bulunabilir. Her ikisi de çalışır (Fruebis *et al.* 2001, Toshimasa *et al.* 2001, Berg *et al.* 2001). Adiponektin üzerine yapılan genetik araştırmalara ek olarak, düşük adiponektin düzeylerinin esas olarak insülin direnci, tip 2 diyabet, ateroskleroz ve metabolik sendrom (Şekil 2.6) gelişimi üzerinde çalıştığı güçlü bir şekilde açıktır (Hug and lodish 2005, scherer 2006, Matsuzawa 2006).

Adipor1 ve r2, adiponektin için reseptörler olarak görev yapar ve artan amp kinaz(ampk) aktivitelerine, 12,13 peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör alfa (ppara) aktivitelerine, 14 yağ asidi oksidasyonuna, miyositler ve hepatositler gibi kültürlenmiş hücrelerde adiponektin tarafından glikoz alımına aracılık eder (Toshimasa *et al.* 2003) (Şekil 2.6 ve 2.7). Adipor'lerin fizyolojik rolünü belirlemek için, adipor'leri nakavt fareler oluşturulmuştur (Toshimasa *et al.* 2007). Adipor1 veya R2 nakavt fareler, sırasıyla adipor1 veya R2 proteininin ortadan kalktığını gösterdi. Yabani tip farelerde, adiponektin spesifik olarak hepatositlere bağlanırken, hem adipor1 hem de R2'nin hedeflenen bozulması, hepatositlere adiponektine özgü bağlanmayı tamamen ortadan kaldırmıştır. Diponektin, daha önce bildirdiğimiz gibi (Toshimasa *et al.* 2002), rapor etmişlerdir vahşi tip farelerde plazma glikoz seviyelerini önemli ölçüde düşürmeyi başardı, oysa adiponektinin glikoz düşürücü etkisi, adipor1 ve R2 çift devre dışı bırakılmış farelerde tamamen ortadan kaldırıldı. bu veriler, adipor1 ve R2'nin in vivo (Toshimasa *et al.* 2007). Ana adipor'ler olarak hizmet ettiğini göstermiştir. Adipor1 devre dışı bırakılmış fareler ve çift devre dışı bırakılmış fareler, insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı sergilerken, adipor2 devre dışı bırakılmış fareler, glikoz intoleransı olmaksızın insülin direnci sergilemiştir. Bu veriler, adipor1 ve R2'nin in *vivo* olarak insülin duyarlılığının ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde fizyolojik olarak önemli roller oynadığını göstermiştir (Toshimasa *et al.* 2007).



Şekil 2.6 Adipokin ağı (Yamauchi and kadowaki 2008)



Şekil 2.7 Adiponektin, iskelet kası ve karaciğerde ampk aktivitesini uyarır ve ayrıca hipotalamusta ampk aktivitesini uyarır ve gıda alımını uyarır (Yamauchi and Kadowaki 2008)

2.12 T2D Tedavisi

Sağlıklı bir diyet, egzersiz ve erken bir aşamada yeni bir yaşam tarzının yönetilmesiyle T2D gelişimi önlenebilir ve yan etkileri azaltılabilir (Marín-peñalver *et al.* 2016). Bununla birlikte, T2D ilerledikçe, sonraki aşamalarda çoğu hasta oral hipoglisemik ajanlar (OHA) gibi tedavilere ihtiyaç duyabilir ve daha sonraki bir aşamada insülin tedavisine ihtiyaç duyabilir. iki tür oha aracısı vardır. Bunlardan biri, vücut dokularının insüline duyarlılığını artırarak çalışır, örneğin: metformin ve thiazolidinediones (Tsang 2012). Diğeri ise pankreası sülfonilüreler ve meglitinidler gibi daha fazla insülin salgılaması için uyarır (Tsang 2012). Son yıllarda, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1ra'lar) gibi inkretin tedavileri geliştirilmiş ve T2D ilacı olarak kullanılmıştır. vücut inkretin inhibitörünü artırarak çalışırlar. (DPP-4) düzeyi insülin sekresyonunu arttırır, mide boşalmasını azaltır ve böylece kan şekerini düşürür. Incretin tedavisi, düşük komplikasyon riskleri ile glisemik kontrolü iyileştirebilir ve kan basıncının, kardiyovasküler risklerin azaltılmasına ve β hücre fonksiyonunun iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (Nauck 2016, Scheen 2017). Sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcı2 (SGLT2) inhibitörleri piyasadaki en yeni diyabet ajanlarıdır (Abdelrahman *et al.* 2019). Böbrekler tarafından glikoz emilimini azaltarak çalışırlar. Bunun yerine, glikoz idrar yoluyla atılır (Zou 2017).

.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Konular

Aralık 2020'den ocak 2021'e kadar, türkiye'de elazığ fırat üniversitesi hastanesi'nde şeker hastalarından ve kontrollerden kan örnekleri toplandı. Tüm hasta kan örnekleri edta tüplerine alındı. 100 hasta ve 100 kontrol olmak üzere 200 örnekten oluşturuldu. Fırat üniversitesi yerel etik kurulu bu çalışmayı onayladı (etik onaylı). Taze kan örneklerinden toplam DNA'yı çıkarmak için ticari bir DNA izolasyon kiti kullanıldı.

3.2 Malzeme

Bu araştırmada kullanılan araç ve gereçler, modelleri, üreticileri ve menşe ülkeleri ile birlikte aşağıdaki çizelgeda listelenmiştir. gösterildiği Çizelge 1.3 gibi.

Çizelge 3.1 Ekipman ve araçlar

No	Ekipman	Şirket/Marka	Menşei
1.	Santrifüj	Uüve nf 800r	Türkiye
2.	Jel görüntü ibright 750	Medsan tek	Türkiye
3.	Vortex	Mvs-1	ABD
4.	PCR/termal döngü	Uygulamalı biyosistem	Singapur
5.	Mikrodalga	Samsung	Kore
6.	Qubit florometre	Invitrojen	ABD
7.	Mini santrifüj spin	Isolab-laborgeräte gmbh	Türkiye
8.	Buzdolabı	Regal	Birleşik krallık
9.	Mikropipetler	Axypet, a.b.t.	ABD, Türkiye
10.	Elektron dengesi	Hm-200	Japonya

3.3 Kimyasallar ve kitler

Bu araştırmada kullanılan bileşikler ve kitler, marka ve menşe ülkesi ile birlikte aşağıdaki çizelgeda belirtilmiştir. Çizelge 3.2 'te gösterildiği gibi.

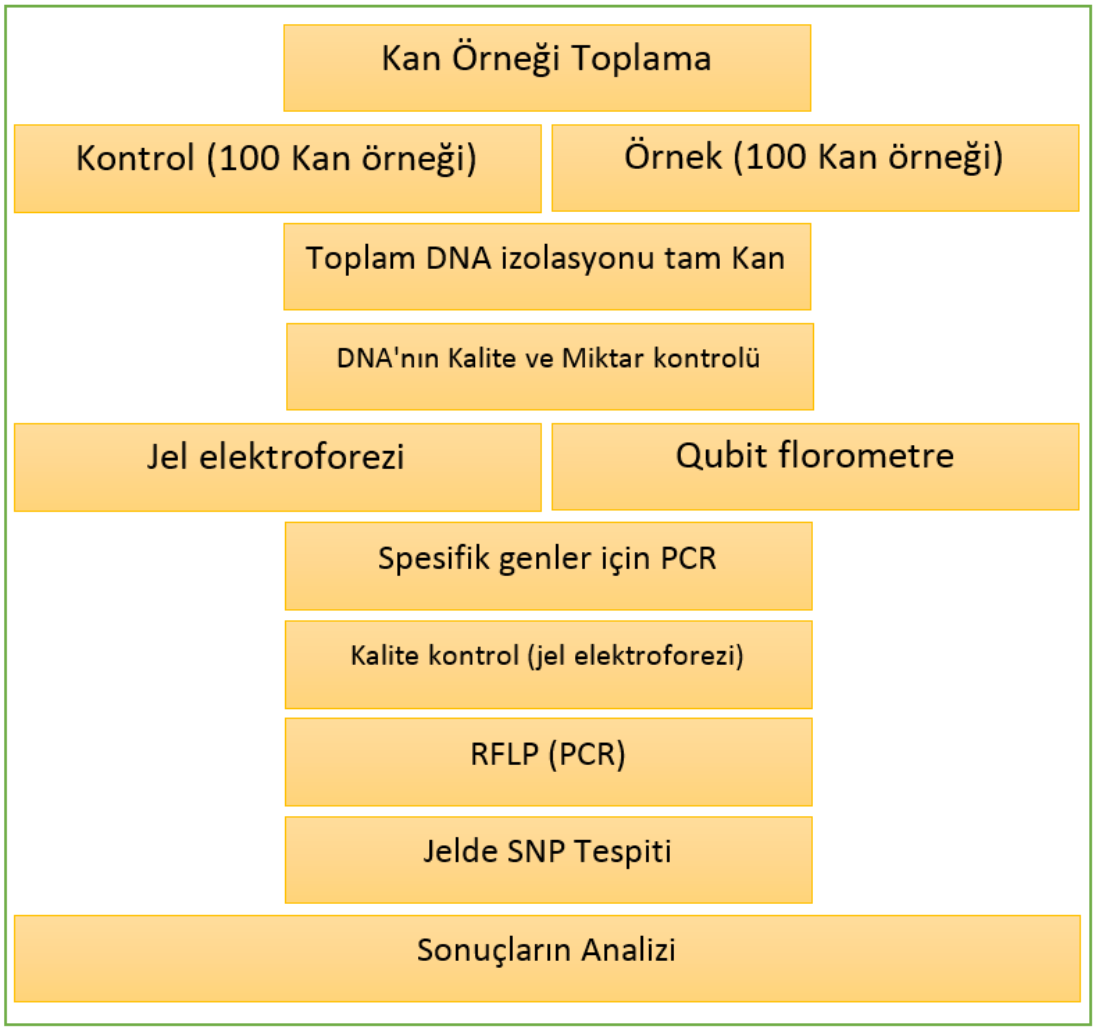
Çizelge 3.2 Kimyasal ve kitler

No	Kimyasallar	Şirket	Menşei
1	Agaroz	Sigma-aldrich	ABD
2	Redsafe™ nucleic acid stain	Intron	ÇIN
3	DNA gel loading dye (6x)	Thermofisher scientific	UK
4	Ladder 100kb	Thermofisher scientific	UK
5	TBE(tris/boric/edta) buffer	Sigma life science	Almanya

3.4 Yöntem

Çalışmanın tasarımına kan örneklerinin alınması ve ardından özel kit ile DNA izolasyonu yapılmasıyla başlandı. kalite kontrolü, qubit ölçümü ile jel elektroforezi çalıştırılarak yapıldı. toplanan DNA örneklerinden gen amplifikasyonu yapıldıktan sonra PCR ile RFLP yapıldı. Şekil 3.1'te gösterildiği gibi.

Çizelge 3.3 Araştırmanın deneysel akış şeması



3.5 Genomik DNA Izolasyonu

Genomik DNA, moleküler çalışmalar için EDTA antikoagülan tüplerinde toplanan tamamen insan taze kanından izole edildi.

3.5.1 Tam kan genomik DNA arıtma ana protokolü

1. 200 µL tam kana 20 µL proteinaz k solüsyonu ekleyin, vorteksleyerek karıştırın. 400 µL lizis solüsyonu ekleyin, homojen bir süspansiyon elde etmek için vorteksleyerek veya pipetleyerek iyice karıştırın. 200 µl'den az kan kullanıyorsanız, örnek hacmini 200 µl'ye ayarlayın, sayfa 5'teki protokolü takip edin.
2. Ara sıra vorteks yaparken numuneyi 56°C'de 10 dakika inkübe edin veya hücreler oluşana kadar sallanan bir su banyosu, sallanan platform veya termomikser kullanın. tamamen yapıldı.
3. 200 µL etanol (96-100%) ekleyin ve pipetleyerek karıştırın.
4. Hazırlanan karışımı döndürme kolonuna aktarın. 6,000 × g'de (~8,000 rpm) 1 dakika santrifüjleyin. akış çözümünü içeren toplama tüpünü atın. Sütunu 2 ml'lik yeni bir toplama tüpüne (dahildir) yerleştirin. önemli: belirtilen bağıl merkezkaç kuvvetini aşmayın. not. Her kullanımdan sonra genejet genomic DNA purification columns ile poşeti sıkıca kapatın!
5. 500 µl yıkama tamponu wb i ekleyin (etanol eklenmiş olarak). 8,000 × g'de (~10.000 rpm) 1 dakika santrifüjleyin. Akışı atın ve sütunu toplama tüpüne geri yerleştirin.
6. Kolona 500 µL yıkama tamponu ii (etanol eklenmiş olarak) ekleyin. 3 dakika maksimum hızda (≥20,000 × G, ≥14,000 RPM) santrifüjleyin. Önerilen: toplama tüpünü boşaltın. Saflaştırma kolonunu tekrar tüpe yerleştirin ve kolonu 1 dakika boyunca yeniden döndürün. Maksimum hızda (≥20,000 × G, ≥14,000 RPM). Akış çözeltisi içeren toplama tüpünü atın ve kolonu steril 1,5 ml mikro santrifüj tüpüne (dahil değildir) aktarın.
7. Genomik DNA'yı ayrıştırmak için kolon membranının merkezine 200 µL elüsyon tamponu ekleyin. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edin ve 8,000 × g'de (~10.000 rpm) 1 dakika santrifüjleyin. Not maksimum DNA verimi için, ek 200 µL elüsyon

tamponu ile elüsyon adımını tekrarlayın. • Daha konsantre DNA gerekiyorsa veya DNA küçük bir miktar başlangıç materyalinden (örn. 50 µL) izole edilmişse, kolona eklenen elüsyon tamponunun hacmi 50-100 µL'ye düşürülebilir. Daha düşük elüsyon tamponu hacimlerinin, elute edilen DNA'nın daha düşük nihai verimiyle sonuçlanacağını unutmayın.

8. Arıtma sütununu atın. Saflaştırılmış DNA'yı hemen sonraki uygulamalarda kullanın veya -20 °c'de saklayın.

3.6 Agaroz jel Elektroforezi

Genomik DNA ekstraksiyonundan sonra, ekstrakte edilen DNA'nın varlığını ve bütünlüğünü doğrulamak için agaroz jel elektroforezi yapıldı. Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5'te gösterildiği gibi yapıldı.

Çizelge 3.4 Jel elektroforezi için malzemeler

Materyal	Miktar
Agaroz	2.0 gr
Tris/ boric acid/EDTA (1xTBE) yükleme arabelleği	100 mL
Red safe	8 µL
6 × loading dye	2 µL
DNA Ladder marker (100kb)	3 µL

Çizelge 3.5 *FTO* rs9939609 PCR master mix reaksiyonu

PCRmıx	12.5µL
F-primer	0.5 µL
R-primer	0.5 µL
DDH_2O	8.5 µL
DNA	3 µL

Çizelge 3.6 *ADIPOQ* rs1501299 PCR master mix reaksiyonu

PCRmıx	12.5µL
F-primer	0.5 µL
R-primer	0.5 µL
DDH_2O	8.5 µL
DNA	3 µL

3.6.1 Agaroz jelin hazırlanması

2.0 gr agaroz tozu elektron dengesi ile konik bir erlene konuldu, ardından 100ml 1×TBE tamponu eklendi. Yavaşça döndürün ve agaroz eriyene kadar 2-3 dakika mikrodalgaya koyun. Agaroz çözeltisinin akan musluk suyu altında soğumasına izin verildi ve ardından jel aparatı yapıldı. agarose solüsyonu elde sıcakken 2µl redsafe ilave edildi ve yavaşça karıştırıldı. Jel tepsisinin her iki kenarı selofan bant ile kapatıldıktan ve tarak bir kenardan 1 cm uzağa sabitlendikten sonra agaroz solüsyonu jel tepsisine döküldü. Agaroz oda sıcaklığında 30 dakika katılaşmaya bırakıldı. Sabit tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel tepsisi jel tankına yerleştirildi. Tank, jel yüzeyi üzerinde 1-2 mm'ye ulaşana kadar 1x TBE tamponu ile dolduruldu.

3.6.2 DNA yükleme ve elektroforez çalıştırma

Parafin kağıdına 2 µL 6x loading dye konuldu ve 5 µL DNA numunesi pipetle iyice karıştırılarak ilave edildi. karışım, 3 µL kontrol ladder 1 kb ile jele yüklendi. Voltaj makinesi 120 v'a ayarlandı ve 40 dakika çalıştırıldı. çalıştırdıktan sonra jel elektroforez makinesinde UV tran aydınlatıcı kullanılarak jelin fotoğrafı verildi. Daha sonra DNA çalışmasının sonucu analiz edildi.

Çizelge 3.7 PCR reaksiyon programı

Gen	Sıcaklık	Zaman	Cycle numarası	Amplifikasyon
FTOrs9939609	95℃	5 Dakika		182bp
	95℃	30 Saniye	35	
	58℃	30 Saniye	35	
	72℃	30 Saniye	35	
	72℃	5 Dakika		

Çizelge 3.8 PCR reaksiyon programı

Gen	Sıcaklık	Zaman	Cycle numarası	Amplifikasyon
ADIPOQ rs1501299	95℃	5 Dakika		504bp
	95℃	30 Saniye	35	
	58℃	15 Saniye	35	
	72℃	30 Saniye	35	
	72℃	5 Dakika		

Çizelge 3.9 Primer listesi

Gen	**SNP**	**Primer**	**bp**	**Restriksiyon enzim**
FTO	rs9939609	F-5’- ACTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA- 3′ R-5’- AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC- 3	182bp	*Scai*
ADIPOQ	rs1501299	F: 5′- GTCTCTCCATGGCTGACAGT- 3′ R :5’GGTGAAGATGGGAAAGGGGA-3’	504bp	Bsmi

Çizelge 3.10 SNP için master mix reaksiyonu

RFLP	
FTO rs9939609	
10xbuffer scal	1
Scal enzim	0.5
DDH2O	9
PCR ürünü	5
37°c'de 16 saat ve 65°c'de 20 dakika inkübasyon	

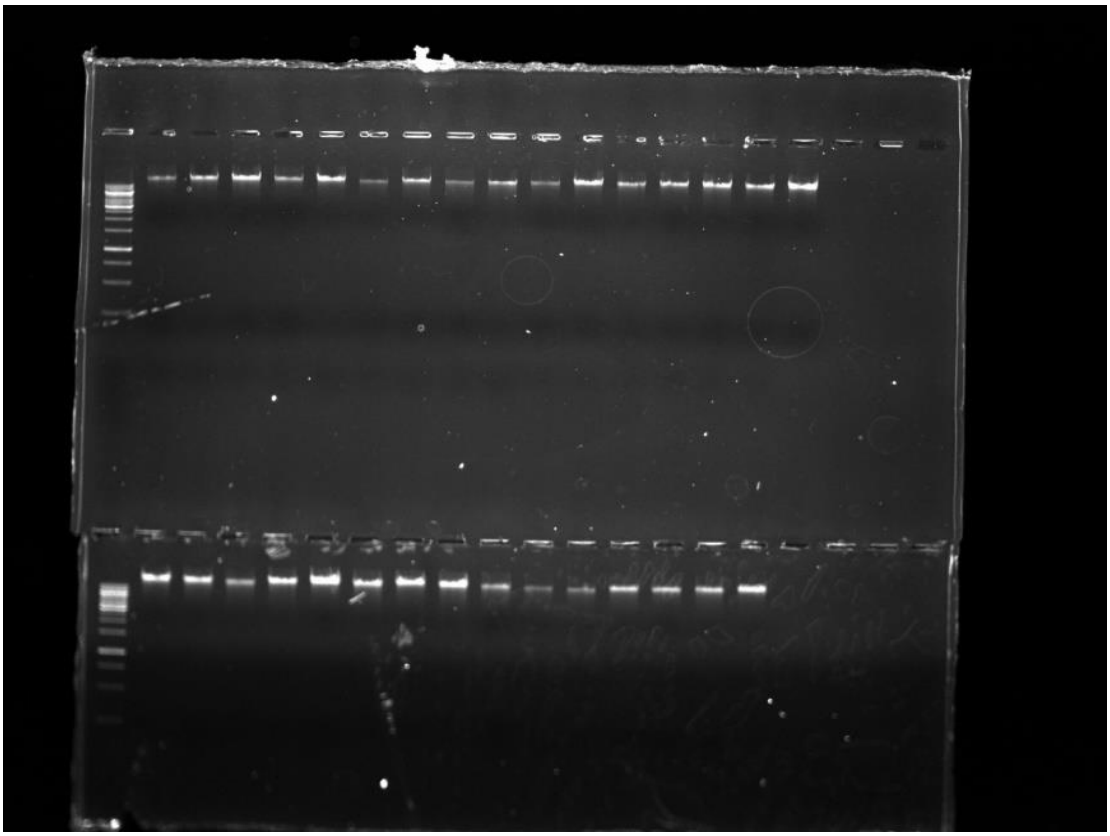
Çizelge 3.11 SNP için master mix reaksiyonu

RFLP	
ADIPOQ rs1501299	
10xbuffer scal	1
Bsml enzim	0.5
DDH2O	9
PCR ürünü	5
37°c'de 16 saat ve 65°c'de 20 dakika inkübasyon	

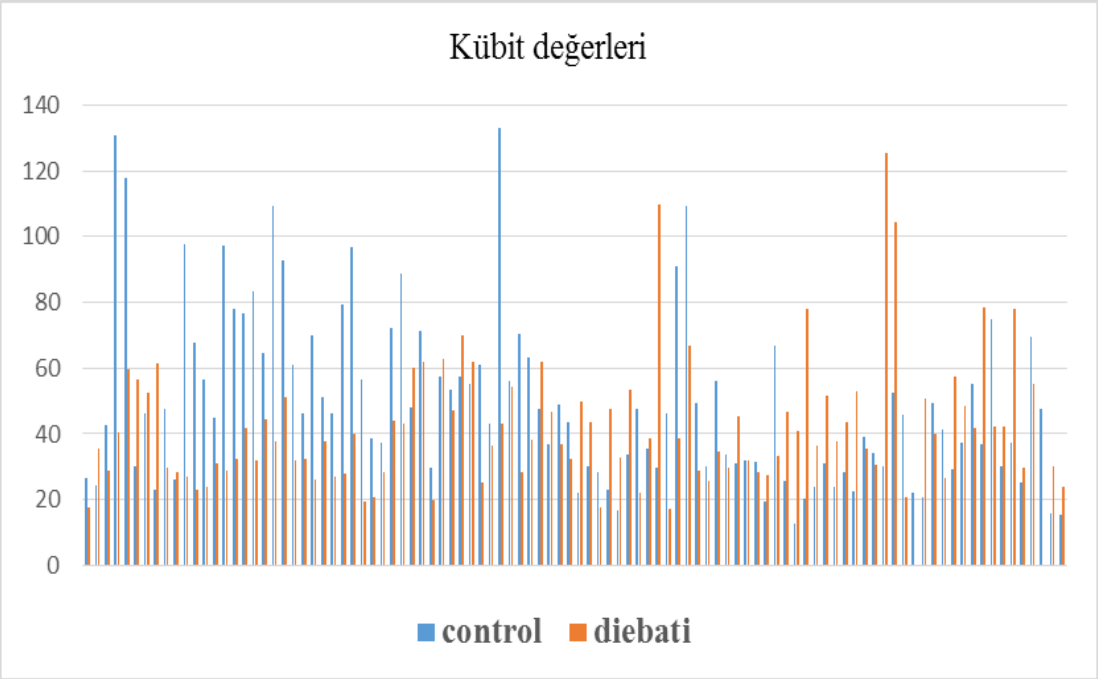
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu araştırmada, tip 2 diyabet hastaları ile kontrol numuneleri aarasındaki iki tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdık. ilk olarak tam kandan izole edilen DNA ve DNA'nın kalitesi ve miktarı Şekil 4.1 - Şekil 4.3'te gösterildiği gibi qubit florometre ve jel elektroforezi ile değerlendirildi. Şekil 3.4'te hem kontrol hem de diyabetik numuneler arasındaki cinsiyet dağılımları gösterilmiştir. Önemli farklılıklar yoktur.

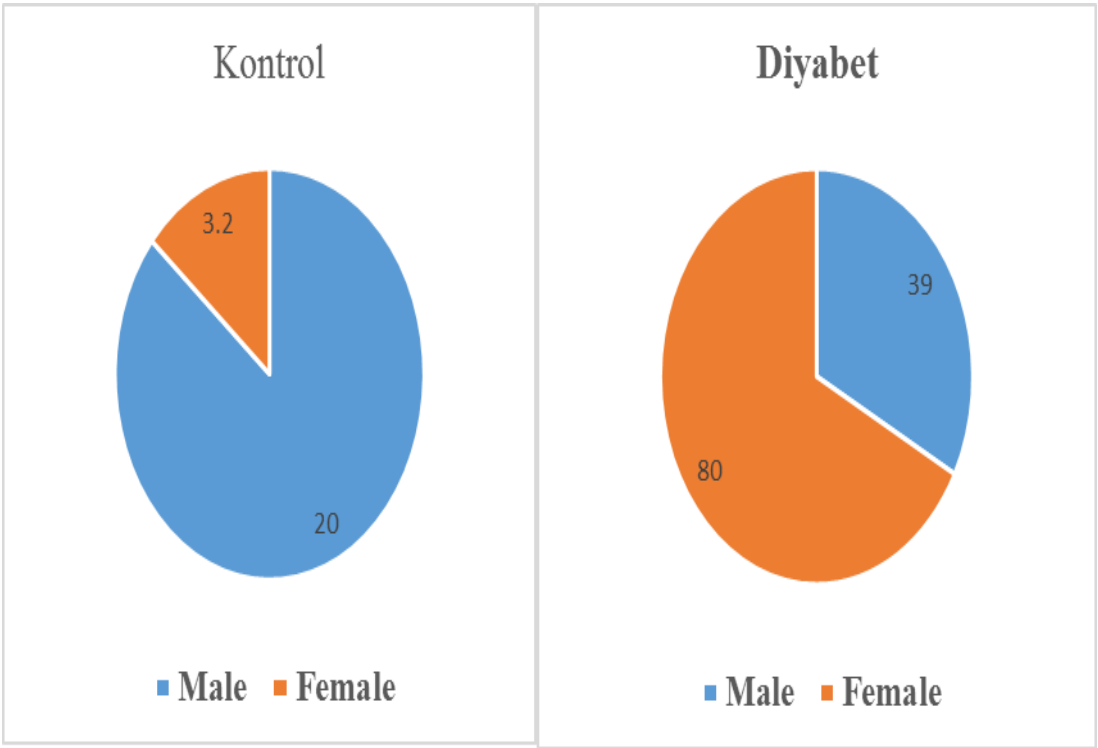
ilk sıra kontrol DNA ekstraktını gösterir ve ikinci sıra diyabetik DNA'dır. Hepsi 120v için %1 jelde, 1kb ladder ile 40 dakika çalışır.



Şekil 4.1 Örneklerin tam kandan DNA izolasyonu



Şekil 4.2 100 numune kontrolü ve 100 numune T2D için qubit ölçümü

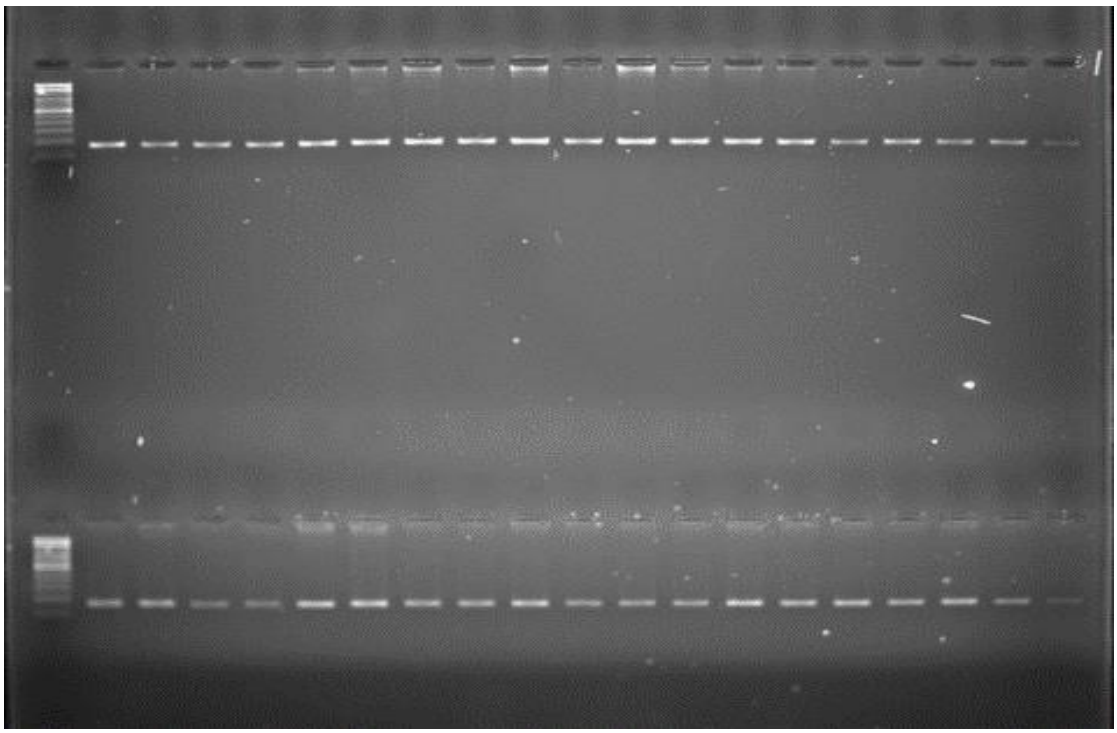


Şekil 4.3 Kontrol ve hastalar arasında cinsiyet dağılımı

4.1 *FTO* Geni (Yağ Kütlesi Ve Obezite Ile Ilişkili Gen)

Obezite tüm dünyada gitgide artıyor. Obezite, yiyecek, yaşam tarzı, genetik ve epigenetik değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli değişkenlerden kaynaklanır. YAĞ kütlesindeki ve obezite ile ilişkili (*FTO*) genlerdeki polimorfizmler, obezite ile önemli ölçüde bağlantılıdır. *FTO* tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), avrupa popülasyonlarında obezite ile ilişkilendirilmiştir; ancak, bu çin nüfusunda tartışıldı. Bu meta-analiz çalışmasının amacı, çin popülasyonunda *FTO* polimorfizmleri ile obezite riski arasındaki ilişkiye bakmaktı. Burada bu geni türk popülasyonunda inceliyoruz. Şekil 4.4'te pcr ürünlerinden bahsedilmiştir *FTO* 'nun obezite ile ilişkisi, hem çocukluk hem de yetişkin obezite popülasyonlarında (rs9939609, rs17817449, rs3751812, rs1421085 ve rs9930506, rs7202116) ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) varlığı ile kesin olarak doğrulanmıştır (Scuteri *et al.* 2007, Hinney *et al.* 2007, Frayling *et al.* 2007, Dina *et al.* 2007, Yang *et al.* 2012, Wojciechowski *et al.* 2012). Daha önceki birkaç çalışmada, sistematik analiz, normal popülasyonlara kıyasla polikistik over sendromu gruplarında *FTO* polimorfizmlerinin vücut kitle indeksi (BMI) üzerinde daha belirgin bir etkisi olduğunu göstermiştir (Speakman *et al.* 2008, Speakman 2010, Wardle *et al.* 2009, Cecil *et al.* 2008). *FTO*'nun obeziteyi etkilediği kesin mekanizma bilinmemektedir. Kemirgenler ve insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar, gıda alımını veya enerji harcamasını kontrol etme ve düzenlemede *FTO* değişkenlerinin çok önemli bir rol oynadığını öne sürmüştür. *FTO*, alımı etkileyen ve kontrol eden beyin dokusunun hipotalamus bölgesindeki en yüksek seviye olarak ifade edilir. Gıda, *FTO* olarak insan dokularında her yerde ifade edilir. Fiziksel lokalizasyona uygun olarak, risk alel taşıyıcıları *FTO* rs9939609, sırasıyla homozigot heterozigotlar ile karşılaştırıldığında gıda alımı ile ilgili alel taşıyıcılarında veya AA alel taşıyıcılarında değişiklik gösterir. Farklı genotip taşıyıcıları arasındaki besin alımındaki farklılık, hipo hipokalorili diyet ile A-alel taşıyıcılarının vücut ağırlığının tt taşıyıcılarından nispeten daha hafif olmasının neden gözlendiğini kısmen açıklayabilir (Vecchié *et al.* 2018). Obezite ve ilişkili genetik bozukluklar, tüm dünyada önemli ölçüde morbidite ve ölüme neden olur, çok büyük sağlık maliyetleri oluşturur, ciddi sağlık riskleri oluşturabilir (Kaftan and hussain 2015). Obezite, T2D için en önemli risk faktörüdür (Vecchié *et al.* 2018). Her ikisi de şu anda dünya çapında milyonlarca insana zarar veriyor (Misra *et al.* 2019, Ng

et al. 2017, Barlow *et al.* Mathur 2015). Bu hastalıkların her ikisi de genetik yatkınlık, bağırsak makrobiyotik bileşimi ve değiştirilebilir çevresel değişkenler (hareketsiz yaşam tarzı ve fiziksel aktivite eksikliği gibi) gibi obezite ve T2D gelişimine katkıda bulunan ortak risk faktörlerine sahiptir. Araştırmamızda türk popülasyonunda (pilot olarak elazığ bölgesi örnekleminde) 100 hasta ve 100 kontrolde T2D risk faktörleri ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini araştırdık.



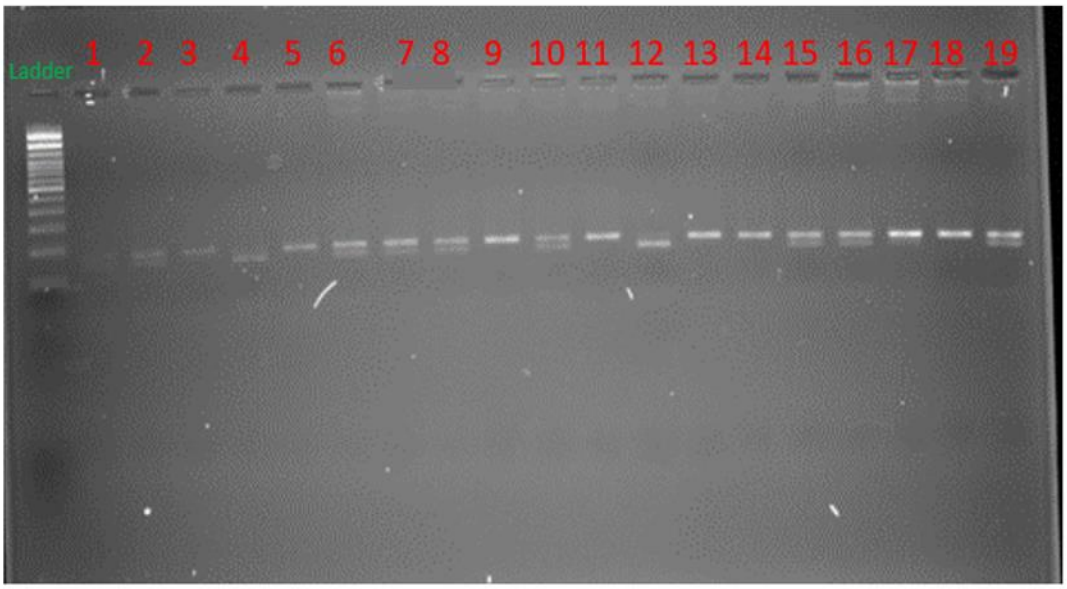
Şekil 4.4 %2 Jel, 120v, 100 bp ladder ile 25 dakika çalıştırılan ilk gen (*FTO* rs 99039609) için PCR amplifikasyonunu gösterir. gen bantları 182 bp ile temsil edilir

FTO varyantlarının, T2D dahil olmak üzere sadece obezite değil, diğer hastalıkların riskini artırdığı belgelenmiştir, önceki bir çalışma vücut kitle indeksinin artan T2DM riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. *FTO* SNP'leri, cinsiyete dayalı bir analizde vücut kitle indeksi ile önemli ölçüde ilişkiliydi (Kamura *et al.* 2016). Çalışma ayrıca rs1558902'nin insanlarda T2DM insidansı ile korele olduğunu ve SNP'ler ile T2DM arasındaki korelasyonların mevcut yaş ve bmı için ayarlama

yapıldıktan sonra önemli kaldığını buldu. ayrıca, birçok çalışma bel-kalça oranı ve bel çevresi için *FTO* varyantının ayarlanmasının T2DM riskini artırdığını bildirmiştir (hertel *et al.* 2011b). Azalmış mitokondriyal oksidatif kapasiteler, oksidatif stres ve lipid birikiminin, T2DM'li hastalarda *FTO* ekspresyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir. ayrıca, rs9939609 SNP, bölgedeki diğer genleri etkileyerek bmı'den bağımsız olarak T2DM riskini değiştirebilir (Scott *et al.* 2007). Birkaç çalışma ayrıca daha fazla kilo alımı ile T2D (O'neil *et al.* 2016) arasında bir bağlantı bulmuştur. önceki araştırmalar, *FTO* (rs9939609 ve rs17817449) gen polimorfizmleri ile T2D (Loos and Yeo 2014, Younus *et al.* 2017). Arasında bir bağlantı bulmuştur. bazı çalışmalar, *FTO* rs9939609 ile irak popülasyonunda tip 2 diyabet arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Nasser *et al.* 2019). Başka bir çalışmanın belirttiği gibi, *FTO* polimorfizmi rs9939609, çin popülasyonunda bir akciğer tüberkülozu riski ile ilişkilidir (Feng *et al.* 2014). Hint popülasyonu üzerinde yapılan başka bir çalışma, *FTO* geninin rs9939609'unun hint popülasyonunda diyabet oluşumu ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı sonucuna varmıştır, ancak bunun T2D gelişimindeki rolü tamamen göz ardı edilemez (Khan *et al.* 2020).

4.2 Obezitede RFLP ve *FTO* SNP'leri

FTO SNP rs8050136, enerji harcaması yerine enerji tüketimini kontrol ederek bir obezite risk faktörü ve ayrıca rs9939609 (Haupt *et al.* 2009) a allel olarak sınıflandırılır. Fazladan enerji için birincil tutan organ, obezite altında aşırı birikimi olan yağ dokusudur. Bu nedenle, çeşitli bmi popülasyonlarından adipeal dokuların *FTO* ekspresyonunun profilini çıkararak *FTO* 'nun etkisi için altta yatan yolları ortaya çıkarmak için değerli göstergeler olabilir. Subkutan dokulardaki *FTO* mrna seviyeleri ile bmi (tews, arasında, obez bireylerin yağ dokularındaki daha yüksek *FTO* mrna seviyeleri (Lappalainen *et al.* 2010, Grunnet *et al.* 2009). Ile güçlü bir ilişki bulundu. *FTO* 9939609 için RFLP, şekil 4.5'te belirtilmiştir.



Şekil 4.5 (*FTO* ors 9939609) SNP için kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP). Gösterir ve ürünler

100bp ladder ile 35 dakika boyunca 120v'de %2 jel üzerinde çalıştırıldı. (3, 5, 9, 11, 13, 14, 17, 18) TT =200bp, (4,12) AA=150bp, (1, 2, 6, 7, 8, 10, 15, 16, 19) AT=200bp ve 150bp. Kontrol grubu ile diyabetik grup arasında anlamlı bir fark yoktur. türk popülasyonu üzerinde yaptığımız araştırmamızın sonuçları, *FTO* geninin rs9939609'unun T2D oluşumu ile doğrudan bir ilişkisi olmadığını göstermektedir. ayrıca bu araştırmadaki bulgulara göre her bir genotipin oranlarının (A/A, T/A, T/T) (0,12, 0,44, 0,44) ,(p- değeri = 0,52, 0,31, 0,82) ve kontrol grubu için (0,11, 0,52, 0,37), sırasıyla. ancak araştırma 400-500 hastayı aşan daha fazla sayıda örneklem üzerinde yapılırsa sonuçlar değişebileceği kanısına varıldı. 100 kontrol ve 100 tip 2 diyabet hastası arasında *FTO* rs9939609 SNP için yaptığımız araştırma sonuçlarında (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2. Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4). *FTO* rs rs9939609A > T'nin alel frekansları da T2D vakası ve kontroller arasında önemli ölçüde farklı değildi (p-değeri =0.54). *FTO* rs rs9939609A > T, çalışmamızda T2D ile ilişkili değildir bu çalışmanın sonuçları, *FTO* rs rs9939609 SNP all'lerinin (A/A, T/A, T/T) T2D numuneleri ve kontrol numuneleri (Tümü p-) arasında önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir. Değerler > 0,05). Bu sonuçlar olmayan, hem baskın hem de çekinik modellerde gözlendi. *FTO* rs 9939609 A > T genotiplerinin kontrol grubundaki dağılımı, gözlenen

ve beklenen genotipler arasında önemli bir sapma (P-değeri = 0,29) kaydedilmediği için hardy-weinberg equilibrium. Her alelinda gerçekten hiçbir şey yok.

Çizelge 4.1 Yazılan örneklerin yüzdesi: 200/200 (100%)

SNP *FTO* rs 9939609 allele frequencies (n=200) (n=200)						
	Bütün konular		Durum = diyabetik		Durum = kontrol	
Allel	Count	Proportion	Count	Proportion	Count	Proportion
T	258	0,64	132	0,66	126	0,63
A	142	0,36	68	0,34	74	0,37

Çizelge 4.2 Yabani tip ve polimorfik genotip oranlarını

SNP1 *FTO* rs 9939609 genotype frequencies (n=200)						
	Dütün konular		Durum= diyabetik		Durum= kontro	
Genotip	No	Hazırlam	No	Hazırlam	No	Hazırlam
A/A	23	0,12	12	0,12	11	0,11
T/A	96	0,48	44	0,44	52	0,52
T/T	81	0,4	44	0, 44	37	0, 37

Çizelge 4.3 Hardy-weinberg dengesinin önemini gösterme

SNP *FTO* rs 9939609 exact test for Hardy-Weinberg equilibrium (n=200)						
	N11	N12	N22	n1	N2	P-değer
Bütün konular	81	96	23	258	142	0,54
Durum= diyabetik	44	44	12	132	68	0,83
Durum= kontrol	37	52	11	126	74	0,29

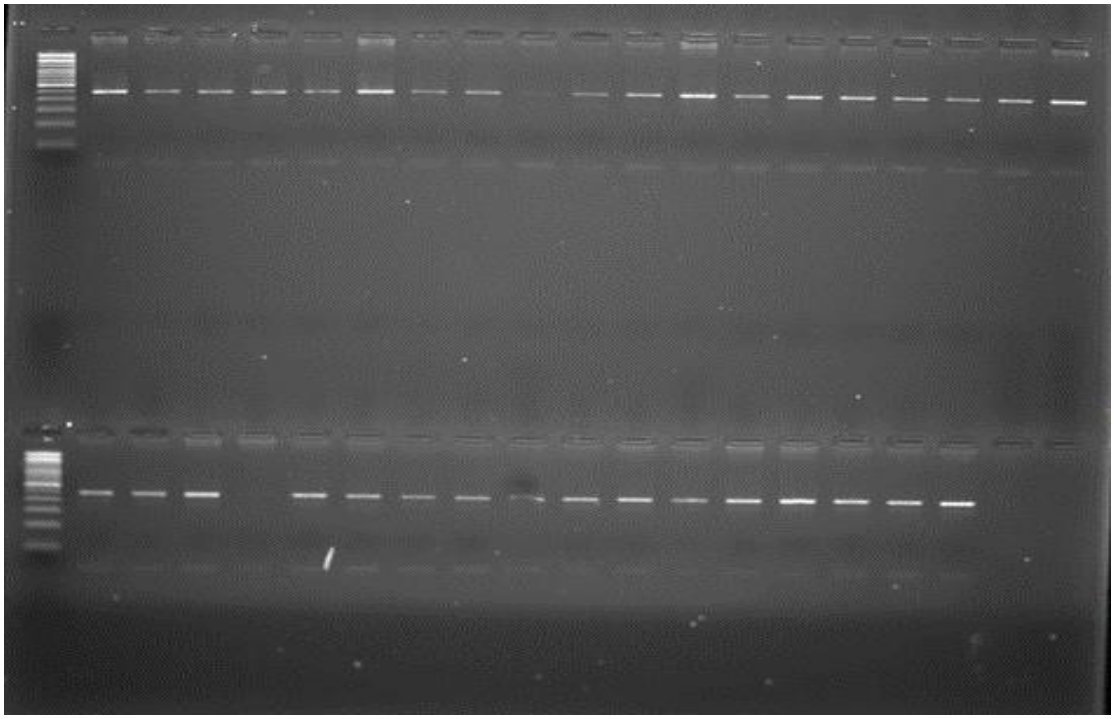
Çizelge 4.4 Genotip ve *FTO* rs 9939609 ilişkili ayrıntılı durumu gosterir

Modeli	Genotip	Durum= diyabetik	Durum= kontro	Or (95% ci)	P- değer	Aic	Bic
Codominant	T/T A/T A/A	44 (44%) 44 (44%) 12 (12%)	37 (37%) 52 (52%) 11 (11%)	1,00 1,41 (0,78-2,54) 1,09 (0,43-2,76)	0,52	281,9	291,8
Dominant	T/T A/T-A/A	44 (44%) 56 (56%)	37 (37%) 63 (63%)	1,00 1,34 (0,76-2,36)	0,31	280,2	286,8
Recessive	T/T-A/T A/A	88 (88%) 12 (12%)	89 (89%) 11 (11%)	1,00 0,91 (0,38-2,16)	0,82	281,2	287,8
Overdominant	T/T-A/A A/T	56 (56%) 44 (44%)	48 (48%) 52 (52%)	1,00 1,38 (0,79-2,41)	0,26	280	286,6
Log-additive				1,15 (0,75-1,75	0,52	280,8	287,4

4.3 *ADIPOQ* Geni

ADIPOQ geninde birkaç tek nükleotid polimorfizmi (SNP) keşfedilmiş ve bunların t1dm ve T2DM hastalarının riski ile korelasyonları çeşitli ülkelerde çeşitli vaka kontrol çalışmalarında incelenmiştir, ancak sonuçlar belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, Şekil 4.6 'da gösterilen bu geni ve pcr ürünlerini araştırdık. önceki on yıllardaki klinik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen net bulgular, anormal yağ dokusu fonksiyonunu T2D kırılganlığına açıkça bağlamaktadır (Yamauchi and kadowaki 2008).

Adiponektin, glukoz regülasyonu, insülin duyarlılığı ve lipid metabolizması için kritik bir düzenleyici proteindir (Tu *et al.* 2014). Insülin direncinin ve T2D'nin genetik temelinin doğada poligenik olduğu tahmin edilmektedir; ancak sorumlu genler henüz tanımlanmamıştır. sonuç olarak, çok sayıda çalışma, kromozom 3q27 ile bağlantılı olan adıpoq genini, T2Diçin bir duyarlılık lokusu ve insülin direnci sendromu için kantitatif bir özellik lokusu olarak önermiştir (Heid *et al.* 2010). Karmaşık hastalıklara yatkınlık genlerini bulmanın önemli yöntemlerinden biri ilişki araştırmasıdır. bağlantılı riske sahip birçok genetik varyasyon, diyabet gibi çeşitli karmaşık hastalıklar üzerine yapılan araştırmalarda doğrulanmıştır ve mütevazı bir etkiye katkıda bulunur (Li *et al.* 2015). Adipoz dokunun adiponektin gen düzenleyici metabolizmasındaki varyasyonlar da T2DM riski ile ilişkilendirilmiştir (Santorico and edwards 2014).

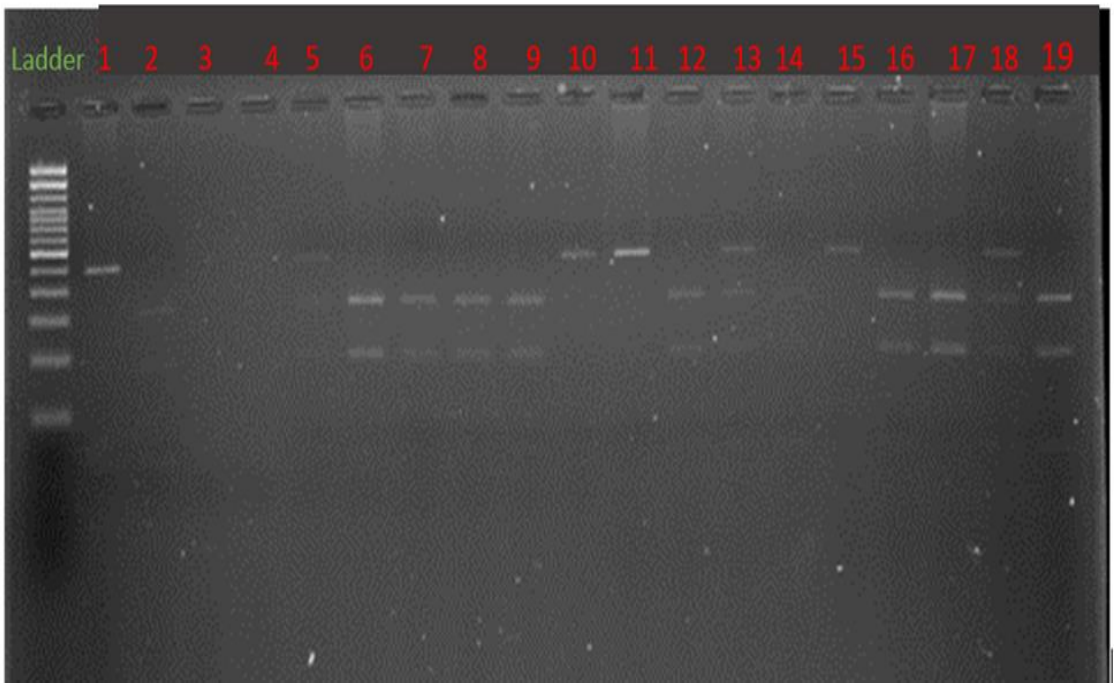


Şekil 4.6 100bp ladder ile 25 dakika boyunca %2 jel, 120v üzerinde çalışan ilk gen (*ADIPOQ* rs1501299) için pcr amplifikasyonunu gösterir. gen bantları 540 bp temsil edilmektedir

4.4 RFLP ve *ADIPOQ* rs1501299

ADIPOQ 1501299 geninden Şekil 4.7'de bahsedilmiştir. Kontrol grubu ile diyabetik grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Kuzey hindistan'da pencap bölgesinde yapılan bir araştırma, *ADIPOQ* SNP rs1501299 ile tip 2 diyabet insidansı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (bains and kaur 2020). Tayvan sakinleri üzerinde yapılan bir araştırma, *ADIPOQ* SNP rs1501299 ile tip 2 diyabet geliştirme riski arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (Tsai *et al.* 2014). Çin popülasyonu üzerinde yürütülen başka bir çalışmanın sonuçları da *ADIPOQ* SNP rs1501299 ile T2D enfeksiyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (Tu *et al.* 2014). Ürdün popülasyonu üzerinde yapılan bir başka çalışma da *ADIPOQ* SNP rs1501299 ile T2D geliştirme olasılığı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (Alfaqih *et al.* 2018). *ADIPOQ* SNP rs1501299 ile tip 2 diyabet arasında doğrudan bir ilişki olmadığını türk toplumu üzerinde yaptığımız araştırmamızda bulduk. Bu araştırmadaki bulgularımıza

göre, hasta grubu (G/G, G/T, T/T) için her bir genotipin oranlarının (0,54, 0,38, 0,08) (P- değer = 0,25, 0,14, 0,22) ve kontrol grubu için (0,42, 0,43, 0,14), ancak araştırma daha fazla sayıda örneklem üzerinde, 400 ila 500'den fazla örneklem üzerinde yapılırsa sonuçların değişebileceğine inanıyoruz.



Şekil 4.7 (*ADIPOQ* 1501299) SNP için kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve ürünleri gösterir, 100bp ladder ile 35 dakika boyunca 120v'de %2 jel üzerinde çalıştırılır. (2, 6, 7, 8, 9, 12, 16, 17, 19) GG =321+183bp, (5, 13, 18) GT=321+183+504bp, (1, 10, 11,15) TT=504bp

*ADIPOQ*rs1501299 SNP için yaptığımız araştırma sonuçlarında 75 kontrol ve 75 tip 2 diyabet hastası arasında Çizelge 4.5., Çizelge 4.6. ve şeker hastaları, Çizelge 4.5., Çizelge 4. 6. ve Çizelge 4.7 Çizelge 4.8'de ılk SNP2 analiz verilerinde görüldüğü gibi. *ADIPOQ* SNP rs1501299G >T'nin alel frekansları da T2D vakası ve kontroller arasında önemli ölçüde farklı değildi (P-değeri = 0,45). *ADIPOQ* SNP rs1501299 G>T, çalışmamızda T2D ıle ılişkili değildir. Bu çalışmanın sonuçları, *ADIPOQ* SNP rs1501299 all'lerinin (G/G, G/T, T/T) T2D numuneleri ve kontrol numuneleri arasında önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir (tüm p -değerleri > 0,05). Hem baskın hem

de resesif modeller. *ADIPOQ* SNP rs1501299 G>T genotiplerinin kontrol grubundaki dağılımı, gözlenen ve beklenen genotipler arasında önemli bir sapma (P-değeri =0,62) kaydedilmediği ıçin hardy-weinberg dengesindedir. her alelin oranlarında önemli farklılıklar yoktur.

Çizelge 4.5 Yazılan örneklerin yüzdesi: 150/200 (75%) (*ADIPOQ* rs1501299 allele frequencies (n=150)

	Bütün konular		Durum= diyabetik		Durum= kontrol	
Allel	No	Hazırlama	No	Hazırlama	No	Hazırlama
G	205	0,68	108	0,73	97	0,64
T	95	0,32	40	0,27	55	0,36

Çizelge 4.6 Her genotipin oranı (*ADIPOQ* rs1501299 genotype frequencies)

	Bütün konular		Durum = diyabetik		Durum = kontrol	
Genotip	No	Hazırlama	No	Hazırlama	No	Hazırlama
G/G	72	0,48	40	0,54	32	0,42
G/T	61	0,41	28	0,38	33	0,43
T/T	17	0,11	6	0,08	11	0,14
NA	50	---	26	---	24	---

Çizelge 4.7 Hardy-weinberg equilibrium önemini gösterme (n=150) (exact test for hardy-weinberg equilibrium)

	N11	N12	N22	N1	N2	P- değer
Bütün konular	72	61	17	205	95	0,45
Durum= diyabetik	40	28	6	108	40	0,77
Durum = kontrol	32	33	11	97	55	0,62

Çizelge 4.8 Genotip açıklamalarını ve adıpoqrs1501299 durumla ilişkili ayrıntılarını gösterir. (*ADIPOQ* rs1501299 association with response status (n=150, crude analysis)

Modeli	Genotype	Durum= diyabetik	Durum = Kontrol	Or (95% ci)	P- değer	Aic	Bic
Codominant	G/G G/T T/T	40 (54%) 28 (37,8%) 6 (8,1%))	32 (42,1%) 33 (43,4%) 11 (14,5%)	1,00 1.47 (0,74-2,92) 2.29 (0,76-6,87)	0,25	211,2	220,2
Dominant	G/G G/T-T/T	40 (54%) 34 (46%)	32 (42,1%) 44 (57,9%)	1,00 1,62 (0,85-3,08)	0,14	209,8	215,8
Recessive	G/G-G/T T/T	68 (91,9%) 6 (8,1%)	65 (85,5%) 11 (14,5%)	1,00 1,92 (0,67-5,49)	0,22	210,4	216,4
Overdominant	G/G-T/T G/T	46 (62,2%) 28 (37,8%)	43 (56,6%) 33 (43,4%)	1,00 1,26 (0,66-2,42)	0,49	211,4	217,5
Log-additive				1,50 (0,93-2,43)	0,096	209,2	215,2

5. SONUÇ

Sonuç olarak, ile 200 örnek *FTO*rs9939609 ve 150 *ADIPOQ*rs1501299 arasında yaptığımız araştırma sonuçları, türk popülasyonunda T2D diyabetik ve bu iki SNP arasında anlamlı bir farklılık ve korelasyon göstermediği bulunmuştur.

5.1 Öneri

Gelecekteki çalışmalar için önerimiz örneklem sayısını arttırarak elde edilecek sonuçların istatiktiksel olarak daha güvenilir olmasını sağlamaktır.

KAYNAKLAR

Abdelrahman, A. M., Al Suleimani, Y., Shalaby, A., Ashique, M., Manoj, P., Nemmar, A. ve Ali, B. H. 2019. Effect of Canagliflozin, A Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, On Cisplatin-Induced Nephrotoxicity In Mice. Naunyn-Schmiedeberg's Archives Of Pharmacology, 392, 45-53.

Abuissa, H., Bell, D. S. ve O'keefe Jr, J. H. 2005. Strategies To Prevent Type 2 Diabetes. Current Medical Research And Opinion, 21, 1107-1114.

Admiraal, W. M., Holleman, F., Snijder, M. B., Peters, R. J., Brewster, L. M., Hoekstra, J. B.ve Van Valkengoed, I. G. 2014. Ethnic Disparities In The Association Of Impaired Fasting Glucose With The 10-Year Cumulative Incidence Of Type 2 Diabetes. Diabetes Research And Clinical Practice, 103, 127-132.

Aghamohammadzadeh, R., Greenstein, A. S., Yadav, R., Jeziorska, M., Hama, S., Soltani, F. ve Heagerty, A. M. 2013. Effects Of Bariatric Surgery On Human Small Artery Function: Evidence For Reduction In Perivascular Adipocyte Inflammation, And The Restoration Of Normal Anticontractile Activity Despite Persistent Obesity. Journal Of The American College Of Cardiology, 62, 128-135.

Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A. ve Khan, M. Z. 2014. Mechanism Linking Diabetes Mellitus And Obesity. Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy, 7, 587.

Alfaqih, M. A., Al-Mughales, F., Al-Shboul, O., Al Qudah, M., Khader, Y. S. ve Al-Jarrah, M. 2018. Association Of Adiponectin And Rs1501299 Of The *ADIPOQ* Gene With Prediabetes In Jordan. Biomolecules, 8, 117.

Alkhateeb, A., Al-Azzam, S., Zyadine, R. ve Abuarqoub, D. 2013. Genetic Association Of Adiponectin With Type 2 Diabetes In Jordanian Arab Population. Gene, 512, 61-63.

Alva, M. L., Hoerger, T. J., Zhang, P. ve Gregg, E. W. 2017. Identifying Risk For Type 2 Diabetes In Different Age Cohorts: Does One Size Fit All. Bmj Open

Diabetes Research And Care, 5, E000447.

Antoniades, C., Antonopoulos, A. S., Tousoulis, D. ve Stefanadis, C. 2009. Adiponectin: From Obesity To Cardiovascular Disease. Obesity Reviews, 10, 269-279.

Antonopoulos, A. S., Margaritis, M., Coutinho, P., Shirodaria, C., Psarros, C., Herdman, L. ve Antoniades, C. 2015. Adiponectin As A Link Between Type 2 Diabetes And Vascular Nadph Oxidase Activity In The Human Arterial Wall: The Regulatory Role Of Perivascular Adipose Tissue. Diabetes, 64, 2207-2219.

Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. ve Michels, A. W. 2014. Type 1 Diabetes. The Lancet, 383, 69-82.

Baig, A. A., Benitez, A., Quinn, M. T. ve Burnet, D. L. 2015. Family Interventions To Improve Diabetes Outcomes For Adults. Annals Of The New York Academy Of Sciences, 1353, 89.

Bains, V. ve Kaur, H. 2020. Association Study Of The Single-Nucleotide Polymorphisms− 3971g/A And+ 276g/T In The Adiponectin Gene With Type 2 Diabetes In A North Indian Punjabi Population. Annals Of Human Genetics, 84, 235-248.

Bakker, P. I., Graham, R. R., Altshuler, D., Henderson, B. E. ve Haiman, C. A. 2006. Transferability Of Tag SNPs To Capture Common Genetic Variation In DNA Repair Genes Across Multiple Populations. In Biocomputing, 478-486.

Bansal, V., Gassenhuber, J., Phillips, T., Oliveira, G., Harbaugh, R., Villarasa, N. ve Boehm, B. O. 2017. Spectrum Of Mutations In Monogenic Diabetes Genes Identified From High-Throughput DNA Sequencing Of 6888 Individuals. Bmc Medicine, 15, 1-14.

Barlow, G. M., Yu, A. ve Mathur, R. 2015. Role Of The Gut Microbiome In Obesity And Diabetes Mellitus. Nutrition In Clinical Practice, 30, 787-797.

Beer, N. L. ve Mccarthy, M. I. 2014. Genome-Wide Association Studies In Type 2 Diabetes. In Genetics In Diabetes, 23, 1-13.

Beltcheva, O., Boyadzhieva, M., Angelova, O., Mitev, V., Kaneva, R. ve Atanasova, I.

2014. The Rs266729 Single-Nucleotide Polymorphism In The Adiponectin Gene Shows Association With Gestational Diabetes. Archives Of Gynecology And Obstetrics, 289, 743-748.

Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M. ve Scherer, P. E. 2001. The Adipocyte-Secreted Protein Acrp30 Enhances Hepatic İnsülin Action. Nature Medicine, 7, 947-953.

Bezaire, V., Mairal, A., Ribet, C., Lefort, C., Girousse, A., Jocken, J. ve Langin, D. 2009. Contribution Of Adipose Triglyceride Lipase And Hormone-Sensitive Lipase To Lipolysis In Hmads Adipocytes. Journal Of Biological Chemistry, 284, 18282-18291.

Bloomgarden, Z. T. 2004. Type 2 Diabetes In The Young: The Evolving Epidemic. Diabetes Care, 27, 998-1010.

Boada, C. C. ve Martinez-Moreno, J. M. 2013. Pathophysiology Of Diabetes Mellitus Type 2: Beyond The Duo "İnsülin Resistance-Secretion Deficit". Nutricion Hospitalaria, 28, 78-87.

Boissel, S., Reish, O., Proulx, K., Kawagoe-Takaki, H., Sedgwick, B., Yeo, G. S. ve Colleaux, L. 2009. Loss-Of-Function Mutation In The Dioxygenase-Encoding *FTO* Gene Causes Severe Growth Retardation And Multiple Malformations. The American Journal Of Human Genetics, 85, 106-111.

Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A. ve Lyons, E. 2007. Association Scan Of 14,500 Nonsynonymous SNPs In Four Diseases Identifies Autoimmunity Variants. Nature Genetics, 39, 1329-1337.

Bush, W. S. ve Moore, J. H. 2012. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. Plos Computational Biology, 8, E1002822.

Cantley, J. ve Ashcroft, F. M. 2015. Q&A: İnsülin Secretion And Type 2 Diabetes: Why Do B-Cells Fail. Bmc Biology, 13, 1-7.

Carr, D. B. ve Gabbe, S. 1998. Gestational Diabetes: Detection, Management, And Implications. Clinical Diabetes, 16, 4-12.

Carracher, A. M., Marathe, P. H. ve Close, K. L. 2018. International Diabetes Federation 2017.

Carroll, H. A., Betts, J. A. ve Johnson, L. 2016. An Investigation Into The Relationship

Between Plain Water Intake And Glycated Hb (Hba1c): A Sex-Stratified, Cross-Sectional Analysis Of The Uk National Diet And Nutrition Survey (2008–2012). British Journal Of Nutrition, 116, 1770-1780.

Cases, S., Smith, S. J., Zheng, Y. W., Myers, H. M., Lear, S. R., Sande, E. ve Farese, R. V. 1998. Identification Of A Gene Encoding An Acyl Coa: Diacylglycerol Acyltransferase, A Key Enzyme In Triacylglycerol Synthesis. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, 95, 13018-13023.

Cauchi, S., El Achhab, Y., Choquet, H., Dina, C., Krempler, F., Weitgasser, R. ve Froguel, P. 2007. Tcf7l2 Is Reproducibly Associated With Type 2 Diabetes In Various Ethnic Groups: A Global Meta-Analysis. Journal Of Molecular Medicine, 85, 777-782.

Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M. ve Palmer, C. N. 2008. An Obesity-Associated *FTO* Gene Variant And Increased Energy Intake In Children. New England Journal Of Medicine, 359, 2558-2566.

Chakraborti, C. K. 2015. Role Of Adiponectin And Some Other Factors Linking Type 2 Diabetes Mellitus And Obesity. World Journal Of Diabetes, 6, 1296.

Chen, C., Cohrs, C. M., Stertmann, J., Bozsak, R. ve Speier, S. 2017. Human Beta Cell Mass And Function In Diabetes: Recent Advances In Knowledge And Technologies To Understand Disease Pathogenesis. Molecular Metabolism, 6, 943-957.

Chen, G., Zhang, Z., Adebamowo, S. N., Liu, G., Adeyemo, A., Zhou, Y. ve Rotimi, C. N. 2017. Common And Rare Exonic Muc5b Variants Associated With Type 2 Diabetes In Han Chinese. Plos One, 12, E0173784.

Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M. ve Peters, A. L. 2014. Type 1 Diabetes Through The Life Span: A Position Statement Of The American Diabetes Association. Diabetes Care, 37, 2034-2054.

Cho, N., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y. D., Da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W. ve Malanda, B. 2018. Idf Diabetes Atlas: Global Estimates Of Diabetes Prevalence For 2017 And Projections For 2045. Diabetes Research And Clinical Practice, 138, 271-281.

Church, C., Lee, S., Bagg, E. A., Mctaggart, J. S., Deacon, R., Gerken, T. ve Cox, R. D. 2009. A Mouse Model For The Metabolic Effects Of The Human Fat Mass

And Obesity Associated *FTO* Gene. Plos Genetics, 5, E1000599.

Church, C., Moir, L., Mcmurray, F., Girard, C., Banks, G. T., Teboul, L. ve Cox, R. D. 2010. Overexpression Of *FTO* Leads To Increased Food Intake And Results In Obesity. Nature Genetics, 42, 1086-1092.

Colclough, K., Saint-Martin, C., Timsit, J., Ellard, S. ve Bellanné-Chantelot, C. 2014. Clinical Utility Gene Card For: Maturity-Onset Diabetes Of The Young. European Journal Of Human Genetics, 22, 1153-1153.

Consortium, 1000 Genomes Project. 2010. A Map Of Human Genome Variation From Population-Scale Sequencing. Nature, 467, 1061.

International Hapmap Consortium. 2005. A Haplotype Map Of The Human Genome. Nature, 437, 1299.

International Hapmap Consortium. 2007. A Second Generation Human Haplotype Map Of Over 3.1 Million SNPs. Nature, 449, 851.

International Hapmap 3 Consortium. 2010. Integrating Common And Rare Genetic Variation In Diverse Human Populations. Nature, 467, 52.

Cornelis, M. C., Qi, L., Zhang, C., Kraft, P., Manson, J., Cai, T. ve Hu, F. B. 2009. Joint Effects Of Common Genetic Variants On The Risk For Type 2 Diabetes In Us Men And Women Of European Ancestry. Annals Of Internal Medicine, 150, 541-550.

Coustan, D. R. 2013. Gestational Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry, 59, 1310-1321.

Cox, A. J., Lambird, J. E., Sandy An, S., Register, T. C., Langefeld, C. D., Carr, J. J. ve Bowden, D. W. 2013. Variants In Adiponectin Signaling Pathway Genes Show Little Association With Subclinical Cvd In The Diabetes Heart Study. Obesity, 21, E456-E462.

Dahlström, E. ve Sandholm, N. 2017. Progress In Defining The Genetic Basis Of Diabetic Complications. Current Diabetes Reports, 17, 1-13.

Dai, H. J., Wu, J. C. Y., Tsai, R. T. H., Pan, W. H. ve Hsu, W. L. 2013. T-Hod: A Literature-Based Candidate Gene Database For Hypertension, Obesity And Diabetes. Database, 2013.

Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J. ve Global Burden Of Metabolic Risk Factors Of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose. 2011. National, Regional, And Global Trends In

Fasting Plasma Glucose And Diabetes Prevalence Since 1980: Systematic Analysis Of Health Examination Surveys And Epidemiological Studies With 370 Country-Years And 2· 7 Million Participants. The Lancet, 378, 31-40.

Diamond, J. 2003. The Double Puzzle Of Diabetes. Nature, 423, 599-602.

Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P. ve Froguel, P. 2007. Variation In *FTO* Contributes To Childhood Obesity And Severe Adult Obesity. Nature Genetics, 39, 724-726.

Ding, M., Chavarro, J., Olsen, S., Lin, Y., Ley, S. H., Bao, W. ve Zhang, C. 2018. Genetic Variants Of Gestational Diabetes Mellitus. A Study Of 112 SNPs Among 8722 Women In Two Independent Populations. Diabetologia, 61, 1758-1768.

Dusatkova, P., Fang, M., Pruhova, S., Gjesing, A. P., Cinek, O., Hansen, T. ve Lebl, J. 2014. Lessons From Whole-Exome Sequencing In Modyx Families. Diabetes Research And Clinical Practice, 104, E72-E74.

Feldman, A. M., Mann, D. L., She, L., Bristow, M. R., Maisel, A. S., Mcnamara, D. M. ve Lee, K. L. 2013. Prognostic Significance Of Biomarkers In Predicting Outcome In Patients With Coronary Artery Disease And Left Ventricular Dysfunction: Results Of The Biomarker Substudy Of The Surgical Treatment For Ischemic Heart Failure Trials. Circulation: Heart Failure, 6, 461-472.

Feng, Y., Wang, F., Pan, H., Qiu, S., Lü, J., Wu, L. ve Lu, C. 2014. Obesity-Associated Gene *FTO* Rs9939609 Polymorphism In Relation To The Risk Of Tuberculosis. Bmc Infectious Diseases, 14, 1-9.

Firdous, P., Nissar, K., Ali, S., Ganai, B. A., Shabir, U., Hassan, T. ve Masoodi, S. R. 2018. Genetic Testing Of Maturity-Onset Diabetes Of The Young Current Status And Future Perspectives. Frontiers In Endocrinology, 9, 253.

Fischer, J., Koch, L., Emmerling, C., Vierkotten, J., Peters, T., Brüning, J. C. ve Rüther, U. 2009. Inactivation Of The *FTO* Gene Protects From Obesity. Nature, 458, 894-898.

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M. ve Mccarthy, M. I. 2007. A Common Variant In The *FTO* Gene Is Associated With Body Mass Index And Predisposes To Childhood And Adult Obesity. Science, 316, 889-894.

Fruebis, J., Tsao, T. S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M. R. S., Yen, F. T. ve Lodish, H. F. 2001. Proteolytic Cleavage Product Of 30-Kda Adipocyte Complement-Related Protein Increases Fatty Acid Oxidation In Muscle And Causes Weight Loss In Mice. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, 98, 2005-2010.

Gao, H., Fall, T., Van Dam, R. M., Flyvbjerg, A., Zethelius, B., Ingelsson, E. ve Hägg, S. 2013. Evidence Of A Causal Relationship Between Adiponectin Levels And İnsülin Sensitivity: A Mendelian Randomization Study. Diabetes, 62, 1338-1344.

Gao, R., Liu, Y., Gjesing, A. P., Hollensted, M., Wan, X., He, S. ve Hansen, T. 2014. Evaluation Of A Target Region Capture Sequencing Platform Using Monogenic Diabetes As A Study-Model. Bmc Genetics, 15, 1-9.

Gao, X., Shin, Y. H., Li, M., Wang, F., Tong, Q. ve Zhang, P. 2010. The Fat Mass And Obesity Associated Gene *FTO* Functions In The Brain To Regulate Postnatal Growth In Mice. Plos One, 5, E14005.

Gjesing, A. P., Rui, G., Lauenborg, J., Have, C. T., Hollensted, M., Andersson, E. ve Hansen, T. 2017. High Prevalence Of Diabetes-Predisposing Variants In Mody Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus. Journal Of The Endocrine Society, 1, 681-690.

Grant, S. F., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J. ve Stefansson, K. 2006. Variant Of Transcription Factor 7-Like 2 (Tcf7l2) Gene Confers Risk Of Type 2 Diabetes. Nature Genetics, 38, 320-323.

Greeley, S. A. W., Naylor, R. N., Philipson, L. H. ve Bell, G. I. 2011. Neonatal Diabetes: An Expanding List Of Genes Allows For Improved Diagnosis And Treatment. Current Diabetes Reports, 11, 519.

Groop, L., Forsblom, C., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Karanko, S., Nissén, M. ve Taskinen, M. R. 1996. Metabolic Consequences Of A Family History Of Niddm (The Botnia Study): Evidence For Sex-Specific Parental Effects. Diabetes, 45, 1585-1593.

Grunnet, L. G., Nilsson, E., Ling, C., Hansen, T., Pedersen, O., Groop, L. ve Poulsen, P. 2009. Regulation And Function Of *FTO* Mrna Expression In Human Skeletal Muscle And Subcutaneous Adipose Tissue. Diabetes, 58, 2402-2408.

Hajer, G. R., Van Haeften, T. W. ve Visseren, F. L. 2008. Adipose Tissue Dysfunction In Obesity, Diabetes, And Vascular Diseases. European Heart Journal, 29, 2959-2971.

Harjutsalo, V., Sund, R., Knip, M. ve Groop, P. H. 2013. Incidence Of Type 1 Diabetes In Finland. Jama, 310, 427-428.

Hattersley, A. T., Turner, R. C., Patel, P., O'rahilly, S., Wainscoat, J. S., Permutt, M. A. ve Watkins, P. 1992. Linkage Of Type 2 Diabetes To The Glucokinase Gene. The Lancet, 339, 1307-1310.

Haupt, A., Thamer, C., Staiger, H., Tschritter, O., Kirchhoff, K., Machicao, F. ve Fritsche, A. 2009. Variation In The *FTO* Gene Influences Food Intake But Not Energy Expenditure. Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes, 117, 194-197.

Heid, I. M., Henneman, P., Hicks, A., Coassin, S., Winkler, T., Aulchenko, Y. S. ve Van Duijn, C. M. 2010. Clear Detection Of *ADIPOQ* Locus As The Major Gene For Plasma Adiponectin: Results Of Genome-Wide Association Analyses Including 4659 European Individuals. Atherosclerosis, 208, 412-420.

Herder, C., Kowall, B., Tabak, A. G. ve Rathmann, W. 2014. The Potential Of Novel Biomarkers To Improve Risk Prediction Of Type 2 Diabetes. Diabetologia, 57, 16-29.

Herrera, B. M., Keildson, S. ve Lindgren, C. M. 2011. Genetics And Epigenetics Of Obesity. Maturitas, 69, 41-49.

Hertel, J. K., Johansson, S., Sonestedt, E., Jonsson, A., Lie, R. T., Platou, C. G. ve Njølstad, P. R. 2011. *FTO*, Type 2 Diabetes, And Weight Gain Throughout Adult Life: A Meta-Analysis Of 41,504 Subjects From The Scandinavian Hunt, Mdc, And Mpp Studies. Diabetes, 60, 1637-1644.

Hertel, J. K., Johansson, S., Sonestedt, E., Jonsson, A., Lie, R. T., Platou, C. G. ve Njølstad, P. R. 2011. *FTO*, Type 2 Diabetes, And Weight Gain Throughout Adult Life: A Meta-Analysis Of 41,504 Subjects From The Scandinavian Hunt, Mdc, And Mpp Studies. Diabetes, 60, 1637-1644.

Hertzel, A. V., Thompson, B. R., Wiczer, B. M. ve Bernlohr, D. A. 2008. Lipid Metabolism In Adipose Tissue. In Biochemistry Of Lipids, Lipoproteins And Membranes, Elsevier, 277-304.

Hinney, A., Nguyen, T. T., Scherag, A., Friedel, S., Brönner, G., Müller, T. D. ve Hebebrand, J. 2007. Genome Wide Association (Gwa) Study For Early Onset Extreme Obesity Supports The Role Of Fat Mass And Obesity Associated Gene (FTO) Variants. Plos One, 2, E1361.

Van Hoek, M., Dehghan, A., Witteman, J. C., Van Duijn, C. M., Uitterlinden, A. G., Oostra, B. A. ve Janssens, A. C. J. 2008. Predicting Type 2 Diabetes Based On Polymorphisms From Genome-Wide Association Studies: A Population-Based Study. Diabetes, 57, 3122-3128.

Horikawa, Y., Oda, N., Cox, N. J., Li, X., Orho-Melander, M., Hara, M. ve Bell, G. I. 2000. Genetic Variation In The Gene Encoding Calpain-10 Is Associated With Type 2 Diabetes Mellitus. Nature Genetics, 26, 163-175.

Hug, C. ve Lodish, H. F. 2005. The Role Of The Adipocyte Hormone Adiponectin In Cardiovascular Disease. Current Opinion In Pharmacology, 5, 129-134.

Jiwani, A., Marseille, E., Lohse, N., Damm, P., Hod, M. ve Kahn, J. G. 2012. Gestational Diabetes Mellitus: Results From A Survey Of Country Prevalence And Practices. The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 25, 600-610.

Johansson, B. B., Irgens, H. U., Molnes, J., Sztromwasser, P., Aukrust, I., Juliusson, P. B. ve Njølstad, P. R. 2017. Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Mody In Up To 6.5% Of Antibody-Negative Diabetes Cases Listed In The Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetologia, 60, 625-635.

Jones, A. G. ve Hattersley, A. T. 2013. The Clinical Utility Of C-Peptide Measurement In The Care Of Patients With Diabetes. Diabetic Medicine, 30, 803-817.

K Papazafiropoulou, A., Papanas, N., Melidonis, A. ve Maltezos, E. 2017. Family History Of Type 2 Diabetes: Does Having A Diabetic Parent Increase The Risk. Current Diabetes Reviews, 13, 19-25.

Kaftan, A. N. ve Hussain, M. K. 2015. Association Of Adiponectin Gene Polymorphism Rs266729 With Type Two Diabetes Mellitus In Iraqi Population. A Pilot Study. Gene, 570, 95-99.

Kahn, S. E. 2003. The Relative Contributions Of İnsülin Resistance And Beta-Cell Dysfunction To The Pathophysiology Of Type 2 Diabetes. Diabetologia, 46, 3-19.

Kamura, Y., Iwata, M., Maeda, S., Shinmura, S., Koshimizu, Y., Honoki, H. ve Tobe, K. 2016. *FTO* Gene Polymorphism Is Associated With Type 2 Diabetes Through Its Effect On Increasing The Maximum Bmi In Japanese Men. Plos One, 11, E0165523.

Karlsson, M., Contreras, J. A., Hellman, U., Tornqvist, H. ve Holm, C. 1997. CDNA Cloning, Tissue Distribution, And Identification Of The Catalytic Triad Of Monoglyceride Lipase: Evolutionary Relationship To Esterases, Lysophospholipases, And Haloperoxidases. Journal Of Biological Chemistry, 272, 27218-27223.

Karra, E., O'daly, O. G., Choudhury, A. I., Yousseif, A., Millership, S., Neary, M. T. ve Batterham, R. L. 2013. A Link Between *FTO*, Ghrelin, And Impaired Brain Food-Cue Responsivity. The Journal Of Clinical Investigation, 123, 3539-3551.

Kawasaki, E. 2012. Znt8 And Type 1 Diabetes. Endocrine Journal, 59, 531-537.

Khan, S., Verma, A. K., Khan, V., Bhatt, D., Rafat, S., Alsahli, M. A. ve Dev, K. 2020. Role Of FTO And Mc4r Polymorphisms In Escalating Obesity And Their Indirect Association With Risk Of T2D In Indian Population. Diabetes Therapy, 11, 2145-2157.

Kim, S. H., Ma, X., Weremowicz, S., Ercolino, T., Powers, C., Mlynarski, W. ve Doria, A. 2004. Identification Of A Locus For Maturity-Onset Diabetes Of The Young On Chromosome 8p23. Diabetes, 53, 1375-1384.

Koenig, W., Khuseyinova, N., Baumert, J., Meisinger, C. ve Löwel, H. 2006. Serum Concentrations Of Adiponectin And Risk Of Type 2 Diabetes Mellitus And Coronary Heart Disease In Apparently Healthy Middle-Aged Men: Results From The 18-Year Follow-Up Of A Large Cohort From Southern Germany. Journal Of The American College Of Cardiology, 48, 1369-1377.

Kong, X., Xing, X., Zhang, X., Hong, J. ve Yang, W. 2020. Early-Onset Type 2 Diabetes Is Associated With Genetic Variants Of B-Cell Function In The Chinese Han Population. Diabetes/Metabolism Research And Reviews, 36,

E3214.

Kusminski, C. M. ve Scherer, P. E. 2012. Mitochondrial Dysfunction In White Adipose Tissue. Trends In Endocrinology & Metabolism, 23, 435-443.

Kwon, J. M. ve Goate, A. M. 2000. The Candidate Gene Approach. Alcohol Research & Health, 24, 164.

Läll, K., Mägi, R., Morris, A., Metspalu, A. ve Fischer, K. 2017. Personalized Risk Prediction For Type 2 Diabetes: The Potential Of Genetic Risk Scores. Genetics In Medicine, 19, 322-329.

Lancet, T. 2018. Untangling The Complications Of Diabetes.

Langenberg, C. ve Lotta, L. A. 2018. Genomic Insights Into The Causes Of Type 2 Diabetes. The Lancet, 391, 2463-2474.

Lappalainen, T., Kolehmainen, M., Schwab, U., Pulkkinen, L., De Mello, V. D., Vaittinen, M. ve Gylling, H. 2010. Gene Expression Of FTO In Human Subcutaneous Adipose Tissue, Peripheral Blood Mononuclear Cells And Adipocyte Cell Line. Lifestyle Genomics, 3, 37-45.

Larsen, M. L., Hørder, M. ve Mogensen, E. F. 1990. Effect Of Long-Term Monitoring Of Glycosylated Hemoglobin Levels In İnsülin-Dependent Diabetes Mellitus. New England Journal Of Medicine, 323, 1021-1025.

Lauenborg, J., Hansen, T., Jensen, D. M., Vestergaard, H., Mølsted-Pedersen, L., Hornnes, P. ve Damm, P. 2004. Increasing Incidence Of Diabetes After Gestational Diabetes: A Long-Term Follow-Up In A Danish Population. Diabetes Care, 27, 1194-1199.

Lemelman, M. B., Letourneau, L. ve Greeley, S. A. W. 2018. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update On Diagnosis And Management. Clinics In Perinatology, 45, 41-59.

Li, Z. P., Zhang, M., Gao, J., Zhou, G. Y., Li, S. Q. ve An, Z. M. 2015. Relation Between *ADIPOQ* Gene Polymorphisms And Type 2 Diabetes. Genes, 6, 512-519.

Loos, R. J. F. ve Bouchard, C. 2008. FTO: The First Gene Contributing To Common Forms Of Human Obesity. Obesity Reviews, 9, 246-250.

Loos, R. J. ve Yeo, G. S. 2014. The Bigger Picture Of FTO —The First Gwas-Identified Obesity Gene. Nature Reviews Endocrinology, 10, 51-61.

De Luis, D. A., Aller, R., Conde, R., Izaola, O., Sagrado, M. G. ve Sanz, J. C. 2013. The Rs9939609 Gene Variant In *FTO* Modified The Metabolic Response Of Weight Loss After A 3-Month Intervention With A Hypocaloric Diet. Journal Of Investigative Medicine, 61, 22-26.

Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T. ve Groop, L. 2008. Clinical Risk Factors, DNA Variants, And The Development Of Type 2 Diabetes. New England Journal Of Medicine, 359, 2220-2232.

Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, M., Robertson, N. R., Torres, J. M., Rayner, N. W. ve Mccarthy, M. I. 2018. Fine-Mapping Type 2 Diabetes Loci To Single-Variant Resolution Using High-Density Imputation And Islet-Specific Epigenome Maps. Nature Genetics, 50, 1505-1513.

Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, M., Robertson, N. R., Torres, J. M., Rayner, N. W. ve Mccarthy, M. I. 2018. Fine-Mapping Type 2 Diabetes Loci To Single-Variant Resolution Using High-Density Imputation And Islet-Specific Epigenome Maps. Nature Genetics, 50, 1505-1513.

Majithia, A. R., Flannick, J., Shahinian, P., Guo, M., Bray, M. A., Fontanillas, P. ve T2D -Genes Consortium. 2014. Rare Variants In Pparg With Decreased Activity In Adipocyte Differentiation Are Associated With Increased Risk Of Type 2 Diabetes. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, 111, 13127-13132.

Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J. ve Visscher, P. M. 2009. Finding The Missing Heritability Of Complex Diseases. Nature, 461, 747-753.

Margaritis, M., Antonopoulos, A. S., Digby, J., Lee, R., Reilly, S., Coutinho, P. ve Antoniades, C. 2013. Interactions Between Vascular Wall And Perivascular Adipose Tissue Reveal Novel Roles For Adiponectin In The Regulation Of Endothelial Nitric Oxide Synthase Function In Human Vessels. Circulation, 127, 2209-2221.

Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C. ve Del Cañizo-Gómez,

F. J. 2016. Update On The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus. World Journal Of Diabetes, 7, 354.

Martin, B.C., Warram, J.H., Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., Kahn, C. R. ve Bergman, R. N. 1992. Role Of Glucose And İnsülin Resistance In Development Of Type 2 Diabetes Mellitus: Results Of A 25-Year Follow-Up Study. The Lancet, 340, 925-929.

Matsuzawa, Y. 2006. The Metabolic Syndrome And Adipocytokines. Febs Letters, 580, 2917-2921.

Mcdonald, T. J. ve Ellard, S. 2013. Maturity Onset Diabetes Of The Young: Identification And Diagnosis. Annals Of Clinical Biochemistry, 50, 403-415.

Mcmurray, F., Church, C. D., Larder, R., Nicholson, G., Wells, S., Teboul, L. ve Cox, R. D. 2013. Adult Onset Global Loss Of The FTO Gene Alters Body Composition And Metabolism In The Mouse. Plos Genetics, 9, E1003166.

Medici, F., Hawa, M., Ianari, A., Pyke, D. A. ve Leslie, R. G. 1999. Concordance Rate For Type Ii Diabetes Mellitus In Monozygotic Twins: Actuarial Analysis. Diabetologia, 42, 146-150.

Meijer, R. I., Bakker, W., Alta, C. L. A., Sipkema, P., Yudkin, J. S., Viollet, B. ve Eringa, E. C. 2013. Perivascular Adipose Tissue Control Of İnsülin-Induced Vasoreactivity In Muscle Is Impaired In Db/Db Mice. Diabetes, 62, 590-598.

Mellitus, D. 2005. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 28, S5-S10.

Meyre, D., Proulx, K., Kawagoe-Takaki, H., Vatin, V., Gutiérrez-Aguilar, R., Lyon, D. ve Yeo, G. S. 2010. Prevalence Of Loss-Of-Function FTO Mutations In Lean And Obese Individuals. Diabetes, 59, 311-318.

Miedema, K. 2005. Standardization Of Hba1c And Optimal Range Of Monitoring. Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation, 65, 61-72.

Misra, A., Gopalan, H., Jayawardena, R., Hills, A. P., Soares, M., Reza-Albarrán, A. A. ve Ramaiya, K. L. 2019. Diabetes In Developing Countries. Journal Of Diabetes, 11, 522-539.

Mittal, B., Srivastava, A. ve Srivastava, N. 2016. Is Fat Mass & Obesity-Associated

(*FTO*) Gene Master Regulator Of Obesity. The Indian Journal Of Medical Research, 143, 264.

Morabia, A. ve Abel, T. 2006. The Who Report" Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment" And Us. Sozial-Und Präventivmedizin, 51, 74-74.

Nasser, F. A., Algenabi, A. A., Hadi, N. R., Hussein, M. K., Fatima, G. ve Al-Aubaidy, H. A. 2019. The Association Of The Common Fat Mass And Obesity Associated Gene Polymorphisms With Type 2 Diabetes In Obese Iraqi Population. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 13, 2451-2455.

Nauck, M. 2016. Incretin Therapies: Highlighting Common Features And Differences In The Modes Of Action Of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists And Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Diabetes, Obesity And Metabolism, 18, 203-216.

Naylor, R. N., John, P. M., Winn, A. N., Carmody, D., Greeley, S. A. W., Philipson, L. H. ve Huang, E. S. 2014. Cost-Effectiveness Of Mody Genetic Testing: Translating Genomic Advances Into Practical Health Applications. Diabetes Care, 37, 202-209.

Ng, M. C., Graff, M., Lu, Y., Justice, A. E., Mudgal, P., Liu, C. T. ve North, K. E. 2017. Discovery And Fine-Mapping Of Adiposity Loci Using High Density Imputation Of Genome-Wide Association Studies In Individuals Of African Ancestry: African Ancestry Anthropometry Genetics Consortium. Plos Genetics, 13, E1006719.

Nieman, K. M., Romero, I. L., Van Houten, B. ve Lengyel, E. 2013. Adipose Tissue And Adipocytes Support Tumorigenesis And Metastasis. Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-Molecular And Cell Biology Of Lipids, 1831, 1533-1541.

Nomura, D. K., Lombardi, D. P., Chang, J. W., Niessen, S., Ward, A. M., Long, J. Z. ve Cravatt, B. F. 2011. Monoacylglycerol Lipase Exerts Dual Control Over Endocannabinoid And Fatty Acid Pathways To Support Prostate Cancer. Chemistry & Biology, 18, 846-856.

Nomura, D. K., Long, J. Z., Niessen, S., Hoover, H. S., Ng, S. W. ve Cravatt, B. F.

2010. Monoacylglycerol Lipase Regulates A Fatty Acid Network That Promotes Cancer Pathogenesis. Cell, 140, 49-61.

O'neil, P. M., Miller-Kovach, K., Tuerk, P. W., Becker, L. E., Wadden, T. A., Fujioka, K. ve Sora, N. D. 2016. Randomized Controlled Trial Of A Nationally Available Weight Control Program Tailored For Adults With Type 2 Diabetes. Obesity, 24, 2269-2277.

O'rahilly, S., Barroso, I. ve Wareham, N. J. 2005. Genetic Factors In Type 2 Diabetes: The End Of The Beginning. Science, 307, 370-373.

World Health Organization. 1999. Definition, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus And Its Complications: Report Of A Who Consultation. Part 1, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus (No. Who/Ncd/Ncs/99.2). World Health Organization.

Ott, J., Wang, J. ve Leal, S. M. 2015. Genetic Linkage Analysis In The Age Of Whole-Genome Sequencing. Nature Reviews Genetics, 16, 275-284.

Perreault, L. P. L., Legault, M. A., Barhdadi, A., Provost, S., Normand, V., Tardif, J. C. ve Dubé, M. P. 2014. Comparison Of Genotype Clustering Tools With Rare Variants. Bmc Bioinformatics, 15, 1-12.

Petersmann, A., Nauck, M., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A., Landgraf, R. ve Heinemann, L. 2018. Definition, Classification And Diagnosis Of Diabetes Mellitus. Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes, 126, 406-410.

Polonsky, K. S. 2012. The Past 200 Years In Diabetes. New England Journal Of Medicine, 367, 1332-1340.

Prasad, R. B. ve Groop, L. 2017. Genetic Architecture Of Type 2 Diabetes. Textbook Of Diabetes, 187-204.

Prokopenko, I., Mccarthy, M. I. ve Lindgren, C. M. 2008. Type 2 Diabetes: New Genes, New Understanding. Trends In Genetics, 24, 613-621.

Pulst, S. M. 1999. Genetic Linkage Analysis. Archives Of Neurology, 56, 667–72.

Quan, L. L., Wang, H., Tian, Y., Mu, X., Zhang, Y. ve Tao, K. 2015. Association Of Fat-Mass And Obesity-Associated Gene FTO Rs9939609 Polymorphism With The Risk Of Obesity Among Children And Adolescents: A Meta-Analysis. Eur

Rev Med Pharmacol Sci, 19, 614-23.

Ramya, K., Radha, V., Ghosh, S., Majumder, P. P. ve Mohan, V. 2011. Genetic Variations In The FTO Gene Are Associated With Type 2 Diabetes And Obesity In South Indians (Cures-79). Diabetes Technology & Therapeutics, 13, 33-42.

Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B. ve Bouchard, C. 2006. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. Obesity, 14, 529-644.

Ronkainen, J., Huusko, T. J., Soininen, R., Mondini, E., Cinti, F., Mäkelä, K. A. ve Salonurmi, T. 2015. Fat Mass-And Obesity-Associated Gene FTO Affects The Dietary Response In Mouse White Adipose Tissue. Scientific Reports, 5, 1-8.

Santorico, S. A. ve Edwards, K. L. 2014. Challenges Of Linkage Analysis In The Era Of Whole-Genome Sequencing. Genetic Epidemiology, 38, S92-S96.

Sargis, R. M. 2015. An Overview Of The Pancreas: Understanding İnsülin And Diabetes. Endocrine Web.

Scheen, A. J. 2017. Cardiovascular Outcome Studies With Incretin-Based Therapies: Comparison Between Dpp-4 Inhibitors And Glp-1 Receptor Agonists. Diabetes Research And Clinical Practice, 127, 224-237.

Scherer, P. E. 2006. Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment To Endocrine Organ. Diabetes, 55, 1537-1545.

Schnabel, R., Messow, C. M., Lubos, E., Espinola-Klein, C., Rupprecht, H. J., Bickel, C. ve Blankenberg, S. 2008. Association Of Adiponectin With Adverse Outcome In Coronary Artery Disease Patients: Results From The Athero Gene Study. European Heart Journal, 29, 649-657.

Schork, N. J., Murray, S. S., Frazer, K. A. ve Topol, E. J. 2009. Common Vs. Rare Allele Hypotheses For Complex Diseases. Current Opinion In Genetics & Development, 19, 212-219.

Schranz, D. B. ve Lernmark, Å. 1998. Immunology In Diabetes: An Update. Diabetes/Metabolism Reviews, 14, 3-29.

Schröder, C., Czerwensky, F., Leucht, S. ve Steimer, W. 2019. Fat Mass And Obesity-

Related Gene Variants Rs9939609 And Rs7185735 Are Associated With Second-Generation Antipsychotic-Induced Weight Gain. Pharmacopsychiatry, 52, 16-23.

Schweiger, M., Schreiber, R., Haemmerle, G., Lass, A., Fledelius, C., Jacobsen, P. ve Zimmermann, R. 2006. Adipose Triglyceride Lipase And Hormone-Sensitive Lipase Are The Major Enzymes In Adipose Tissue Triacylglycerol Catabolism. Journal Of Biological Chemistry, 281, 40236-40241.

Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A. M., Knüppel, S., Iqbal, K., Schwedhelm, C. ve Boeing, H. 2017. Food Groups And Risk Of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Prospective Studies. European Journal Of Epidemiology, 32, 363-375.

Scott, L. J., Mohlke, K. L., Bonnycastle, L. L., Willer, C. J., Li, Y., Duren, W. L. ve Boehnke, M. 2007. A Genome-Wide Association Study Of Type 2 Diabetes In Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. Science, 316, 1341-1345.

Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W. M., Uda, M., Albai, G., Strait, J. ve Abecasis, G. R. 2007. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants In The *FTO* Gene Are Associated With Obesity-Related Traits. Plos Genetics, 3, E115.

Shaw, J. E., Sicree, R. A. ve Zimmet, P. Z. 2010. Global Estimates Of The Prevalence Of Diabetes For 2010 And 2030. Diabetes Research And Clinical Practice, 87, 4-14.

Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., De Courten, M., Dowse, G. K., Chitson, P., Gareeboo, H. A. ve Alberti, K. G. 1999. Impaired Fasting Glucose Or Impaired Glucose Tolerance. What Best Predicts Future Diabetes In Mauritius. Diabetes Care, 22, 399-402.

Shields, B. M., Hicks, S., Shepherd, M. H., Colclough, K., Hattersley, A. T. ve Ellard, S. 2010. Maturity-Onset Diabetes Of The Young (Mody): How Many Cases Are We Missing. Diabetologia, 53, 2504-2508.

Da Silva Xavier, G. 2018. The Cells Of The Islets Of Langerhans. Journal Of Clinical Medicine, 7, 54.

Singh, R., Kishore, L. ve Kaur, N. 2014. Diabetic Peripheral Neuropathy: Current Perspective And Future Directions. Pharmacological Research, 80, 21-35.

Siu, H., Zhu, Y., Jin, L. ve Xiong, M. 2011. Implication Of Next-Generation

Sequencing On Association Studies. Bmc Genomics, 12, 1-11.

Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D. ve Froguel, P. 2007. A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Risk Loci For Type 2 Diabetes. Nature, 445, 881-885.

Speakman, J. R. 2010. FTO Effect On Energy Demand Versus Food Intake. Nature, 464, E1-E1.

Speakman, J. R. 2015. The 'Fat Mass And Obesity Related'(FTO) Gene: Mechanisms Of Impact On Obesity And Energy Balance. Current Obesity Reports, 4, 73-91.

Speakman, J. R., Rance, K. A. ve Johnstone, A. M. 2008. Polymorphisms Of The *FTO* Gene Are Associated With Variation In Energy Intake, But Not Energy Expenditure. Obesity, 16, 1961-1965.

Sun, J. 2019. The Impact Of Genetic Variation On Type 2 Diabetes: Insights Into Rare Variant Susceptibility (Doctoral Dissertation, University Of Copenhagen, Faculty Of Science, Department Of Biology).

Szoke, E. ve Gerich, J. E. 2005. Role Of Impaired İnsülin Secretion And İnsülin Resistance In The Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus. Comprehensive Therapy, 31, 106-112.

Tan, L. J., Zhu, H., He, H., Wu, K. H., Li, J., Chen, X. D. ve Deng, H. W. 2014. Replication Of 6 Obesity Genes In A Meta-Analysis Of Genome-Wide Association Studies From Diverse Ancestries. Plos One, 9, E96149.

Teare, M. D. 2011. Candidate Gene Association Studies. In Genetic Epidemiology. Humana Press, Totowa,105-117.

Tews, D., Fischer-Posovszky, P. ve Wabitsch, M. 2011. Regulation Of *FTO* And Ftm Expression During Human Preadipocyte Differentiation. Hormone And Metabolic Research, 43, 17-21.

Thomas, C. C. ve Philipson, L. H. 2015. Update On Diabetes Classification. Medical Clinics, 99, 1-16.

Tsai, M. K., Wang, H. M. D., Shiang, J. C., Chen, I., Wang, C. C., Shiao, Y. F. ve Chen, Y. H. 2014. Sequence Variants Of *ADIPOQ* And Association With Type 2 Diabetes Mellitus In Taiwan Chinese Han Population. The Scientific World

Journal,

Tsang, M. W. 2012. The Management Of Type 2 Diabetic Patients With Hypoglycaemic Agents. International Scholarly Research Notices, 2012.

Tu, Y., Yu, Q., Fan, G., Yang, P., Lai, Q., Yang, F. ve Wang, C. Y. 2014. Assessment Of Type 2 Diabetes Risk Conferred By SNPs Rs2241766 And Rs1501299 In The *ADIPOQ* Gene, A Case/Control Study Combined With Meta-Analyses. Molecular And Cellular Endocrinology, 396, 1-9.

Tung, Y. L., Gulati, P., Liu, C. H., Rimmington, D., Dennis, R., Ma, M. ve Yeo, G. S. 2015. *FTO* Is Necessary For The Induction Of Leptin Resistance By High-Fat Feeding. Molecular Metabolism, 4, 287-298.

Van Valkengoed, I. G., Argmann, C., Ghauharali-Van Der Vlugt, K., Aerts, J. M., Brewster, L. M., Peters, R. J. G. ve Houtkooper, R. H. 2017. Ethnic Differences In Metabolite Signatures And Type 2 Diabetes: A Nested Case–Control Analysis Among People Of South Asian, African And European Origin. Nutrition & Diabetes, 7, 1-8.

Van Den Berghe, G. 2004. How Does Blood Glucose Control With İnsülin Save Lives In Intensive Care. The Journal Of Clinical Investigation, 114, 1187-1195.

Vanhorebeek, I., Langouche, L. ve Van Den Berghe, G. 2007. Modulating The Endocrine Response In Sepsis: İnsülin And Blood Glucose Control. In Novartis Foundation Symposium. Chichester; New York; John Wiley, 280, 204.

Varela-Moreiras, G., Alguacil Merino, L. F., Alonso Aperte, E., Aranceta Bartrina, J., Ávila Torres, J. M., Aznar Laín, S. ve Zamora Navarro, S. 2013. Obesidad Y Sedentarismo En El Siglo Xxi: Qué Se Puede Y Se Debe Hacer. Nutrición Hospitalaria, 28, 1-12.

Vaxillaire, M. ve Froguel, P. 2006. Genetic Basis Of Maturity-Onset Diabetes Of The Young. Endocrinology And Metabolism Clinics, 35, 371-384.

Vecchié, A., Dallegri, F., Carbone, F., Bonaventura, A., Liberale, L., Portincasa, P. ve Montecucco, F. 2018. Obesity Phenotypes And Their Paradoxical Association With Cardiovascular Diseases. European Journal Of Internal Medicine, 48, 6-17.

Velho, G. ve Froguel, P. 1997. Maturity-Onset Diabetes Of The Young (Mody), Mody

Genes And Non-İnsülin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes & Metabolism, 23, 34-37.

Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., Mccarthy, M. I., Brown, M. A. ve Yang, J. 2017. 10 Years Of Gwas Discovery: Biology, Function, And Translation. The American Journal Of Human Genetics, 101, 5-22.

Wahlen, K., Sjolin, E. ve Hoffstedt, J. 2008. The Common Rs9939609 Gene Variant Of The Fat Mass-And Obesity-Associated Gene FTO Is Related To Fat Cell Lipolysis. Journal Of Lipid Research, 49, 607-611.

Wardle, J., Llewellyn, C., Sanderson, S. ve Plomin, R. 2009. The FTO Gene And Measured Food Intake In Children. International Journal Of Obesity, 33, 42-45.

Weykamp, C. 2013. Hba1c: A Review Of Analytical And Clinical Aspects. Annals Of Laboratory Medicine, 33, 393-400.

Wheeler, E., Huang, N., Bochukova, E. G., Keogh, J. M., Lindsay, S., Garg, S. ve Farooqi, I. S. 2013. Genome-Wide SNP And Cnv Analysis Identifies Common And Low-Frequency Variants Associated With Severe Early-Onset Obesity. Nature Genetics, 45, 513-517.

Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C. ve Shaw, J. 2011. Idf Diabetes Atlas: Global Estimates Of The Prevalence Of Diabetes For 2011 And 2030. Diabetes Research And Clinical Practice, 94, 311-321.

Witka, B. Z., Oktaviani, D. J., Marcellino, M., Barliana, M. I. ve Abdulah, R. 2019. Type 2 Diabetes-Associated Genetic Polymorphisms As Potential Disease Predictors. Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy, 12, 2689.

Wojciechowski, P., Lipowska, A., Rys, P., Ewens, K. G., Franks, S., Tan, S. ve Malecki, M. T. 2012. Impact Of FTO Genotypes On Bmi And Weight In Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review And Meta-Analysis. Diabetologia, 55, 2636-2645.

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. ve Zhang, W. 2014. Risk Factors Contributing To Type 2 Diabetes And Recent Advances In The Treatment And Prevention. International Journal Of Medical Sciences, 11, 1185.

Yaghootkar, H., Lamina, C., Scott, R. A., Dastani, Z., Hivert, M. F., Warren, L. L. ve

Risc Consortium. 2013. Mendelian Randomization Studies Do Not Support A Causal Role For Reduced Circulating Adiponectin Levels In İnsülin Resistance And Type 2 Diabetes. Diabetes, 62, 3589-3598.

Yamauchi, T. ve Kadowaki, T. 2008. Physiological And Pathophysiological Roles Of Adiponectin And Adiponectin Receptors In The Integrated Regulation Of Metabolic And Cardiovascular Diseases. International Journal Of Obesity, 32, S13-S18.

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. A., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S. ve Kadowaki, T. 2002. Adiponectin Stimulates Glucose Utilization And Fatty-Acid Oxidation By Activating Amp-Activated Protein Kinase. Nature Medicine, 8, 1288-1295.

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K. ve Kadowaki, T. 2001. The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses İnsülin Resistance Associated With Both Lipoatrophy And Obesity. Nature Medicine, 7, 941-946.

Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S. ve Kadowaki, T. 2003. Cloning Of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects. Nature, 423, 762-769.

Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M. ve Kadowaki, T. 2007. Targeted Disruption Of Adipor1 And Adipor2 Causes Abrogation Of Adiponectin Binding And Metabolic Actions. Nature Medicine, 13, 332-339.

Yang, J., Loos, R. J., Powell, J. E., Medland, S. E., Speliotes, E. K., Chasman, D. I. ve Tönjes, A. 2012. FTO Genotype Is Associated With Phenotypic Variability Of Body Mass Index. Nature, 490, 267-272.

You, W. P. ve Henneberg, M. 2016. Type 1 Diabetes Prevalence Increasing Globally And Regionally: The Role Of Natural Selection And Life Expectancy At Birth. Bmj Open Diabetes Research And Care, 4, E000161.

Younus, L. A., Algenabi, A. H. A., Abdul-Zhara, M. S. ve Hussein, M. K. 2017. *FTO* Gene Polymorphisms (Rs9939609 And Rs17817449) As Predictors Of Type 2 Diabetes Mellitus In Obese Iraqi Population. Gene, 627, 79-84.

Yuan, Z., Defalco, F. J., Ryan, P. B., Schuemie, M. J., Stang, P. E., Berlin, J. A. ve Rosenthal, N. 2018. Risk Of Lower Extremity Amputations In People With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Sodium-Glucose Co-Transporter-2

Inhibitors In The Usa: A Retrospective Cohort Study. Diabetes, Obesity And Metabolism, 20, 582-589.

Zheng, J. S., Li, K., Huang, T., Chen, Y., Xie, H., Xu, D. ve Li, D. 2017. Genetic Risk Score Of Nine Type 2 Diabetes Risk Variants That Interact With Erythrocyte Phospholipid Alpha-Linolenic Acid For Type 2 Diabetes In Chinese Hans: A Case-Control Study. Nutrients, 9, 376.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı	Aboo-Thar Hamad Khalaf KHALAF

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalı	2019-Halen
Lisans	Anbar Üniversitesi (Irak) Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	1998-2001