



T.C.

HALIÇ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİNLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİNDE (LADA)  
miR-155 Rs767649 A>T POLİMORFİZMİNİN miR-155 GEN  
ANLATIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**FARİD NURİYEV**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİMDALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ**

**İSTANBUL – 2025**



T.C.

HALIÇ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİNLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİNDE (LADA)  
miR-155 Rs767649 A>T POLİMORFİZMİNİN miR-155 GEN  
ANLATIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**FARİD NURİYEV**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİMDALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ**

**İSTANBUL – 2025**



T.C.  
HALIÇ ÜNİVERSİTESİ  
TEZ/PROJE SAVUNMASI  
TUTANAK FORMU

DOKÜMAN NO: ENS.FR.007

İLK YAYIN TARİHİ:

REVİZYON NO:

REVİZYON TARİHİ:

SAYFA NO: 2 / 3

Tez Savunma Tarihi: 02.05.2025

Farid NURİYEV tarafından hazırlanan "*ERİŞKİNLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİNDE (LADA) MİR-155 RS767649 A>T POLİMORFİZMİNİN MİR-155 GEN ANLATIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI*" adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ  
Moleküler Biyoloji ve Genetik ABD, Haliç Üniversitesi

İmza.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Emine Esra KASAPBAŞI  
Moleküler Biyoloji ve Genetik ABD, Haliç Üniversitesi

İmza.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Ahu SOYOCAK  
Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul Aydın Üniversitesi

İmza.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

..... Ünvanı, Adı-Soyadı

.....Enstitüsü Müdürü

# Farid Nuriyev

ORIJİNALLIK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **9**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

İnternet Kaynağı

% **4**

**2**

Submitted to The Scientific & Technological  
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

% **1**

**3**

[www.snp.com.tr](http://www.snp.com.tr)

İnternet Kaynağı

% **1**

**4**

[dergipark.org.tr](http://dergipark.org.tr)

İnternet Kaynağı

% **1**

**5**

[acikerisim.uludag.edu.tr](http://acikerisim.uludag.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% **1**

**6**

Submitted to Istanbul Bilgi University

Öğrenci Ödevi

<% **1**

**7**

[www.turkosteoporozdergisi.org](http://www.turkosteoporozdergisi.org)

İnternet Kaynağı

<% **1**

**8**

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

İnternet Kaynağı

<% **1**

**9**

Diñçel, Hande. "Diyabetik Periferik Nöropatisi  
Olan ve Olmayan Tıp 2 Diabetes Mellituslu  
Olgular ile Sağlıklı Bireylerde Fonksiyonel  
Egzersiz Kapasitesi, Kas Kuvveti,yaşam Kalitesi  
ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin  
Karşılaştırılması", Dokuz Eylul Üniversitesi  
(Turkey), 2024

Yayın

<% **1**

## TEZ ETİK BEYANI

Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Farid Nuriyev

02/05/2025

## ÖZET

### ERİŞKİNLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİNDE (LADA) miR-155 Rs767649 A>T POLİMORFİZMİNİN miR-155 GEN ANLATIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Haliç Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ

Mayıs 2025, 89 sayfa

Diabetes mellitus (DM), dünya nüfusunun büyük bir çoğunluğunda görülmekte olan kronik bir hastalıktır. Dört farklı diyabet grubu vardır: tip 1 diyabet (T1DM), tip 2 diyabet (T2DM), gestasyonel diyabet ve ek nedenlere bağlı diyabet. T1DM genellikle pankreatik beta adacık hücrelerinin hızlı otoimmün hasarıyla karakterize edilir. T1DM'nin alt tipi olan yetişkinlerde otoimmün diyabette (LADA) ise, pankreatik beta adacık hücrelerinin yavaş otoimmün hasarı oluşur. LADA genellikle 30 yaş üstü kişilerde görülür. T2DM yaşlı ve orta yaşlı yetişkinlerde hareketsiz yaşam tarzı sebebiyle insülin direnci temelinde gelişmektedir ve zaman ilerledikçe beta hücre fonksiyonunda azalma eklenir. LADA hastalarına tanı zamanında pozitif otoantikör değerleri ile T1DM; geç insülin ve başlangıç yaşı gereksinimi ile T2DM olarak yanlış tanı konulabilir. mikroRNA (miRNA)'lar, gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel düzenleyicisi olarak görev yapan kodlama yapmayan ve tek sarmallı RNA molekülleridir. Hücre farklılaşması, karsinogenez, apoptoz ve hücre proliferasyonu gibi bir çok hücrel mekanizmayı kontrol eden mRNA'ların düzenlenmesinde görevlidirler. miR-155 diyabet komplikasyonlarında ve patogenezinde rol oynamaktadır. Çalışmalar düşük serum miR-155 düzeylerinin T2DM ile ilişkili olduğunu göstermektedir. miR-155 karaciğer, adipoz doku ve iskelet kasında insülin duyarlılığını düzenlemekte ve miR-155 dengesizliği diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati ile ilişkilendirilmektedir. Bu sebeple, çalışmada diyabet patogenezinde rol aldığı gösterilen miR-155 düzeyinin Erişkinlerin Latent Otoimmün Diyabeti (LADA) gelişimine katkısı incelenmek istenmiştir. Bunun için çalışmada miR-155 Rs767649 A>T polimorfizminin miR155'in anlatım düzeyleriyle bu mikro RNA'ların hedefi olan TNF-a geninin anlatımı üzerine etkisi incelenmiştir.

Bu amaçla, çalışmada miR-155 Rs767649 A>T polimorfizmlerinin incelenmesi için öncelikle kandan DNA izolasyonu, sonrasında Real time PCR tekniğiyle mutasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, miR-155'in gen anlatım düzeyleriyle hedefi olan TNF-a genlerinin anlatımının kandaki değişimlerini takip etmek amacıyla miRNA izolasyonu, miRNA'dan ters transkriptaz PCR ile cDNA sentezi ve

cDNA'dan real time PCR ile ekspresyon analizi yapılmıştır. Bu analizler hücrede daima anlatımı yapılan bir housekeeping gen varlığında, LADA hastalarının kendisinde ve ailesinde diyabet olmayan sağlıklı (kontrol) bireylerden oluşan iki grupta karşılaştırılarak yürütülmüştür. Çalışma grubunun genetik verileri biyokimyasal ve klinik veriler ile beraber istatistiksel olarak incelenerek LADA'nın immün patogeneze katkısı değerlendirilmiştir.

Çalışma gruplarında klinik ve biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yaş ( $p=0,001$ ) ve fosfat ( $p=0,002$ ) yüksek; eGFR ( $p=0,064$ ) ve albumin ( $p=0,013$ ) düzeyleri düşük bulunmuştur. Genotiplerin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelendiğinde, hasta grubunda, idrar albumin/kreatin ( $p=0,015$ ), nabız ( $p=0,035$ ) ve TPO ( $p=0,034$ ) düzeyleri homozigot mutant AA genotipinde TA genotipine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuş olup bu bulgu Rs767649 mutant A allelinin LADA gelişiminde etkili olabileceğini, idrar albumin/kreatin düzeyi ile diyabetik komplikasyonlardan nefropati ile ilişkilendirilebileceğini ve TPO düzeyi ile de otoimmün karakterini desteklediğini düşündürmektedir.

Hasta grubunda yaş ile miR155 ekspresyonu arasında orta, pozitif bir korelasyon tespit edilmiş ( $r=0,297$   $p=0,045$ ) olup yaş arttıkça ekspresyon artmış görünmektedir. eGFR ile miR155 ekspresyonu arasında orta, negatif bir korelasyon tespit edilmiş ( $r=-0,312$   $p=0,037$ ) ve eGFR arttıkça ekspresyon azalmış görünmektedir. Kontrol grubunda ise, HbA1c ile "miR155ekspresyonuCq" arasında orta, negatif bir korelasyon tespit edilmiş olup ( $r=-0,149$   $p=0,329$ ) HbA1c arttıkça ekspresyon azalmış görülmektedir. PTH ile "miR155ekspresyonuCq" arasında orta, pozitif bir korelasyon tespit edilmiş ( $r=0,235$   $p=0,380$ ) olup PTH arttıkça ekspresyon artmış görünmektedir. Bu bulgular, miR155 ekspresyonunun yaş, böbrek fonksiyonları ve metabolik parametrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bulgularımız miR155'in LADA gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilebileceğine işaret etmekte ve hastalıkla ilişkili klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkili görünmektedir. Ancak çalışma grubunun görece sınırlı olması ve bazı verilerin tamamlanamaması nedeniyle ancak preliminere bir çalışma niteliğindedir. Daha büyük örneklem gruplarında çalışmanın tekrar edilmesi miR155'in LADA genetiğindeki rolünün anlaşılmasına etkin katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** LADA, obezite, diyabet, SNP, miR-155, Rs767649

# ABSTRACT

"Investigation of the Effect of miR-155 Rs767649 A>T Polymorphism on miR-155 Expression in Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)"

Haliç University

Institute of Graduate Studies

Department of Molecular Biology and Genetic, Master`s Thesis

Supervisor: Assist Prof. Deniz KANCA DEMİRCİ

May, 2025, 89 pages

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease affecting a significant portion of the global population. Diabetes is classified into four groups: type 1 diabetes (T1DM), type 2 diabetes (T2DM), gestational diabetes, and diabetes caused by other specific factors. T1DM is typically characterized by rapid autoimmune destruction of pancreatic beta islet cells. In latent autoimmune diabetes in adults (LADA), a subtype of T1DM, the autoimmune destruction of pancreatic beta islet cells occurs more gradually. LADA is usually observed in individuals over the age of 30. T2DM develops in middle-aged and older adults due to a sedentary lifestyle, primarily based on insulin resistance, and over time, a decline in beta-cell function is added. LADA patients may be misdiagnosed as T1DM due to positive autoantibody levels at diagnosis or as T2DM due to the late onset of insulin dependence and older age of onset.

MicroRNAs (miRNAs) are non-coding, single-stranded RNA molecules that function as post-transcriptional regulators of gene expression. They are involved in the regulation of mRNAs controlling various cellular mechanisms, such as cell differentiation, carcinogenesis, apoptosis, and cell proliferation. miR-155 plays a role in the pathogenesis and complications of diabetes. Studies have shown that low serum levels of miR-155 are associated with T2DM. miR-155 regulates insulin sensitivity in the liver, adipose tissue, and skeletal muscle, and its imbalance is linked to diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy. Therefore, in this study, we aimed to investigate the contribution of miR-155 levels, shown to play a role in diabetes pathogenesis, to the development of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA).

For this purpose, our study examined the effect of the miR-155 Rs767649 A>T polymorphism on the expression levels of miR-155 and its target gene, TNF- $\alpha$ .

To achieve this, the study first involved isolating DNA from blood, followed by mutation analysis using Real-Time PCR to examine miR-155 Rs767649 A>T polymorphisms. Additionally, to monitor changes in the expression levels of miR-155 and its target TNF- $\alpha$  gene in the blood, miRNA isolation was performed, followed by reverse transcription PCR for cDNA synthesis from miRNA, and then expression

analysis using Real-Time PCR from cDNA. These analyses were carried out in the presence of a housekeeping gene consistently expressed in cells and were compared between two groups: LADA patients and healthy (control) individuals with no personal or family history of diabetes. Subsequently, the genetic data of the study group were statistically analysed alongside biochemical and clinical data to evaluate the contribution of miR-155 to the immune pathogenesis of LADA.

When clinical and biochemical parameters were evaluated in the study groups, age ( $p=0.001$ ) and phosphate ( $p=0.002$ ) were higher in the patient group compared to the control group, and eGFR ( $p=0.064$ ) and albumin ( $p=0.013$ ) levels were lower.

When the effect of genotypes on clinical and biochemical parameters was examined, urine albumin/creatinine ( $p=0.015$ ), pulse ( $p=0.035$ ) and TPO ( $p=0.034$ ) levels were found to be statistically significantly higher in the homozygous mutant AA genotype compared to the TA genotype in the patient group. This finding suggests that the Rs767649 mutant A allele may be effective in the development of LADA, that it may be associated with nephropathy, a diabetic complication, with urine albumin/creatinine levels, and that it supports its autoimmune character with TPO levels.

In the patient group, a moderate, positive correlation was found between age and miR155 expression ( $r=0.297$   $p=0.045$ ), and expression appeared to increase with increasing age. A moderate, negative correlation was found between eGFR and miR155 expression ( $r=-0.312$   $p=0.037$ ), and expression appeared to decrease as eGFR increased. In the control group, a moderate, negative correlation was found between HbA1c and "miR155expressionCq" ( $r=-0.149$   $p=0.329$ ), and expression appeared to decrease as HbA1c increased. A moderate, positive correlation was found between PTH and "miR155expressionCq" ( $r=0.235$   $p=0.380$ ), and expression appeared to increase as PTH increased. These findings show that miR155 expression is associated with age, renal function, and metabolic parameters.

Our findings indicate that miR155 can be considered as a risk factor in the development of LADA and seems to be effective on clinical and biochemical parameters associated with the disease. However, due to the relatively limited number of study groups and the incompleteness of some data, it is only a preliminary study. Repeating the study in larger sample groups will contribute effectively to the understanding of the role of miR155 in LADA genetics.

**Key Words:** *LADA, obesity, diabetes, SNP, miR-155, Rs767649*

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresinde, bu çalışmanın hazırlanması sürecinde bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren ve her zaman destek olan değerli tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ'ye,

Tezim için gerekli olan hasta örneklerinin toplanması için katkıda bulunan İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğr. Üyesi Prof. Dr. İlhan SATMAN ve ekibine,

Tez çalışmam için gerekli olan kontrol örneklerinin toplanmasındaki katkıları için İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye bilim Dalı Öğr. Üyesi Doç Dr. Mustafa ALTINKAYNAK ve Arş. Gör. Dr. Afina SULEYMANOVA'ya,

Tez çalışmam boyunca bana ilham veren, motive eden ve farklı bakış açıları kazandıran laboratuvar arkadaşlarım: Şura Edanur SAĞLAM ve Sara GULİYEVA'ya,

Ayrıca, bu süreci kolaylaştıran, manevi destekleriyle yanımda olan ve sabırla bana destek olan aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Onların varlığı bu zorlu süreci anlamlı kılmıştır.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen, doğrudan ya da dolaylı katkı sağlayan herkese teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	II
<b>ABSTRACT</b> .....	III
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b> .....	V
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	VII
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	VIII
<b>SİMGELER</b> .....	IX
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Diabetes Mellitus.....	2
1.1.1. Diyabetin Epidemiyolojisi .....	3
1.1.2. Diyabetin Belirtileri .....	5
1.1.3. Diyabetik Risk Faktörleri .....	5
1.1.4. Diyabetin tanısı.....	6
1.1.5. Diyabetin sınıflandırılması .....	8
1.2. Tip 1 Diyabet.....	8
1.2.1. Hastalığın Gnetiği ve Heterojenliği .....	9
1.3. Tip 2 Diyabet.....	12
1.3.1 Epidemiyoloji ve Patofizyoloji .....	12
1.4. Tip 1 Diyabet ile Tip 2 Diyabet Farklılıkları.....	14
1.5. Gestasyonel Diyabet .....	16
1.6. Diğer Nadir Diyabet Formları .....	17

1.6.1. Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet.....	17
1.7. Mikrona'lar (MiRNA/Mir).....	20
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....	24
2.1.1. Güç Analizi.....	25
2.2. Yöntem .....	29
2.2.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu.....	29
2.2.2 DNA Konsantrasyon ve Kalite Tayini.....	31
2.2.3. %1`lik Agaroz Jelin Hazırlanması .....	32
2.2.4. miRNA İzolasyonu .....	32
2.2.5. cDNA Sentezi.....	34
2.2.6. miRNA Anlatım Analizi.....	35
2.2.7. miR-155 Rs767649 A>T SNP Analizi.....	35
2.2.8. İstatistiksel Analiz .....	37
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
3.1. İstatistiksel Analiz Sonuçları .....	38
3.1.1. Çalışma Gruplarının Genel Karakteristiği .....	39
3.1.2. Çalışma gruplarımızın karakteristik özellikleri .....	39
3.1.3. miR-155 Rs767649 A>T Genotiplerinin Çalışma Gruplarındaki Dağılımı .....	40
3.1.4. Hasta ve vakalarda genotip dağılım.....	44
3.1.5. Çalışma gruplarında miR155'in klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi .....	46
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>5. SONUÇ.....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>58</b>

<b>EKLER.....</b>	<b>71</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>74</b>



# ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Diyabetli Sayısı En Fazla Olan 10 Ülke.....	5
1.2. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizması Bozukluklarının tanı kriterleri .....	7
1.3. Tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasındaki farklılıklar.....	16
1.4. LADA ile T2DM ve T1DM arasındaki klinik özellikler karşılaştırması. 20	
2.1. PCR Reaksiyon İçeriği .....	35
2.2. cDNA Sentezi İçin Termal Döngü Protokolü.....	35
2.3. PCR Reaksiyon İçeriği .....	36
2.4. PCR Protokolü.....	37
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları arasındaki cinsiyet dağılımı .....	39
3.2. Çalışma gruplarımızın karakteristik özellikleri .....	39
3.3. miR 155 rs767649 A>T polimorfizm genotiplerinin kontrol ve hasta grupları arasındaki dağılımı .....	41
3.4. Hasta ve Vakalarda Genotip Dağılımı.....	41
3.5. Hasta ve vakalarda diyabetik komplikasyonların değerlendirilmesi .....	45
3.6. Çalışma gruplarında miR155'in klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	47
Ek- 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu .....	71
Ek- 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu .....	72
Ek- 3. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu .....	73

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

1.1. Güç Analizi.....	26
-----------------------	----



## KISALTMALAR DİZİNİ

DAA	Diyabetle ilişkili otoantikolarlar
DM	Diabetes mellitus
GAD	Positif glutamik asit dekarboksilaz
GADA	Glutamik asit dekarboksilaz 65
GLUT0-4	Glukoz taşıyıcı 4
IA-2A	İnsülinom ile ilişkili antijen 2
ICA	Adacık hücresi antikolarları
IRS-1	İnsülin reseptör substratı 1
JNK	C-Jun N-terminal kinaz
MOD	Hafif obozite ile ilişkili diyabet
MARD	Hafif yaşa bağlı diyabet
NF-κB	Nükleer faktör olan kappa-B
PKOS	Polikistik over sendromu
T1DM	Tip 1 Diabetes mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes mellitus
TLR4	Toll gibi reseptör:
TNF- α	Tümör nekroz faktörü
VKİ	Vücut kütle indeksi
ZNT8A	Çinko taşıyıcı 8



# 1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), metabolik ve genetik bozukluğu temsil eden kronik bir hastalıktır. Diabet hastalığı kan şekeri olan glikozun yüksek olması durumunda ortaya çıkan bir durumdur. Diyabet hastalığı pankreasın yeterli miktarda veya hiç insülin hormonu sentezlenmediği zamanda ve vücudun insülin etkilerine düzgün ve doğru şekilde yanıt vermediği durumlarda ortaya çıkan aynı zamanda gelişen bir hastalıktır. Bu hastalık, toplumun tüm yaş gruplarını kapsayan ve etkileyen özelliklere sahiptir. Diyabetin kalp, sinir sistemi ve böbrek hastalıklarına yol açtığı bilinmektedir (Zowgar ve ark., 2018).

Diyabet insülin hormonunun eskikliği, etkisizliği ve aynı zamanda her ikisinin sonucu olarak gelişen, kronik bir metabolik hastalıktır. Diyabetin gelişiminde bir çok faktörler önemli hususa sahip ola bilir. Bu faktörler içinde, çevresel faktörler, genetik yatkınlık, obezite, yaşam tarzında bulunan fiziksel aktivitelerin eksikliği, dengesiz beslenme alışkanlığı gibi bir çok unsurlar yer almaktadır (World Health Organization, 2023). Kronik olarak yüksek glikoz seviyeleri diyabet hastalarında enflamatuar düzensizliğe yol açar ayrıca yüksek glikoz aktive edilmiş toll gibi reseptör (TLR4) ve pro-enflamatuar faktörlerin ekspresyonunu desteklediğini, bunun da insülin direncini arttırdığı gözlemlenmiştir (Lekva ve ark., 2016). Obez farelerinin yağ dokularında yürütülen çalışmalarda, yüksek tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), peroksimoz-proliferatörle aktive edilen reseptörün fonksiyonunu bozarak insülin direncine neden olmuştur (Ye, 2008). TNF- $\alpha$  aynı zamanda c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonunu da indükleyerek, insülin reseptör substratı 1 (IRS-1) proteinini fosforile edip glukoz taşıyıcı 4 (GLUT-4) ekspresyonunu azaltarak insülin sinyal yolunu inhibe etmiştir (Yaribeygi ve ark., 2019). Bundan başka, nükleer faktör olan kappa-B (NF- $\kappa$ B) tip 2 diyabet hastalarının bir çok dokularında aktive olmuştur ve bu doku enflamatuar yanıtların tetiklenmesinde merkezi bir rol oynuyor. Pankreatik  $\beta$ -

hücrelerinde, glukoz ve IL-1 $\beta$  etkisiyle NF- $\kappa$ B aktive edilmiştir. NF- $\kappa$ B' nin inhibisyonu, glukotoksisite dahil olmak üzere çeşitli zarar türlerinden  $\beta$ -hücrelerini korumuştur (Donath ve Shoelson, 2011).

Son dönemde yapılan birçok araştırma, diyabet hastalarında hipergliseminin temelinde anormal glikoz metabolizmasının bulunduğunu öne sürmektedir (Alsahli ve Gerich, 2017). Kan şekeri düzeyi, glikozun üretimi ile tüketimi arasındaki dinamik dengeye bağlıdır. Glikoz üretimi büyük ölçüde glukoneogenez ve karaciğer glikojeninin parçalanmasından kaynaklanırken, glikoz tüketimi ise kısmen çevresel dokuların glikoz kullanımına bağlıdır.

## 1.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), yaygın olarak diyabet olarak adlandırılan, kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks bir metabolik hastalıktır. Hiperglisemi durumu; insülin hormonunun sekresyonunda yetersizlik, insülinin hedef dokulardaki etkisine karşı direnç ya da bu iki mekanizmanın birlikte bozulması sonucunda ortaya çıkar. Bu bozukluklar, karbonhidatların yanı sıra lipid ve protein metabolizmalarının da düzenini kalıcı olarak etkiler. Diyabet, multifaktöriyel etiyojisi, klinik çeşitliliği ve ilerleyici doğasıyla dikkat çeken, patogenezi oldukça karmaşık bir hastalık grubunu temsil eder (Banday, M ve ark., 2020).

Diabetes mellitus, yalnızca glukoz metabolizmasındaki bozulmalarla sınırlı kalmayıp, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında yarattığı işlevsel bozukluklar yoluyla vücudun pek çok organ ve sistemini etkileyen sistemik bir hastalıktır. Uzun süreli hiperglisemi, başta damar yapıları olmak üzere birçok dokuda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Gözde diyabetik retinopati gelişerek zamanla görme kaybına ve körlüğe neden olabilirken; böbreklerde ortaya çıkan diyabetik nefropati, ilerleyici böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Kardiyovasküler sistemde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sık görülürken, sinir sisteminde otonomik ve/veya periferik nöropati gibi komplikasyonlar gelişebilir. Tüm bu komplikasyonlar, diyabetin çok yönlü ve ilerleyici doğasını ortaya koymaktadır (Rawshani, A ve ark., 2017).

Diyabetik bireylerde uzun süreli yüksek glikoz düzeyleri, immün yanıtın düzenlenmesinde bozulmalara neden olarak kronik inflamatuvar süreçleri tetikleyebilmektedir (Guo ve ark., 2023). Lekva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüksek glikoz konsantrasyonlarının toll-benzeri reseptör 4'ü (TLR4) aktive ettiği ve

bu aktivasyonun çeşitli proinflatuar mediatörlerin ekspresyonunu desteklediğini gösterilmiş ve bunun da insulin direncinde artış olduğu gösterilmiştir ( Lekva ve ark., 2016).

Fakat, bu hastalığın tüm türleri spesifik ilaçlarla ve farklı kontrol metodları ile yönetilebilir (Dwivedi & Pandey, 2020). Diyabet, yiyeceklerin (gıdaların) enerjiye dönüştürme şekillerini etkiler. Birçok gıdalar şeker ve farklı karbonhidrat gibi biyokimyasalları kendisinde ihtiva eder ve bunlar vücudun enerjiye olan ihtiyaç için kullanılır. Şeker, insan vücudunun çeşitli aktiviteleri yapmak için kullandığı bir yakıttır ve diyabet hastalığı insan vücudunda şekeri bir yakıt olarak kullanılmasını hayati derecede kısıtlamaktadır (Diabetes UK, 2014). Glikoz, insan kan dolaşımında bulunduğu anda varış noktasına ulaşabilmek için insüline ihtiyaç duyar. Eğer pankreas yeterli miktarda insülin hormonu üretmiyorsa ya da vücut bu hormonu doğru zamanda ve etkili bir şekilde kullanamıyorsa, glikoz kan dolaşımında birikmeye başlar ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) oluşur. Zamanla yüksek kan şekeri, kalp, sinir sistemi ve göz gibi organları etkileyen sağlık sorunlarına yol açabilir (Brutsaert, 2020).

### **1.1.1. Diyabetin Epidemiyolojisi**

Diyabet bireylerin ve ailelerin hayatını ve refah durumlarını ciddi şekilde etkileyen, uzun dönemli bir durumdur (Saeedi ve ark., 2019). Yetişkin bireylerde 10 esas ölüme neden olan hastalıkların başında gelmekle beraber, küresel olarak 2017 Yılında 4 milyon ölüm vakasına neden olmuştur (Mathers ve ark., 2009). Diyabet hastalarının 2024. Yılda güncel verilerine esasen en fazla bulunduğu ülkeler, diyabetli kişi sayısı, küresel pay, diyabet prevalansı, nüfus sayısı, tip 1 ve tip 2 diyabet oranları (%) araştırılarak Tablo 1.1 ' de sunulmuştur (International Diabetes Federation, 2023, Atkinson ve ark., 2014, Saeedi ve ark., 2019). Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2000 Yılından itibaren ulusal, bölgesel aynı zamanda küresel çapta yürüttüğü çalışmalarda, diyabet hastalarının ortaya çıkma durumlarını raporlanmaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabet oranlarının 2009. Yılda toplam 285 milyona ulaştığı görülmüştür (Atlas, 2015). Tüm dünya nüfusunun 2019. (20-79 yaş aralığı) Verilerine bakıldığında, 463 milyon kişinin diyabet hastalığı ile yaşadığı tahmin edilmektedir bu sayı küresel yetişkin nüfusunun % 9.3 oranına tekabül etmektedir. Bu sayının 2030 yılında 578 milyona kadar artacağı (10.2), 2045 yılına kadarsa 700 milyona (10.9) ulaşacağı beklenilmektedir. Kadınların ve erkeklerin 2019 diyabet prevalans

oranlarına bakıldığında bu oranların kadınlarda % 9.0, erkeklerde % 9.6 olduğu tahmin edilmektedir (Saeedi ve ark., 2019).



**1.1. Diyabetli Sayısı En Fazla Olan 10 Ülke (International Diabetes Federation, 2023, Atkinson ve ark., 2014, Saeedi ve ark., 2019).**

Sıra	Ülke	Diyabetli Kişi Sayısı (milyon)	Küresel Pay (%)	Diyabet Prevalansı (%)	Nüfus (milyon)	Tip 2 Diyabet (%)	Tip 1 Diyabet (%)
1	Hindistan	212	%26	%16.2	1428	%95	%5
2	Çin	148	%18	%10.4	1412	%94	%6
3	ABD	42	%5.1	%12.6	332	%90	%10
4	Pakistan	36	%4.4	%16.6	241	%95	%5
5	Endonezya	25	%3.1	%9.1	279	%94	%6
6	Brezilya	22	%2.7	%10.2	215	%93	%7
7	Meksika	16	%2.0	%12.4	129	%93	%7
8	Bangladeş	13	%1.6	%8.3	173	%94	%6
9	Rusya	12	%1.5	%9.0	144	%92	%8
10	Türkiye	11	%1.3	%14.5	86	%93	%7

**1.1.2. Diyabetin Belirtileri**

Diyabetin kronik karakteri semptomların geç tespit edilmesine yol açsa da günlük hayatı etkileyen dikkat çekici belirtileri bulunmaktadır. Bu belirtiler arasında açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, hassasiyet, özellikle genital bölge, üriner kanal, deri ve ağızda tekrarlayan enfeksiyonlar, yaraların geç iyileşmesi, ağız kuruluğu, ayaklarda yanma, ağrı ve hissizlik, kaşınma, reaktif hipoglisemi, akantozis nigrikans, bulanık görme sayılabilir (Ramachandran A, 2014).

**1.1.3. Diyabetik Risk Faktörleri**

Diyabetin gelişiminde risk oluşturan faktörler modifiye edilebilir ve edilemez faktörler olarak gruplandırılabilir. Yaş, genetik, etnik köken, gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu (PKOS) kişinin değiştiremediği ve diyabet gelişimine neden olan risk faktörleri iken, obezite, sedanter yaşam tarzı, sağlıksız diyet, sigara içme ve uyku bozukluğu ise hastaların diyabet gelişimini geciktirmek ve/veya önlemek için değiştirilebilir risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca kişinin tıbbi geçmişi ve

kullandığı ilaçlar da diyabet riskine katkı sağlamaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar, hormonal bozukluklar ve kullanılan ilaçlar diyabet gelişimine etki etmektedir ( Arya, P, 2023).

#### **1.1.4. Diyabetin tanısı**

Diabetes mellitus tanısı; en az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen açlık plazma glukozu (APG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu (2. sa. PG), hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri ya da diyabete özgü semptomların (örneğin poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı veya hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda rastgele plazma glukozu (PG) ölçümleriyle konabilir. Bu testlerde elde edilen sonuçlar normal aralıkların üzerinde ancak diyabet tanı eşliğinin altında kalıyorsa, bu bireylerde “Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)”, “Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)” veya “Yüksek Risk Grubu (YRG)” gibi prediyabetik durumların varlığı değerlendirilebilir. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarına ilişkin güncel tanı ölçütleri Tablo 1.2’de sunulmaktadır. Tipik hiperglisemi semptomlarının bulunmadığı bireylerde tanı, ya aynı testin farklı bir günde tekrarlanmasıyla ya da farklı bir test yöntemiyle doğrulanmalıdır. Eğer iki farklı test yapıldığında sonuçlar birbiriyle çelişiyorsa, eşik değeri aşan test yeniden uygulanmalı ve yüksek sonuç tekrarlanırsa tanı kesinleştirilmelidir. Rastgele PG ölçümü, bireyin aç ya da tok olmasına bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde yapılan kan şekeri ölçümüdür. Eğer bu ölçümde değer 200 mg/dL ya da daha yüksek çıkarsa ve diyabetle ilişkili semptomlar mevcutsa, diabetes mellitus tanısı konulabilir. Eşik değerlere yakın ancak tanı koydurucu düzeyde olmayan bireylerde, hiperglisemi belirtileri hakkında bilgilendirme yapılmalı ve 3 ila 6 ay içinde testler tekrarlanmalıdır.

## 1.2: Diabetes mellitus ve Glukoz Metabolizması Bozukluklarının tanı kriterleri

Ölçüm Kriteri	Diyabet (DM)	Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	BAG + BGT	Yüksek Risk Grubu (YRG)	Ara Hiperglisemi*
Açlık Plazma Glukozu (APG) (≥8 saat açlık sonrası)	≥126 mg/dL	100–125 mg/dL	<100 mg/dL	100–125 mg/dL	–	
OGTT 2. saat Plazma Glukozu (75 g glukoz sonrası)	≥200 mg/dL	–	140–199 mg/dL	140–199 mg/dL	–	
OGTT 1. saat Plazma Glukozu (75 g glukoz sonrası)	≥209 mg/dL					≥155 mg/dL
Rastgele Plazma Glukozu	≥200 mg/dL + klasik diyabet semptomları	–	–	–	–	
HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin)	≥6.5% (≥48 mmol/mol)	–	–	–	5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)	

Ara Hiperglisemi: OGTT 1. saat plazma glukoz düzeyinin ≥155 mg/dL olması durumu. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi. HbA1c: Uzun dönem kan şekeri kontrol göstergesi. DM: Diyabet mellitus. BAG: Açlık glukoz düzeyinin hafif yüksekliği. BGT: Glukoz toleransında bozulma. YRG: Diyabet gelişme riski yüksek bireyleri kapsar

### 1.1.5 Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet, tek bir hastalık değil; çeşitli alt tipleri bulunan, gelişim mekanizmalarına ve nedenlerine göre farklılık gösteren kronik bir metabolik bozukluktur. Diabetes mellitusun tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet türleri olmak üzere 4 esas kategorisi vardır (Egan ve Dinneen, 2019).

### 1.2. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabetin, insülin üreten pankreatik  $\beta$  hücrelerinin doğrudan olmasa da bağışıklık sistemi ile ilişkili bir yıkımı sonucu ortaya çıktığı genel kabul görmektedir (Todd, 2010). Tip 1 diyabet tarihsel olarak, çocukluk ve genç dönemi hastalığı olarak kabul görüyordu fakat son on yılda bu görüş değişmiş ve hastalığın başlangıç evrelerinde oluşan semptomlar yaş gibi faktörleri sınırlayıcı olarak görmemektedir (Leslie, 2010). Tip 1 diyabet, otoimmün mekanizmalarla pankreastaki beta hücrelerin yok edilmesi sonucunda ortaya çıkması sonucu gelişmektedir. Bu süreç zarfında, vücut yanlış bir şekilde kendi insülin üreten hecrelerine saldırarak, insülin eksikliğinde neden oluyor. Aynı zamanda, genetik yatkınlık da tip 1 diyabet riskinin artmasında etkili olabilmektedir (American Diabetes Association, 2024).

Tip 1 diyabet hastalığının başlangıç evrelerinde çocuk ve ergenlerde başlıca olarak görülen belirtiler arasında; aşırı susama (polidipsi), sık idrara çıkma (poliüri) ve ayrıca aşırı yeme isteği (polifaji) gibi durumlar olan hiperglisemi görülmektedir. Bu semptomatik durumlar aynı zamanda yetişkin bireylerde görülmekte fakat daha seyrek gözlemlenmektedir. Tip 1 diyabet hastalığının diğer ayırt edici özelliklerinden birisi de hızlı dışarıdan insülin tedavisine gerek duymasıdır ve bu bireyin hayatının sonuna kadar sürdürülmelidir (Atkinson ve ark. 2014).

Diyabet tanısı, tarihsel olarak 7 mmol/L (126 mg/dL) veya daha yüksek açlık kan şekeri, hiperglisemi semptomlarıyla birlikte 11,1 mmol/L (200 mg/dL) veya daha yüksek herhangi bir kan şekeri değeri veya anormal bir 2 saatlik oral glukoz tolerans testi sonucu ile konulmaktadır (American Diabetes Association, 2010). 2009 yılında, Amerikan Diyabet Derneği, diyabet teşhisi için kılavuzlarını glikatlı hemoglobin (HBA1C; kan şekeri seviyelerinin son 3 ay boyunca ortalamasını yansıtan bir test) içerecek şekilde güncelledi (International Expert Committee, 2009). Tip 1 diyabet tanısının standart hale getirilmesi için yapılan çabalara rağmen, nedenleri ve sınıflandırması hala belirsizdir. Özellikle yetişkinlerde, tip 1 ile tip 2 diyabet

arasındaki farkı koymak zor olabilir. Tip 2 diyabet tanısı almış yetişkinlerin yaklaşık %5–15'inin aslında adaçayı otoantikorları taşıyan tip 1 diyabet hastası olabileceği düşünülmektedir (Tuomi, 2005). Eğer bu şekilde tip 1 diyabet hasta vakalarına, yanlış şekilde tip 2 diyabet hastalığı teşhisi koyulmuşsa, o zaman %50 oranında ve daha fazla oranda tip 1 diyabet hastalığı taşıyan bireylere tip 2 diyabet teşhisi konulmuştur. Bu sebepten dolayı, tip 1 diyabet hastalığı büyük ölçüde hafife alınmıştır (küçük ölçüde görülmüştür). Bu hastalığın doğru bir şekilde teşhisi konulması çok önemlidir ve tip 1 hastalığı tanısında diyabetik ketoasidozun doğru bir şekilde uygulanması durumunda hasta bireyin hayatta kalması için son derece önemli bir anahtar anlamına gelmektedir (Usher-Smith ve ark., 2011, Atkinson ve ark. 2014). Yetişkinlerde görülen tip 1 diyabet vakalarını tip 2 diyabetten ayırt etme çabaları, gizli otoimmün diyabet ve ketoz eğilimli diyabet gibi yeni hastalık sınıflamalarının ortaya atılmasına yol açmıştır (Leslie et al., 2008). Tip 1 diyabet ve LADA hastaları arasındaki geçmişe dönük benzerlikler ve tanı kriterlerinin net olmaması, LADA'nın diyabetin yeni bir alt tipi olarak kabul edilmesine yönelik ilgiyi artırmıştır (Gale, 2005).

### **1.2.1. Hastalığın Genetiği ve Heterojenliği**

Tip 1 diyabet, kalıtsal çok genli bir hastalık olup, özdeş ikizlerde %30-70 oranında (Redondo ve ark., 2008), kardeşlerde %6-7 oranında ve diyabetli anne ya da babaya sahip çocuklarda %1-9 arasında değişen bir risk taşır (Pociot & Lernmark, 2016). Hastalık erkeklerde kadınlara kıyasla daha çok görülmektedir (Diaz-Valencia ve ark., 2015). Antijen sunumu ile ilgili iki HLA sınıf 2 haplotipi olan HLA DRB10301-DQA10501-DQB10201 (DR3) ve HLA DRB10401-DQA10301-DQB10301 (DR4-DQ8), hastalığın kalıtsal geçişinin yaklaşık %50'sine katkı sağlar ve özellikle beyaz ırkta yaygındır. Diğer haplotiplerin, DRB11501-DQA10102-DQB1\*0602 (DR15-DQ6) gibi, tip 1 diyabet riskini azalttığı bilinmektedir. Bu HLA haplotiplerinin etkileşimde bulunarak risk değişim mekanizmaları tam olarak anlaşılmamaktadır. Farklı ırksal gruplarda farklı HLA bağlantıları tanınmakta, ancak bunlar yeterince iyi bir şekilde tanımlanamamaktadır (Noble, 2015). Tarihsel olarak, tip 1 diyabet riski yüksek olan kişiler araştırma için HLA riski veya ailesel risk veya her ikisine göre belirlenmiştir (TEDDY Study Group, 2007). HLA ve HLA dışı lokusların genetik risk skorlarının birleşik ölçümü, tip 1 diyabet geliştirme riskini ve tip 1 diyabetin tip 2 diyabetten ayırt edilmesini daha doğru bir şekilde tahmin etmeye yardımcı olabilir (Oram et al., 2016). Aynı zamanda genetik mühendisliğin ve genel olarak

genotiplenmenin daha ulaşılabilir olması, genetik risk derecelerini kullanarak gelecek yıllarda nüfus düzeyinde hastalık tahminini ve doğru teşhis konulmasını kolaylaştırabilir (Bonifacio ve ark., 2018).

Hastalığın heterojenliğine bakıldığında, Tip 1 diyabetin çoğu vakası, bağışıklık sistemi kaynaklı, hatta otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu da hastaların, hastalığın gelişiminde bağışıklık sisteminin rol oynadığına dair bazı belirtiler gösterdiği anlamına gelir (örneğin, otoantikorlar veya bağışıklık tepkilerini yöneten genlerle genetik bağlantılar). Ancak, tüm tip 1 diyabetli hastalar bu tür özellikler taşımadığından, bu durum tip 1A (otoimmün) diyabetin farklı bir sınıflandırmaya alınmasını gündeme getirmiştir (Eisenbarth, 2007). Spesifik patogenezi tam olarak belirlenemeyen ve immünolojik özellikler taşıyan, kendi kendine reaktif otoantikorlar ve tip 1B (idiyopatik) diyabeti içeren tip 1 hastalığına sahip hastaların %70-90'ı bu durumu temsil etmektedir (Gianani et al., 2010). Tip 1 diyabet tanısının karmaşıklaşmasına neden olan diğer etmenler arasında obezite sorununun yaygınlaşması (hem çocuklar hem de yetişkinler arasında), sağlık hizmeti sağlayıcılarının hastalığı tanılamada yaşadığı zorluklar ve göç ve sosyal değişimlerin etkisiyle artan genetik çeşitlilik bulunmaktadır (Wilkin, 2009, Söderström, Åman, & Hjern, 2012). 2011 yılında yapılan bir çalışmada, yetişkinlerde başlayan tip 1 diyabetin, çocuklardaki otoimmün tip 1 diyabetten yalnızca birkaç yaşa bağlı genetik etki farkı gösterdiği öne sürülmüştür (Howson ve ark., 2011). Sonuç olarak, tip 1 diyabet hastalığı patogenik durumları, genetiksel, aynı zamanda fenotipik ve genotipik olarak kendini gösteren farklı varyasyonlara sahip heterojen bir hastalık olarak kendini göstermektedir.

Tip 1 diyabet hastalığının kaynağı yıllardır bilim dünyası tarafından araştırılmaktadır. Bu anlamda, bu hastalığın ortaya çıkması için genetik yatkınlık önemli olsa da bununla birlikte tek başına yeterli değildir. Çevresel faktörlerin bu denli hastalığa karşı hangi düzeyde ve nasıl değişiklikler yarattığı hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Bundan başka, farklı hipotezler ileri sürülmektedir. Bu hipotezlerden bir tanesi, yaşam koşullarının sürekli artmasıyla birlikte mikroorganizmalara maruz kalma durumlarının azalması ve doğuştan sonraki çocukluk yıllarında bağışıklık sistemi aracılığıyla gelişen hastalıklara yakalanma oranlarındaki risk faktörlerinin bu hastalığı yaratma olasılığını artırabileceği yönünde düşünülmektedir (Forouhi & Wareham, 2010). Olgu-kontrol çalışmaları, erken yaşta

sosyal etkileşim, çeşitli enfeksiyonlara maruz kalma (örneğin viral enfeksiyonlar), toksinler ve yalnızca anne sütü ile beslenme ayrıca inek sütü kullanımının geciktirilmesi gibi faktörlerle tip 1 diyabet arasında ilişki ola bileceğini göstermişlerdir. Yeni hiptozlerden birisi, D vitamini ile omega-3 gibi yağ asitlerinin koruyucu bir yapı taşı oluşturduğunu iddia etmektedir. Fakat bu gibi faktörlerle hastalık arasında nedensel bir ilişki kurmak henüz mümkün olamamış ve daha fazla bilimsel araştırmalara gerek duyulmaktadır (Hyppönen ve ark. 2001, Norris ve ark. 2007).

Tip 1 diyabet prevalansı Venezuela ve Çin gibi ülkelerde aşırı düşük oranlara sahiptir (0.1/100,000/yıl). Finlandiya ve Sardinya'da sırasıyla 40,9 ve 37,8/100.000 kişi/yıl oranlarıyla oldukça yüksek Tip 1 diyabet vakaları bildirilmektedir. Sardinya'daki bu yüksek oran, İtalya geneline kıyasla dikkat çekici bir farklılık göstermekte ve ülkeler içindeki bölgesel farklılıklara işaret etmektedir. Örneğin, Çin'de bölgeler arasında oranlara bakıldığında 12 katlık bir fark (0,13–1,61/100.000) gözlemlenmektedir. Genel olarak, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde Tip 1 diyabet oranları yüksek ya da orta düzeyde seyrederken, Afrika'da genellikle orta seviyede, Asya'da ise düşük oranlarda görülmektedir. Bununla birlikte, Kuveyt gibi istisnai ülkelerde Asya ortalamasının oldukça üzerinde insidans oranlarına rastlanmaktadır (Forouhi & Wareham, 2010). Zamansal varyasyonlara bakıldığında, dünya genelinde yıllık ortalama %2,8-3,0 oranında, Avrupa'da ise 3.9% oranında artış gözlemlenmiştir (DIAMOND Project Group, 2006, Onkamo ve ark. 1999, Patterson ve ark. 2009). Genel olarak, bu artış oranları, daha çok diyabet hastalığının düşük sıklıkta görüldüğü ülkelerde daha belirgin durumdadır. En dikkat çekici artış, 0-4 yaş kategorisinde gözlemlenmiştir (DIAMOND Project Group, 2006). Tip 1 diyabet insidansı ayrıca mevsimsel farklılıklar da göstermektedir. Özellikle, sonbahar ve kış aylarında en yüksek seviyelere ulaşmaktadır (Moltchanova ve ark. (2009). Tip 1 diyabet (T1DM), diyabetin önemli türüdür ve genelde özellikle insülin eksikliği olan gençlerde teşhis edilir (Li vd., 2017). Bu hastalık insülin eksikliği ile alakadar artmış kan şekeri seviyeleri görünen otoimmün kronik bir hastalık türüdür. T1DM, çocukluk zamanı ortaya çıkan metabolik ve endokrin hastalıktır (Katsarou vd., 2017). Tip 1 diyabet hastalarında genelde otoimmün enflamatuar mekanizmalar tarafından pankreas beta hücreleri yok edilir (Egan ve Dinneen, 2019).

### 1.3. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet daha çok yaşlı yetişkinleri etkileyen Diabetes mellitus türlerinden biridir (Brutsaert, 2020). Diyabet hastalığına sahip olan insanların %50 oranından daha fazlası tip 2 diyabet hastalığı vardır (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2024). Tip 2 diyabet hastalığı, hedef organlarda pankreatik  $\beta$ -hücre disfonksiyonu ve insülin eksikliği ile karakterize edilir. Tip 2 diyabet (T2DM), azalan insülin üretimi, insülin direnci ve pankreas beta hücre yetmezliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalık türüdür (Olokoba vd., 2012). T2DM'in gelişimi insüline duyarlı dokuların ona yanıt verememesi ve pankreas beta hücrelerinden kusurlu insülin salgılanması sebebinden oluşur (Garcia ve ark., 2020). T2DM'li hastalar, hem makrovasküler (kardiyovasküler), hemde mikrovasküler (nefropati, nöropati ve retinopati) açısından risk altındadır (DeFronzo vd., 2015). Kardiyovasküler hastalık tip 2 diyabetle ilişkilidir ve bu morbidite ve mortaliteye sebep olan en büyük faktördür (Rawshani ve ark., 2017). Bu nedenle, hastalığın ilerlemesinin karşısına geçmek için ve kan basıncı gibi risk değerlerini azaltmak için glikoz ve lipit konsantrasyonlarını büyük şekilde kontrol edilmesine ihtiyaç duyuluyor (Gæde et al., 2003). İnsülin hormonu normal zamanlarda şekeri kan dolaşımından vücut hücrelerinin enerji kullanmaları için yardımcı rolünü üstlenmektedir. Tip 2 diyabet hastalığı zamanı vücut hücreleri bu hormona karşı düzgün yanıt veremediği için denge bozulmaktadır (Özay, Z. 2010).

#### 1.3.1 Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

1980 ve 2004 yılları arasında farklı sebeplerden dolayı, mesela hareketsiz yaşam tarzı, obezite, yaşlanan nüfus nedeniyle tüm dünyada tip 2 diyabet hastalığı oranları 4 kat artmıştır (Zhou ve ark., 2016). Dünya üzerinde 2015. Yılda küresel olarak 6. Engellik nedeni olarak raporlanmıştır (Collaborators, G. B. D., 2018). Küresel olarak, tahmini toplam nüfusun 537 milyon yetişkin bireylerinin diyabet hastalığı vardır ve bu insanların çoğu tip 2 diyabetdir bu rakamların 2045. Yıla kadar 783 milyona kadar çıka bileceği beklenilmektedir. Küresel olarak, tip 2 diyabet hastalarının %45 gibi oranlarda teşhis bile konulmadığı tahmin edilmektedir bu oran Afrika kıtasında %54, Kuzey Amerika kıtasında %24 oranlarında olduğu düşünülmektedir (Ogurtsova ve ark., 2022). Ayrıca 352 milyon insanın bozulmuş hızlı glikoz, aynı zamanda bozulmuş glikoz toleransına sahip olduğu raporlanmıştır (Hostalek, 2019). Bu nedenlerden dolayı, bu nüfusun 5-10% oranında tip 2 diyabet hastalığı her yıl büyük ihtimalle gelişmiş olabilir (Tabák ve ark., 2012).

Tip 2 diyabet hastalarının % 80 oranından fazlası, düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Buna karşın, Afrika kıtası en düşük diyabet prevalansına sahip kıtadır (%5.3). Bu kıtanın 25 yıl sonrasına kadar çok büyük derecede vaka sayılarının artacağı tahmin edilmektedir (Sun ve ark., 2022). Tip 2 diyabet hastalık vakaları 55 yaş üstü bireylerde hızlı bir şekilde artmaktadır (Lascar ve ark., 2018). Genellikle, tip 2 diyabet hastalığında, genetik ve epigenetik değişiklikler hastalığın dağılımıyla ilişkilidir. Çevresel faktörler, doğal aynı zamanda insan yapımı felaketler diyabet durumlarını ciddi bir şekilde etkileyebilmektedir (Alessi ve Yankiv, 2022).

Genom-wide çalışmaları, tip 2 diyabet hastalığının glisemik genetik özelliklerinin varyantlarını tanımlanmasına yol açmıştır fakat, bu toplam %10 oranında varyansları oluşturmaktadır. Bu nedenle, nadir varyantların önemli olduğu düşünülmektedir (Grarup ve ark., 2014). Gen ekspresyon ürünlerinin (mRNA) tüm genom analizlerini içeren transkriptomik çalışmalar, genotip ve fenotip arasında bağlantıları ortaya çıkararak tip 2 diyabet ve oboziteyle ilişkili genleri göstermişlerdir (Jenkinson ve ark., 2016). Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabeti ayırt etmek için, 20-40 yaşlarında bulunan yetişkinlerde tip 1 diyabet (9 tek nükleotid polimorfizminden oluşmaktadır) genetik risk skorları geliştirilmiştir. Nedenlerden birisi, tip 1 diyabetle, tip 2 diyabet hastalığının teşhisinin zor konulması, tanının sadece klinik özelliklere ve antikor markerlere dayanması halinde bu durumun daha da zorlaşması ile alakalıdır (Oram ve ark., 2016). Tip 2 diyabet, artan hiperinsülinemi, insülin direnci ve pankreatik  $\beta$ -hücre yetmezliği tarafından karakterize olunur (Holman ve ark., 2008). Genç hastalarda (10-17 yaş)  $\beta$ -hücre kaybı hızlı bir şekilde oluşuyor. Bu hasta vakaların genç yaşlarında tedavi başarısızlığında veya yanlış teşhis koyulmasından kaynaklıdır (TODAY Study Group, 2012). Tip 2 diyabet hastalığının gelişmesinde rol oynayan organlar arasında, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, beyin, yağ dokusu gibi organlar bulunmaktadır (DeFronzo, 2009). Bağışıklık sistemindeki değişiklikler, disregülasyonlar ayrıca bağırsakda, mikrobiyomdaki değişimler, inflamasyon gibi faktörler önemli patofizyolojik özellikler olarak ortaya çıkarmaktadır (Chatterjee ve ark., 2017, Schwartz ve ark., 2016).

Tip 2 diyabet hastalığına neden olan çeşitli faktörler vardır ve tip 2 diyabet hastalığına neden olan faktörler tip 1 diyabet hastalığına kıyasla daha iyi şekilde bilinmektedir. Bu hastalıkta, genetik faktörler önemli hususa sahip olsa da, yaş, aşırı kilo, obezite, fiziksel aktivite gibi faktörlerde risk faktörleri arasında kendi yerlerini

almaktadırlar. Ayrıca sigara kullanımını da diyabet riskini arttırması görülmektedir. En büyük risk faktörleri arasında vücutta yağ kütesinin artması gözlemlenmiştir (Roglic 2016). Eğer bireyin prediyabet veya hamilelik aşamasında gebelik diyabeti varsa bu ayrıca tip 2 diyabet hastalığına yakalanma oranını arttırmaktadır (Diabetes Prevention Program Research Group, 2015).

Tip 2 diyabet hastalığı aynı zamanda, aile, şecere tarihinden, yaş, etnik köken gibi faktörlere göre de değişiklik göstermektedir ve bu faktörlerden doğrudan kaçmak mümkün olmasa da, vücut ağırlığını, fiziksel aktiviteler gibi bazı özellikleri kontrol altında tutmak, bireyin doğrudan kendisi uygulayarak hastalığın karşısına geçebilmektedir (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Diyabet hastalığını ve diyabet-ilişkili hastalıkları önlemek için bazı dikkate alınması gereken kurallar ve takib edilmesi gereken planlar mevcuttur. Bununla birlikte, eğer iyi şekilde yönetilmezse, kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, sakız ve diğer diş sorunlarına ve birçok farklı, ciddi sağlık sorunlarına sebep olmaktadır. Aynı zamanda, birçok tip 2 diyabet vakalarında, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı da vardır (NAFLD). Diyabet ayrıca, depresyon, bazı kanser türleri ve demans gibi sağlık sorunları ile bağlantılıdır (Targher ve ark., 2007, Garg ve ark., 2014).

#### **1.4 Tip 1 Diyabet ile Tip 2 Diyabet Farklılıkları**

Tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasında farklılıkları anlamak, doğru teşhis konulmasında, efektif tedavi yöntemlerinin uygulanmasında ve ayrıca uzun dönem hastalığın yönetilmesinde hayati bir rol oynamaktadır. T1DM, otoimmün beta hücre yıkımı sonrası insülin yetmezliğiyle gelişmekte olan ve çocukluk çağında başlayan insüline bağımlı bir diyabet formuyken (Okur vd., 2017), T2DM, göreceli insülin sekresyonu eksikliği ve insülin direnciyle (Solis-Herrera vd., 2018) karakterizedir. Her iki diyabet türü de kan şekeri seviyesine neden olmasına karşın, hastalığın tabiatını bilimsel olarak anlamak, onun ilerlemesi ve terapötik yaklaşımlarında önemli boyutta farklılık göstermektedir (Zaccardi ve ark., 2016). Yanlış teşhis konulması durumunda, hastanın hayatında çok büyük risk faktörleri oluşmakta ve hayat kalitesi azaltılmaktadır. Tablo 1.3'de Tip 1 diyabet ile, tip 2 diyabet arasında bulunan ve farklılık gösteren özellikler derlenmiş ve sunulmuştur. Özellikler arasında, başlangıç yaş, insülin üretimi, önlenebilirlik, yaygın semptomlar gibi hususlar yer almaktadır.

Diyabet, başlıca iki ana gruba ayrılır: birincisi insülin eksikliğinden kaynaklanan Tip 1 Diyabet (T1DM), diğeri ise insüline karşı direnç gelişimi ve buna eşlik eden göreceli insülin yetersizliği ile karakterize edilen Tip 2 Diyabet (T2DM)'dir (Salsali ve Nathan, 2006).

Tip 1 diyabet belirtilerine bakıldığında, belirtiler çok hızlı bir şekilde, bir kaç gün veya hafta içinde gelişmektedir. Genel olarak, hastalık çocuklarda ve genç yetişkinlerde teşhis edilmektedir. Fakat hastalık her hangi yaşta da başlayabilir. Yaygın semptomlar arasında, aşırı susuz hiss etme, fazla yemek yemeye rağmen kilo kaybı ve daha sık idrar yapmak zorunluluğu gibi belirtiler yer almaktadır. Yetişkin tip 1 diyabet hastalarında belirtiler yavaş ilerlemekte ve tip 2 diyabet hastalığı şeklinde görülmektedir. Bu nedenle bu hastaların, hastalığı ortaya çıkarmak için bazı durumlarda spesifik test vermeleri gerekmektedir (Katsarou ve ark., 2017, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK], 2023).

Tip 2 diyabet semptomlarına bakıldığında, hastalık yavaşça gelişiyor ve gelişimi bir kaç yıl süre bilmektedir. Hatta birçok insanın hastalık belirtileri bile olmamakta, olsa bile bireyde fark oluşturmamaktadır. Hastalığın belirtileri arasında, akut ağrı, kronik ağrı, nöropati, depresyon, uyku bozukluğu, mide bulantısı veya kusma, kabızlık, cinsel sorunlar, ayaklarda veya ellerde ağrı ve uyuşma meydana gelmektedir (Sudore ve ark., 2012, Van Der Does ve ark., 1996).

Bundan başka, yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet ve tip 1 diyabetde, pozitif glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru, tip 2 diyabetdeyse negatif GAD antikoru bulunmaktadır. Aynı zamanda, diğer diyabet türlerine bakıldığında, şiddetli insüline dirençli diyabetde (SIRD olarak biliniyor), insülin direnci, obozite, geç başlangıç, böbrek hastalıklarına ve yağlı karaciğer hastalıklarında artan risk görülmektedir. Bir diğer diyabet türü olan hafif obozite ile ilişkili diyabete bakıldığında (MOD), insülin direncinde yetmezlik, obozite ve erken başlangıç gibi özellikler, hafif yaşa bağlı diyabetde (MARD) geç başlangıç, düşük komplikasyon riski gibi özellikler bulunmaktadır (Ahmad ve ark., 2022).

### 1.3. Tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasındaki farklılıklar.

Özellik	Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet	Kaynaklar
Başlangıç yaşı	Çocuk ve ergenlik	Genellikle yetişkinlik	Atkinson ve ark. (2014); Chatterjee ve ark. (2017)
Başlangıç hızı	Aniden	Aşamalı	TODAY Study Group, 2012
Önlenebilirlik	Önlenebilir değil	Büyük ölçüde önlenebilir	Roglic (2016)
Sebebi	Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı	Beta hücresi disfonksiyonu	Atkinson ve ark. (2014); DeFronzo (2009)
İnsülin üretimi	İnsülin üretimi çok az veya hiç	İnsülin üretimi normal veya azaltılmış olabilir	Atkinson ve ark. (2014); Schwartz ve ark. (2016)
Vücut ağırlığı	Genellikle normal veya düşük ağırlık	Obez ve aşırı kilo	Chatterjee ve ark. (2017)
Aile geçmişi	Daha az yaygın	Yaygın	Schwartz ve ark. (2016)
Tedavi	Yaşam boyu insülin tedavisi	fiziksel aktivite, gerekirse insülin tedavisi	Holman ve ark. (2008); Chatterjee ve ark. (2017)
Yaygın belirtiler	Sık idrara çıkma, susuzluk, kilo kaybı	Yorgunluk, bulanık görme, yavaş iyileşme	Chatterjee ve ark. (2017); Lascar ve ark. (2018)

### 1.5. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk tanısı gebelik zamanı teşhis edilen veya gebelik sırasında başlayan, farklı seviyelerde hiperglisemi ile görünen anormal glukoz intoleransıdır (Sarıyıldız vd., 2020). GDM tanısı artmış açlık glukozu ya da oral glukoz tolerans testiyle konur (Willer vd, 2023). Gestasyonel diyabetin, kadınlarda ilerleyen dönemlerde tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı kabul edilmektedir (Emily vd, 2019). Hamilelik döneminden önce var olan diyabetin, yenidoğan bebek üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olabileceği bilinmektedir (Duncan, 1882). Genellikle, gebelik esnasında, hamileliğin orta evrelerine doğru, üçüncü trimester boyunca devam eden bir insülin direnci meydana gelmektedir. Bu süreçte, insülin direnci tip 2 diyabetli bireylerde görülen düzeylere yaklaşmaktadır. İnsülin direncinin artmasının iki önemli sebebi vardır. İlk olarak, anne maternal yağ, adipozitedir. Daha çok vücut yağı insülin direncine neden olabilir aynı zamanda plasentada bulunan hormonal ürünler, insülinin etkiyi azaltmasını azaltmaktadır. Doğum sonrası insülin direncinin hızlı bir şekilde azalması, plasental hormonların önemli faktör olduğunu göstermektedir. Bir diğeri ise, hamilelik döneminde insülin direncini telafi etmek için pankreas  $\beta$ -hücreleri

normal bir şekilde sentezlenmekte ve daha çok insülin üretmektedir. Bu nedenle, insülin direncinin artmasına rağmen, kan şekeri değerleri nisbi olarak sabit kalmaktadır.  $\beta$ -hücrelerin daha çok insülin sentezlenmesi ve ayarlanması gibi özellikleri vardır ve bu hücrelerin adapte olması kan şekeri değerlerinin gebelik esnasında normal düzeylerde kalmasına yardımcı olmaktadır (Kelstrup ve ark., 2013, Buchanan ve Xiang, 2005). Çalışmalar, insülin gereksiniminin gestasyonel diyabet hastalığı olan kadınlarda yüksek olduğunu göstermektedir ve kadınların normal gebelere göre besinlere karşı daha az insülin tepkisi verdiği görülmektedir (Xiang et al., 1999, Catalano ve ark., 1993). GDM'li kadınların hamileliği takip eden yıllarda tip 2 diyabet geliştirme olasılıkları yüksektir (Coustan 2013).

## **1.6. Diğer Nadir Diyabet Formları**

### **1.6.1. Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet**

Yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (LADA), hem tip 2 diyabeti hem de tip 1 diyabeti karakterize eden benzersiz bir hastalıktır. "Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet" (LADA) terimi ilk olarak Tuomi ve arkadaşlarına (1993) göre ilk olarak tanımlanmıştır. Tanı sırasında, derhal insülin tedavisi gerektirmeyen ve aşamalı şekilde gelişmekte olan otoimmün (tip 1 diyabet) formuna sahip bireylere atıfta bulunmak için tanıtıldı (Tuomi ve ark., 1993). Yavaş ilerleyen tip 1 diyabeti olan bireyler, daha önce sadece beta hücreleriyle sınırlı bir adacık hücresi antikorları (ICA) immünofloresan boyama modeliyle tanımlanmışlardı (Genovese vd., 1992). Fakat, LADA'nın ortaya çıkışı, GAD antikorlarına yönelik bir biyokimyasal testin geliştirilmesinden sonra ortaya çıkmıştır (Hagopian vd., 1993). LADA diyabet türlerine arasında önem taşımaktadır ve bu hastalığı anlamak, uygun bir şekilde kontrol etmek ve tanıtmak çok önemlidir.

T1DM genelde pankreatik beta adacık hücrelerinin hızlı otoimmün hasarı ile karakterize edilmektedir. Bu da hastaların insülin tedavisine daha bağımlı hale gelmesine neden olur. T1DM'nin bir alt tipi olan yetişkinlerde latent otoimmün diyabet (LADA) ise, pankreatik beta adacık hücrelerinin yavaş otoimmün hasarı ile meydana gelir (Xiang vd., 2015). LADA genellikle 25-30 yaş üstü kişilerde görülür (Buzzetti vd., 2017). Hastalar, tanı konulduktan sonra en az 6 ay insüline gereksinim duymazlar (Bluestone vd., 2010; Buzzetti vd., 2017).

LADA'la T1DM ve T2DM arasında otoimmün yanıt, klinik metabolik özellikler, adacık fonksiyonlarının azalması hızı gibi farklılıkları vardır. LADA ile T2DM ve T1DM arasında farklılıklar Tablo 1.4. sunulmuştur. LADA, diyabetli hastaların yaklaşık %2 ile %12'sini oluşturur (Hu ve ark., 2022). Her ne kadar LADA, erişkinlerde en yaygın görülen otoimmün diyabet türü olsa da, bu konudaki klinik araştırmalar sınırlı sayıda (Liu, B vd., 2019).

Genel olarak, LADA, T2DM diyabetle karıştırılır. Fakat arada çeşitli farklılıklar vardır: çünkü pankreas  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımı sebebiyle insülinin üretimi en sonda azalır (Ravikumar vd, 2023). LADA'lı bireylerde glutamik asit dekarboksilaz (GAD), adacık antijeni-2 (IA-2) ve insülin otoantikoru sıkça gözlemlenir. Bu otoantikorlar, hem tedavi yaklaşımlarını şekillendirmede hem de LADA'nın tip 2 diyabetten ayırt edilmesinde kritik rol oynar. Epidemiyolojik veriler, LADA'nın erişkinlerde görülen diyabet vakalarının yaklaşık %3 ile %11'ini oluşturabileceğini göstermektedir. Batı toplumlarında tip 2 diyabet tanısı almış bireyler arasında LADA insidansı %2.91 ile %10 arasında değişkenlik göstermektedir (Liu, B vd., 2020). LADA ile ilişkili vakaları doğru şekilde tanımlayabilmek adına, yeni teşhis edilen tüm tip 2 diyabet hastalarında adacık otoantikoruyla yönelik testlerin yapılması önerilmektedir. LADA'nın erken dönemde saptanması ve bireye özel bir tedavi planı geliştirilmesi, hem otoimmün yanıtın ilerlemesini önlemek hem de  $\beta$  hücrelerinin işlevselliğini korumak açısından büyük önem taşımaktadır (Pieralice ve Pozzilli, 2018).

LADA'nın tanı kriterleri, yalnızca klinik belirtileri değil, aynı zamanda  $\beta$  hücre fonksiyonu ve uzun vadeli komplikasyonlarla ilgili unsurları da içermektedir. LADA genellikle insülin gereksinimi olmaksızın tip 2 diyabet tablosuyla başlar; zamanla  $\beta$  hücre apoptozuna ilerleyerek, tip 2 diyabetin insülin bağımsız erken dönem özelliklerini yansıtır. Ancak dikkat çekici bir şekilde, bu hastalarda işlevsel  $\beta$  hücre kaybı, tip 2 diyabetli bireylerde görülenden üç kat daha fazladır. LADA olasılığı yüksek olan ve adacık otoantikoru açısından taranması gereken diyabetli bireylerin belirlenmesi, dikkatli bir klinik değerlendirme süreci gerektirmektedir. Bununla birlikte, klinik bulgulara dayanarak yapılan güvenilir risk tahminleri henüz yeterince geliştirilmemiştir. Günümüzde birçok sağlık profesyoneli, otoimmün diyabet riskini değerlendirirken ağırlıklı olarak yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ) gibi temel ölçütlere dayanmaktadır (Yang ve ark., 2004).

LADA tanısı almış hastalar, tip 2 diyabet tanısı konan bireylere kıyasla daha düşük metabolik sendrom prevalansı ve daha sağlıklı kan basıncı, lipid profilleri ve bel-kalça oranı gibi eşlik eden parametrelere sahiptir (Lee ve ark., 2009). Metabolik sendrom, bu tür diyabet vakalarında tip 1 diyabete kıyasla çok daha belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Ayrıca, LADA tanısı almış hastalarda trigliserit seviyeleri, tip 2 diyabet hastalarına göre daha yüksek olarak gözlemlenmektedir (Mollo ve ark., 2013).

LADA tanısı şu anda 3 kritere dayanarak hayata geçiriliyor. Diyabetin başlangıcında yetişkin yaşı, dolaşım adacık otoantikörlerinin varlığı ve 3. Olarak teşhis sonrası en az 6 ay boyunca insülin gereksinimi eksikliği. Adacık antikörleri beta hücre autoimmün markerlerdir ve bu LADA' nı tip 2 diyabetden ayırt ediyor. Teşhis sonrası, insülin kullanılmasına ihtiyaç duyulmayan evrede LADA' nı tip 1 diyabet türünden ayırmak için kullanılır (Furlanos vd., 2005). Yetişkin yaş aralığı farklı kaynaklara göre değişiklik gösterebilir ve bazı tanımlarda 15-30 yaş arası kabul edilirken, bazılarında bu sınır 70 yaşına kadar uzatılabilir. Tip 2 diyabet özellikleri gösteren 15 yaşından küçük çocuklarda da diyabetle ilişkili otoantikörler (DAA) tespit edilebilir. Bu durumda bu bireyler otoimmün diyabetli sayıla bilir. Fakat, kullanılan testler sonucunda, çocukluk dönemi tip 1 diyabete dayandığı için tamamen doğru olmaya bilir ve %100 oranında doğruluk sağlayamaz (Schlosser vd., 2010). Bu diyabetle ilişkili otoantikörler (DAA), glutamik asit dekarboksilaz 65 (GADA), insülinom ile ilişkili antijen 2 (IA-2A), adacık hücreleri (ICA) ve çinko taşıyıcı 8 (ZNT8A) hedefleyenlerini içermektedir, aynı zamanda otoantikör pozitifliğini belirleme kriterleri evrensel olarak kabul edilmez ve çeşitli çalışmalar yürütülmekte ve olumlu bir sonuç tanımlamak için farklı eşik değerleri kullanılmaktadır (Laugesen vd., 2015).

**1.4. LADA ile T2DM ve T1DM arasındaki klinik özellikler karşılaştırması (Vijay & Ariba, 2023' den uyarlanmıştır).**

<b>Klinik ve genetik özellikler</b>	<b>LADA</b>	<b>T2DM</b>	<b>T1DM</b>
Teşhis konulduğu yaş	Genellikle > 30-35 yıl	Herhangi	Genellikle çocukluk çağında, çok nadiren yetişkin dönemde görülür
İnsülin direnci	Genellikle yüksek	Genellikle yüksek	Yok
$\beta$ - hücre fonksiyonu	Fonksiyon azaldı	Normal veya bir azcık artmış olabilir	Fonksiyon kaybı görülür
İnsülin gereksinimi	Genellikle tanıdan 6 ay sonra gereklidir	Tanıdan yıllar sonra gerekli ola bilir	Teşhis zamanı gereklidir
Vücut kütle indeksi	Normal nadiren obez	>25.0, >30.0 aşırı kilolu veya obez	Normal veya az kilolu (<18.5)
Komplikasyon riski	Kariyovasküler hastalıklar için artan risk	Kariyovasküler hastalıklar için artan risk	Kariyovasküler hastalıklar için artan risk
Aile tarihi	Mevcut olabilir veya olmayabilir	Sıklıkla mevcut	Mevcut olabilir veya olmayabilir
HLA hassaslığı	Yüksek	Biraz arttı	Artan
Otoimmünite	Hafifçe kabarık	Yok	Artan

**1.7. Mikrona'lar (MiRNA/Mir)**

MikroRNA'lar, post transkripsiyonel seviyede gen anlatımını düzenleyen kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. MiRNA'lar, evrimsel olarak korunmuş 22-24 nükleotitten oluşan küçük tek zincirli moleküllerdir. MiRNA'lar, protein kodlayan genlerin anlatımını transkripsiyonel baskılamanın ve/veya mRNA yıkımının yönetilmesi ile baskılar. MiRNA'lar, düzenleyici eylemlerine, tamamlayıcı bölgeleri taşıyan hedef mRNA'ların 3' çevrilmemiş bölgesine kusurlu bağlanma yoluyla aracılık eder (Anglicheau ve ark., 2010). Memeli hücrelerinde protein kodlayan genlerin %60'ından fazlası, mikroRNA'lar (miRNA'lar) tarafından düzenlenmektedir. Bu düzenleme, miRNA'ların 5'-uçlarında bulunan tohum bölgesi aracılığıyla hedef mRNA'ların 3'-uçtaki transkripti (3'UTR) ile kısmi baz eşleşmesi oluşturması yoluyla gerçekleşir. Hedefleme süreci oldukça karmaşık olup, hücresel bağlama özgü olarak dinamik şekilde kontrol edilir. Bu etkileşimler genellikle hedef genin translasyonunun

baskılanmasına ya da mRNA kararlılığının azalmasına neden olarak, gen ifadesinde azalmaya yol açar. (Kim ve Zhang, 2019).

Birçok durumda miRNA, transkripsiyon sonrası evrede negatif düzenleyiciler olarak görev alır. miRNA düzensizliği, glukoz metabolizmasında kritik bozunmaya sebep olabilir. Apoptozu ve hücre sağkalımını regüle etmek için miRNA'lar genelde anti-apoptotik Bcl ve pro-apoptotik Bax gibi hücre apoptozuyla alakalı genleri hedef olarak işlev görür (Feng vd., 2016). Diyabet öncesi hastaların kanında beta adacık hücresine spesifik miRNA'ların birikmesi, miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Diyabette miRNA'lar insülin direnci ve insülin üretimiyle alakalı genlerin aşağı ve yukarı düzenlenmesi ile ilişkilidir. miRNA'lar hem patolojik hem de biyolojik şartlarda hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyerek işlev görürler. Diyabette bazı miRNA (miR146a, miR-7, miR-375 vb.)'ların farklı şekilde eksprese edildikleri (ekspresyonları) bildirilmiştir (Ma vd., 2011). MicroRNA'lar (miRNA'lar), hedef mRNA'ların 3' yenilenmeyen bölgelerine (UTR) bağlanarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu bağlanma, mRNA'nın bozunmasına veya çevirisinin inhibe edilmesine yol açarak protein sentezini kontrol eder. Ayrıca, miRNA'lar hücreler arası iletişimi modüle ederek gelişim, farklılaşma ve homeostaz gibi hücreyel süreçleri etkiler ( Jacob vd., 2018).

miRNA'lar, normal gelişim ve çeşitli biyolojik süreçler için gerekli olup miRNA anlatım bozuklukları pek çok hastalıkla bağlantılıdır. miRNA'lar hücre dışı sıvılara salınır ve pek çok hastalıkta biyobelirteç görevi görürler (O'Brien vd., 2018). miRNA'ların amniyotik sıvı, vücut sıvıları, idrar, göz yaşı, tükürük, kolostrum ve anne sütü ve kan dahil diğer vücut sıvılarında stabil olarak bulunduğu bildirilmiştir (Cortez vd., 2011). Tek miRNA birden fazla geni hedefleyebildiği ve bir gen birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği için, miRNA'ların ve bu miRNA'ları kodlayan genlerdeki mutasyonların fonksiyonel etkilerini anlamak için hastalığın ilerleme mekanizmaları ile alakalı yeni bilgiler sağlanabilir (Chichholiya vd., 2021). Hücre içindeki miRNA'lara kıyasla dolaşımdaki miRNA'ların tespiti daha kolaydır (Bolkent, 2018).

Serum, plazma idrar ve tükürükten kolaylıkla tespit edilen miRNA'lar, diyabet dahil birçok hastalığın teşhis edilmesinde ve alt tiplendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Northern blot, Southern blot, mikrodizin ve gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) gibi pek çok teknikle incelenebilmektedir (Kroh vd., 2010; Tana vd., 2017).

Son yapılan çalışmalar miRNA'ların insülin sekresyonu, pankreatik adacık gelişimi, pankreatik beta hücre farklılaşması, glukoz ve lipid metabolizması ve farklı diyabet formları ile ikincil komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (He vd., 2017; Assmann vd., 2017; Yu, 2019; Tang 2008). Glukoz homeostazında rol oynayan miRNA'lar tanımlanmıştır. Örneğin, miR375 pankreas hedefler ve insülin salınımı, pankreatik adacık gelişimi ile, miR29a kas, adipoz doku ve karaciğeri hedefler ve glukoz transportu ile, miR143 adipoz dokuyu hedefler ve adiposit farklılaşması ile, miR1ise kalbi hedefler ve kalp gelişimi ile, miR192 böbreği hedefler ve böbrek ve diyabetik nefropati gelişimi ile ilişkilidir. (Tang 2008) Bunlardan bazıları (miR-31, miR-155, miR-146a, miR-199a ve miR-181a) immün hücre fonksiyonlarının düzenlemesiyle ilişkilirken, diğerleri (miR-34a ve miR-9) pankreatik beta adacık hücre fonksiyonlarıyla alakalıdır (Yu vd., 2019).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikroRNA'ların (miRNA'lar) pankreas adacıklarının gelişimi,  $\beta$ -hücre farklılaşması ve insülin sekresyonunun düzenlenmesinde kritik roller üstlendiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, miRNA'ların glikoz ve lipid metabolizmasını dolaylı yollarla etkilediği ve bu mekanizmalar aracılığıyla diyabetle ilişkili ikincil komplikasyonların gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Tang ve ark., 2008).

Türkiye'de diabetik bireylerde yapılan bir yüksek lisans çalışması diyabet ile ilişkilendirilmiş yedi miRNA'larla ve farelerde araştırılmış üç miRNA (miRNA-129-1-3p, miRNA-137 ve miRNA-212-3p) toplam on miRNA diyabetik nefropatili T2DM hastasında incelenmiştir. Bu çalışmada miRNA-21-3 ve miRNA-192-5p'nin diyabetik nefropatiyi sağlıklı bireylerden ayırt etmedeki tanısal performansı yüksek bulunmuştur (Akpınar, 2019). MikroRNA'lar, yeni keşfedilen bir hücre düzenleme sistemi oluşturur ve özellikle iki miRNA (miR-146a ve miR-155), inflamasyonun düzenleyicileri ve biyobelirteçleri olarak tanımlanmıştır (Baldeon vd., 2014). miR-155 beta hücre integrasyon kümesi (BIC) geni tarafından kodlanır ve anlatımı farklı hücre ve doku tiplerinde değişir. BIC genine bağlanan çok sayıda transkripsiyon faktörü (NF- $\kappa$ B, SMAD4, ISRE, IRF and AP-1) tanımlanmıştır. Birçok metabolik yolak üzerinden düzenlenir ve kanser ve pulmoner bozukluklar gibi inflamatuvar hastalıkları düzenlemeye yardımcı olur (Mahesh ve Biswas, 2019). MiR-155 hücre proliferasyonu ve farklılaşması ile sitokin ve antikor üretimi gibi efektör yanıtlarının düzenleyicisidir.

Aynı zamanda miR-155 insülin duyarlılığı için pozitif bir regülatör ve normal kan şekeri düzeyinin korunması için gereklidir (Smit-McBride ve Morse, 2021). miR-155 nükleer faktör kappa B (NFkB)'nin transaktivasyonel hedefidir. NFkB mir-155'i yukarı regüle eder. Yukarı regüle edilen miR-155 IKK $\beta$  ve IKK $\beta$ 'u hedefleyerek NFkB limitasyonuna yol açar. Beta hücreleri IL-1'e maruz kaldığında NFkB aktive olur ve nükleusa geçer. Bu aktivasyon beta hücre disfonksiyonu ve apoptoza yol açan birçok genin anlatımını düzenler (Elfaki vd., 2019).



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Gruplarının oluşturulması

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra (23.10.2023-2207701 sayılı) çalışmaya iki grup dahil edildi: hasta (kontrol) ve sağlıklı. İTF İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Diyabet Polikliniğine başvuran ve klinik/laboratuvar parametreleriyle LADA olarak tanı almış 55 hasta ve 60 sağlıklı (kontrol) dahil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı (kontrol) grubuna dahil edilen bireylerin kullandığı ilaçlar, diyabet komplikasyonları, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eşlik eden kronik hastalıklar, risk faktörleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları, yaş, başvurudaki fizik muayene bulgularını da içeren bilgiler hasta ve sağlıklı (kontrol) takip formu doldurularak elde edilmiştir. Hasta ve kontrollerden (sağlıklı) 8 saat açlık sonrası 10 cc venöz kan alınmıştır. Hasta ve sağlıklı (kontrol) bireylerin çalışmaya katılımı sadece kan örneklerinin alınması ve genetik analizin yapılması amacıyla sınırlandırılmıştır. Ekstra invazif bir işlem uygulanmamıştır. Alınan kan örneklerinden miR-155 Rs767649 A>T polimorfizminin araştırılması için kit protokolüne uygun olacak şekilde DNA izolasyonu yapılmıştır. Periferik kandan genomik DNA izole etmek için kitin içinde sırasıyla hücre membranı ve hücre çekirdeğini parçalayarak hücrenin içeriği ve genetik materyalini dışarı çıkaracak hücre ve doku lizis tamponu, açığa çıkmış olan proteinleri uzaklaştırmak için protein çöktürme solüsyonu, RNA kontaminasyonunu önlemek amacıyla RNaz A, ortamda bulunan diğer enzimleri inaktive etmek ve proteinleri parçalamak için Proteinaz K ve DNA izolatının bozunmadan saklanması için TE tamponunu içermektedir. Hücre ve hücre çekirdek membranlarının uzaklaştırılması, proteinlerin çöktürülmesi ve DNA'nın çöktürülmesi için santrifüj yapılmıştır. DNA örneklerinin saflık ölçümleri nanodrop ile 260 ve 280 nm'de yapılmış ve DNA konsantrasyonları hesaplanmıştır. Nükleik asitlerin saflığı için 230 ile 320 nm arasında

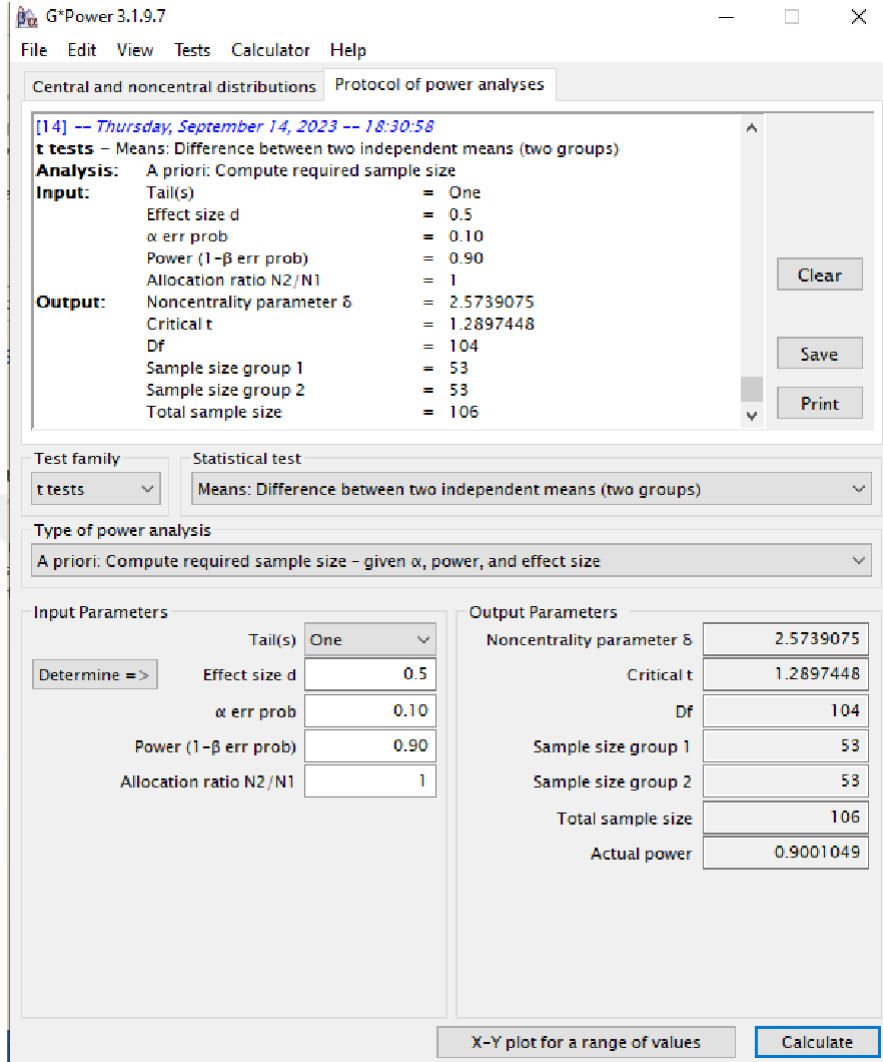
ölçüm yapılmış ve çalışma gruplarının genetik bulguları biyokimyasal ve klinik verileri ile beraber SPSS v.24.0 paket programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada hasta ve sağlıklıların (kontrol) yer aldığı iki grup kullanılmıştır.

1. Hasta grubu ; LADA klinik tanı ve 30 yaş üzeri 49 yetişkinden oluşmuştur.
2. Kontrol Grubu; Kendisinde ve ailesinde metabolik/diyabet olmayan 30 yaş ve üzeri 62 sağlıklıdan (kontrol) oluşturulmuştur. Hasta ve sağlıklı (kontrol) grupların cinsiyet ve yaş bakımından denk olması planlanmıştır.

### **2.1.1 Güç Analizi**

Çalışma gruplarının büyüklüğü güç analizi yapılarak tespit edilmiştir. Power analiz için “G\*Power 3.1.9.7 programı” kullanılarak %95 güven aralığında ( $\alpha=0,05$ ) 0,90 power'a ulaşmak için ve istatistik anlamlılığı artırmak için gereken en az örnek sayısı 106 (53 vaka, 53 kontrol) olarak tespit edilmiştir. Bunun için 60'ar kişilik gruplar oluşturulması planlanmıştır.



Şekil1.1 Güç Analizi

## KULLANILAN KİMYASALLAR

- %96'lık Etanol (MULTIPLUS)
- DNA izolasyon kiti
- 6X DNA yükleme boyası
- Etidyum bromür
- Teksoll (TEKKİM)

- dH<sub>2</sub>O

- 
- DNA büyüklük boyası

- 
- Agaroz

## **KULLANILAN CİHAZLAR**

- Derin Dondurucu (Bosch SN: 6966)
- Spektrofometre (Thermo Fisher Scientific 5119200)
- PCR Cihazı (TECHNE TC-512)
- Termal Döngü Cihazı (BIO-RAD T100TM)
- Buz Dolabı
- UV transillüminatör (SPECTROLINE TI-312E/F)
- Real-time Cihazı (BIO-RAD – Model No: CFX Connect)
- Otoklav Cihazı (BES-MODEL: Dik Tip Otoklav)
- Etüv ( Elektromag M420)
- Vortex
- Santrifuj (eppendorf 5415-R)
- Isı bloğu (Thermoblock TDB120)
- Mikrodalga (SAMSUNG ME711K)
- Elektroforez tankı (Claver)
- Elektroforez güç kaynağı (Thermo Fisher Scientific ECS250-90)

- Mikrodalga (SAMSUNG ME711K)
- Hassas terazi (ISOLAB)

### **LABORATUVAR MALZEMELERİ**

- 1,5 mL`lik eppendorf tüp (Axycell)
- 0,6 mL eppendorf tüp (Axycell)
- 0,2 mL`lik Eppendorf tüp (Axycell)
- 10ml - vakumlu mor kapaklı(EDTA`lı) kan alma tüpü
- 5mL vakumlu jelli sarı kapaklı kan tüpü (Vacusera)
- 0,1-10 µL, 20-200 µL
- 100-1000 µL mikropipet ucu (Axycell)

### **BİLGİSAYAR VE İSTATİSTİK PROGRAMI**

Çalışma gruplarının genetik bulguları klinik ve biyokimyasal verileri ile birlikte SPSS v.24.0 paket programında istatistiksel olarak değerlendirilecektir. miR-155 ile hedefi olan TNFa gen anlatımının LADA patogenezindeki rolü incelenecektir. İstatiksel anlamlılık eşiği  $p < 0,05$  olarak nitelendirilmiştir.

Kan basıncı, VKİ ve serum lipid seviyeleri gibi tanımlayıcı istatistiksel analizler ve niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılması için öğrencilerin t testi kullanıldı. Ayrıca, niteliksel verilerin kıyaslanması için Hardy-Weinberg dengesine uygun olarak Ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Student'ın t-testi ve X2 yöntemi, klinik olmayan ve klinik parametrelerin alleller ile karşılaştırılması için kullanılmıştır. İki değişken içeren genotip kıyaslamalarında ANOVA testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki risk etkenlerini belirlemek için %95 güven aralığı (%95 GA) ve güvenlik oranı (OR) kullanıldı. Allel frekansı hesaplanırken gen sayma tekniği kullanılmıştır.

LADA gelişiminde risk oluşturduğu gözlemlenen biyokimyasal ve genetik parametrelerin etkileri logistik regresyon analiziyle araştırılmıştır.

## 2.2YÖNTEM

### 2.2.1 Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Alınan kan numunesinden miR-155 Rs767649 A>T polimorfizminin incelenmesi için ticari kit ile DNA izolasyonu ve miRNA ekspresyon analizi için ticari kit ile RNA izolasyonu yapılmıştır. DNA ve RNA izolasyonu kitin önerdiği protokole uygun şekilde ticari kit ile gerçekleştirilecektir.

Periferik kandan genomik DNA izole etmek için kit içinde hücre membran ve hücre çekirdek membranını parçalayarak hücrenin içerik ve genetik materyalini uzaklaştıracak hücre ve doku lizis tamponu, ortaya çıkarılan proteinleri uzaklaştırmak amacıyla protein çöktürme solüsyonu, RNA kontaminasyonunu engellemek amacıyla RNaz A, ortamda bulunan diğer enzimlerin inaktive edilmesi için ve içerisindeki proteinleri parçalamak amacıyla Proteinaz K ve DNA izolatının bozunmamasına yarayan TE tamponunu vardır. Hücre ve çekirdek membranlarının uzaklaştırılması, proteinlerin ve DNA'nın çöktürülmesi için santrifüjleme yapılmıştır.

#### Kit içeriği:

- PBS solüsyonu

- CL tamponu

- CW1 tamponu

- CW2 tamponu

- CE tamponu (pH: 9)

- Proteinaz K

- TPB tamponu

- EZ-10 (toplama tüpleri)

### **Protokol:**

1. Kan örneğinin hazırlanması: 2 mL'lik bir santrifüj tüpüne 100 µL kan örneği aktarıldı ve buna 100 µL PBS solüsyonu eklendi ve iyice vortekslendi. Bu karışım oda sıcaklığında 1 dakika boyunca inkübe edildi.
2. Karışıma 20 µL proteinaz K eklenerek pipetleme yapıldı ve üzerine 200 µL CL tanponu ilave edilip, vortekslendi. Daha sonra 56°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
3. Karışıma 200 µL %100'lük etanol eklenerek iyice pipetleme yapıldı.
4. Karışım yeni bir santrifüj tüpüne aktarıldı, oda sıcaklığında 1-2 dakika boyunca inkübe edildi. Sonrasında 10000 rpm'de 2 dakika santrifüjlenerek süpernatant uzaklaştırıldı.
5. Karışıma 500 µL CW1 solüsyonu eklenip, 10000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
6. Sonrasında 500 µL CW2 solüsyonu eklenip, 10000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
7. Süpernatant uzaklaştırıldı ve kalan CW2 solüsyonunu uzaklaştırmak için tekrar 10000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
8. EZ-10 kolonu 1,5 mL'lik bir ependorfa yerleştirildi ve kolon membranının ortasına 30-50 µL CE tanponu eklenerek oda sıcaklığında 2-3 dakika bekletildi.
9. DNA'nın kolondan ayrılması için 10000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.
10. DNA örnekleri %1'lik agaroz jelde ayrıştırıldı ve spektrofotometrik olarak konsantrasyonları ölçüldü.
11. Örnekler bir sonraki aşamaya kadar -20°C'de saklandı.

### 2.2.2 DNA Konsantrasyon ve Kalite Tayini

DNA örneklerinin saflık tayinleri nanodrop cihazıyla 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçülerek DNA konsantrasyonları hesaplandı. Nükleik asitlerin saflığını belirlemek için 230 ile 320 nm dalga boyları arasında ölçüm yapıldı. Bu değerler organik atıklar ve kontaminantların oranını göstermektedir. DNA saflığı ve konsantrasyonu aşağıdaki formüller ile hesaplandı:

Konsantrasyon=  $(A_{260} - A_{320}) \times \text{dilüsyon faktörü} \times 50 \mu\text{g/ml}$  DNA'nın saflığı

$$(A_{260}/A_{280}) = (A_{260} - A_{320}) \div (A_{280} - A_{320})$$

DNA için  $A_{260}/280$  oranı 1.8-2.0 arasında olmalıdır.

### **2.2.3 %1`lik Agaroz Jelin Hazırlanması**

0,5 g agaroz erlene aktarıldı. Erlen içerisinde 50 mL 1XTAE eklenildi ve mikrodalgada 2 dakika kaynatıldı. Erlen, soğuk su ile ılık hale getirilerek 1,5 µL EtBr eklendi. Jel tepsisine örnek sayısı kadar tarak yerleştirildi ve ılıyan erlen yavaşça karıştırılarak homojenize edildi . Agaroz çözeltisi dikkatli bir şekilde jel tepsisine aktarıldı. Jel polimerize oluncaya dek 10-20 dakika beklendi. Jeldeki taraklar dikkatlice uzaklaştırıldı. Jel, içerisinde 1XTAE bulunan elektroforez tankına aktarıldı. 1 µL DNA ladder ve 5 µL DNA örneği mikropipet ile karıştırılarak her bir jel kuyusuna yüklendi. 2 µL DNA ladder DNA büyüklüğünün belirlenebilmesi amacıyla kullanıldı. Güç kaynağı 120V, 300 mA ve 15 dakika olarak ayarlandı. 15 dakika sonucunda DNA örnekleri UV görüntüleme cihazı ile görüntülendi.

### **2.2.4 miRNA İzolasyonu**

miR-124a, miR-146a, miR-155, FOXA2, NFkB, TNF-a ve internal kontrol RNU6B genlerinin ekspresyon düzeyi ölçümü için yapılacak olan RNA izolasyonu için total RNA izolasyon kiti kullanılacak olup teknik DNA izolasyonuna benzemektedir. Buna göre, hücre ve nükleus membranı lizis tamponu ile parçalanır, proteinler proteinaz ile parçalanır ve DNA kontaminasyonunu önlemek için DNaz eklenir. Hücre lizatı kolon içeren tüplere alınır ve santrifüjlenir. Kolonlar RNA'yı kendine bağlarken, diğer molekülleri bağlamaz. Kolona bağlanan RNA elüsyon tamponu ile kolondan ayrılarak presipite edilir.

RNA izolasyonu RNA stabilitesinin DNA molekülüne kıyasla daha düşük olmasından dolayı oldukça hassas bir teknik olup el, çalışılan tüm yüzeyler, sarfa malzemeler RNA'nın parçalanmasına yol açan RNaz enzimlerince zengin olduğundan RNazın uzaklaştırılması için DEPC gibi RNaz inhibitörleri ile özel önlemler alınması gerekmektedir.

Bu çalışmada, miRNA-124a'nın ekstraksiyonu için NucleoGene QuickEx miRNA Ekstraksiyon Kiti kullanılmıştır.

Protokol

1. Örnek hazırlama: 100 µL'lik kan örneğine  $\geq 300$  µL lizis tamponu eklendi ve dikkatlice pipetajlandı. Kalan partiküler kalıntıları uzaklaştırmak için santrifüj yapıldı ve süpernatant RNaz içermeyen bir tüpe aktarıldı. Üzerine 4 µL enhancer eklendi ve pipetle iyice karıştırıldı.
2. Kan örneği, lizis tamponu ve Enhancer'ın tam olarak karıştığından emin olduktan sonra oda sıcaklığında 10 dk inkübasyona bırakıldı. 14000g'de 2 dk santrifüjlendi. Süpernatant dikkatli bir şekilde yeni bir mikrosantrifüj tüpüne alındı.
3. Eşit hacimde %95'lik etanol eklendi ve pipetle iyice karıştırıldı.
4. Karışım, toplama tüpünün içerisindeki bir spin kolona aktarıldı ve 11000g'de 30 saniye santrifüjlendi. Spin kolonu toplama tüpü içerisinde çıkarıldı ve yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
5. RNaz içermeyen bir tüpe 5 µL DNaz I ve 45 µL DNaz I tamponu eklendi. Tüp yavaşça alt üst edilerek karıştırıldı. Karışım doğrudan kolon matrisine eklendi ve oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi.
6. Spin kolonu içerisine 400 µL yıkama tamponu I eklendi ve 11000g'de 30 saniye santrifüjlendi.

7. Spin kolonu içerisine tekrar 400 µL yıkama tamponu I eklenerek 11000g'de 30 saniye santrifüjlendi. Spin kolonu toplama tüpü içerisinden çıkartıldı ve yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
8. Spin kolonu içerisine 700 µL yıkama tamponu II eklendi ve 14000g'de 1 dk santrifüjlendi. Toplama tüpü atıldı ve spin kolonu yeni, nükleaz içermeyen bir santrifüj tüpüne yerleştirildi.
9. 50 µL Elution tamponu doğrudan spin kolonunun merkezine eklenerek RNA'nın elüe olması sağlandı ve oda sıcaklığında 2 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 11000g'de 2 dk santrifüjlendi.
10. Bir sonraki aşamaya kadar -80°C'de muhafaza edildi.

### **2.2.5 cDNA Sentezi**

#### **RNA izolatu ters transkriptaz PCR ile cDNA'ya çevrilecektir.**

1. Kalıp RNA ve tüm reaktifler buz üzerinde çözündürüldü.
2. Solüsyonlar hafifçe vortexlendi ve santrifüjlenerek sıvıların tüp altına toplanması sağlandı.
3. Tablo 2.1deki karışım 0.2 mL'lik bir PCR tüpünde hazırlandı. Karışım hafifçe vortexlenip santrifüjlenerek kısa süreli ökertildi.
4. Kit bileşenleri DNaz ve RNaz kontaminasyonundan arındırıldı.
5. cDNA 2-5 kat sulandırılarak nükleaz içermeyen su ile seyretildi.
6. Seyretilmiş cDNA'dan 1-8 µL, 20 µL,lik bir PCR reaksiyonuna eklendi.
7. Kantitatif PCR için, uygun miktarda SYBR Green I eklendi.
8. Sentezlenen cDNA -20°C'de bekletildi.

## 2.1. PCR Reaksiyon İçeriği

Bileşen	Miktar (µL)
CR Master Mix(SYBR Green I)	10 µL
microRNA'ya özđü İleri Primer (5 µM)	1 µL
Universal Ters Primer	1 µL
microRNA-cDNA (2-5 kat seyreltilmiş)	2 µL
Nükleaz İçermeyen Su	6 µL
Toplam Hacim	20 µL

## 2.2. cDNA Sentezi İçin Termal Döngü Protokolü

Sıcaklık	Süre
37°C	30 dakika
50°C	30 dakika
95°C	5 dakika
4°C	∞

### 2.2.6. miRNA Anlatım Analizi

Ters transkriptaz PCR (RT-PCR), hücrelerden izole edilen RNA moleküllerinin retrovirüslerden izole edilen ters transkriptaz enzimi yardımıyla komplementer DNA (cDNA) sentezini sağlayan bir tekniktir. cDNA sentez reaksiyonları; random-hekzamer primerler, oligo (dT) primerler veya gen spesifik primerler (GSP) kullanılabilir ve ters transkriptaz enzimleri ile gerçekleşir. Bu sayede intron barındırmayan kodlayıcı DNA elde edilerek gen ekspresyon düzeyleri ölçülür. Sentezlenen cDNA'nın anlatımı real time PCR tekniği ile analiz edilecektir. Ayrıca internal kontrol (sıklıkla RNU6B gibi hücrede her daim aktif olan bir housekeeping gen) ile bazal gen ekspresyonuna karşı değişen miR-155 anlatım düzeyleri karşılaştırılacaktır. Anlatım sybr green ile tespit edilecek olup sybr green çift zincirli DNA oluştuğca bağlanır. Ardından internal kontrol ve miR155'in anlatım düzeyleri karşılaştırılır.

### 2.2.7miR-155 Rs767649 A>T SNP Analizi

miR-155 mikro RNA'sını kodlayan gendeki mutasyonun tespiti için Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu kullanılacaktır. Real time PCR, nükleik asit

amplifikasyonu ile eşzamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalinin ölçülmesiyle, kantitatif sonuç alınabilen bir PCR yöntemidir. Floresan işaretli problemler kullanılır ve oluşan DNA (amplikon) ile doğru orantılı floresan artışı meydana gelir. Sıcaklık döngüleri ve floresan okunması aynı cihaz içinde ve aynı tüp içinde gerçekleşmektedir. Böylece hedef bölge, elektroforeze gerek kalmadan kısa bir süre içinde saptanabilmektedir. Metot, reaksiyonun kurulması (1), termal döngü ve tespit (2), data analizi (3) olmak üzere 3 aşamadan meydana gelir. Çoğaltılan hedefin özgül olarak saptanması amacıyla, floresan işaretli dizi spesifik primer veya problemler kullanılır. İşaretli primerler DNA üzerinde hedef bölgeye bağlanır, amplifikasyonu gerçekleştirir ve primer üzerindeki işaretçi (prob) yöntemine spesifik bir enzim ile ayrılır. Serbest kalan işaretçi yaydığı floresan ile çoğaltılan PCR ürününün miktarını tespit etmemizi sağlar. polimorfizmlerinin analizi mutasyona özgü spesifik primer problemler yapılacaktır. Analiz, Taq DNA polimerazın 5'-3' exonuclease aktivitesine dayanmaktadır. Probun 5' ucunda bir reporter boya ve 3' ucunda da bir quencer boya bulunmaktadır. Quencer boya reporter boyanın ışımamasını baskılamakta aynı zamanda da probun primer gibi davranarak uzamasına engel olmaktadır. PCR esnasında enzim aktivitesi ile birlikte reporter ve quencer arasında bulunan prob parçalanarak ayrılır, baskılanmanın ortadan kalkmasıyla ışımaya meydana gelir. Bu işlem sadece hedef bölge üzerinde hibridize olmuş problemlerde gerçekleşir. Amplifikasyon miktarı arttıkça, reporter boyanın açığa çıkmasıyla birlikte ışımaya doğrusal olarak artmakta ve bu artış cihaz tarafından eşzamanlı olarak tespit edilmektedir.

### 2.3. PCR Reaksiyon içeriği.

İçerik	Tek Reaksiyon (µL)
2X Nucleo Gen prob qPCR prob (Master Mix)	10
4X Nucleo Gen prob SNP analizi (Oligo karışım)	5
dH <sub>2</sub> O	3
DNA	2
Toplam	20

Tablo 2.3 de verilen miktarlara göre hazırlanan karışım, PCR tüplerine yerleştirildikten sonra örnekler, DNA amplifikasyonu amacıyla Tablo 2.4’de belirtilen sıcaklık ve süre ayarlarına uygun şekilde PCR termal döngü cihazına yüklenmiştir.

#### 2.4. PCR protokolu

	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	95	2 dakika 30 saniye	1
Denatürasyon	95	15 saniye	45
Bağlanma (Annealing)	60	40 saniye	
GOTO 2 (Döngü tekrarı)	-	-	-
Toplam Döngü			45

#### 2.2.8. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genetik bulguları klinik ve biyokimyasal verileri ile birlikte SPSS v.24.0 paket programında istatistiksel olarak değerlendirilecek ve miR-155'nin LADA patogenezindeki rolü incelenecektir. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak alınacaktır. Kan basınçları, serum lipid düzeyleri ile BKİ gibi tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin gruplararası karşılaştırılmasında student's t testi; genotip ve allel karşılaştırmaları, Hardy-Weinberg dengesine uyum gibi niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılacaktır. Klinik ve klinik olmayan parametrelerin allellerle karşılaştırılmasında X2 metodu ve student's t-testi, ikiden fazla değişkenin olduğu genotip karşılaştırmalarında ANOVA testi uygulanacaktır. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için güvenlik oranı (OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) alınacaktır. Allel frekansı hesaplamalarında gen sayma yöntemi kullanılacaktır. LADA gelişiminde çalışmada risk oluşturduğu gözlenen genetik ve biyokimyasal parametrelerin etkileri logistik regresyon analizi ile araştırılacaktır

## 3. BULGULAR

### 3.1. İstatistiksel Analiz Sonuçları

Tez projemize ait çalışma grupları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Polikliniğinde takib edilen 50 LADA tanısı alan ve 62 kendisinde ve ailesinde herhangi bir metabolik hastalığı (obezite, diyabet, metabolik sendrom) olmayan sağlıklı ve gönüllü bireylerden oluşturuldu. miR-155 Rs767649 A>T polimorfizminin miR-155 ve TNF- $\alpha$  gen antialımları üzerine etkisinin araştırılması için SPSS 24.0 istatistik uygulaması ile istatistiksel analizleri yapılmıştır. Çalışma gruplarının genetik bulguları klinik ve biyokimyasal verileri ile birlikte SPSS v.24.0 paket programında istatistiksel olarak değerlendirilecektir. miR-155 ile hedefi olan TNF $\alpha$  gen anlatımının LADA patogenezindeki rolü incelenecektir. İstatiksel anlamlılık eşiği  $p < 0,05$  olarak nitelendirilmiştir.

Kan basıncı, VKİ ve serum lipid seviyeleri gibi tanımlayıcı istatistiksel analizler ve niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılması için öğrencilerin t testi kullanılmıştır.

Ayrıca, niteliksel verilerin kıyaslanması için Hardy-Weinberg dengesine uygun olarak Ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılmıştır. Student'ın t-testi ve X<sup>2</sup> yöntemi, klinik olmayan ve klinik parametrelerin alleller ile karşılaştırılması için kullanılmıştır. İki değişken içeren genotip kıyaslamalarında ANOVA testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki risk etkenlerini belirlemek için %95 güven aralığı (%95 GA) ve güvenlik oranı (OR) kullanıldı. Allel frekansı hesaplanırken gen sayma tekniği kullanılmıştır. LADA gelişiminde risk oluşturduğu gözlemlenen biyokimyasal ve genetik parametrelerin etkileri logistik regresyon analiziyle araştırılmıştır.

### 3.1.1 Çalışma Gruplarının Genel Karakteristiği

Tez projemize dahil edilen 112 kişiden 37 i erkek, 75 i kadın olup hasta ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımı Tablo 3.1 de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grupları arasındaki cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Kadın (n, %)	Erkek (n, %)	Toplam (n)
Hasta	35 (%70.0)	15 (%30.0)	50
Kontrol	40 (%64.5)	22 (%35.5)	62
Toplam	75 (%66.96)	37 (%33.04)	112

Gruplararası cinsiyet farklılığı student's t testi ile incelenmiştir.

### 3.1.2. Çalışma Gruplarımızın Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen gruplara ait temel demografik ve biyokimyasal veriler Tablo 3.2'de sunulmuştur. İstatistiksel analizler sonucunda yaş ( $p<0.001$ ), fosfat ( $p<0.002$ ), albümin ( $p=0.011$ ) ve eGFR ( $p=0.064$ ) değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Elde edilen verilere göre, hasta grubunda yaş, fosfat ve albümin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, eGFR değerleri ise hasta grubunda belirgin şekilde düşük saptanmıştır. Bununla birlikte, incelenen diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

### 3.2. Çalışma gruplarımızın karakteristik özellikleri

	Kontrol	Hasta	p değeri
MiR155 ekspresyonu	34.79±4.12	34.39±2.55	0.579
cq	2.002±11.982	0.170±0.221	0.303
Yaş	43.8±11.4	50.9±9.8	<b>0.001</b>
Kilo	76.2±18.3	71.6±13.5	0.138
Boy	1.66±0.1	1.64±0.09	0.181
BMI	27.1±6.5	26.8±4.6	0.773
Bel çevresi	91.9±14.0	88.5±11.5	0.167
Kalça çevresi	107.3±12.3	104.7±7.8	0.187
Sistolik kan basıncı	118.6±14.4	119.3±19.4	0.828
Diastolik kan basıncı	77.8±10.5	77.9±11.1	0.977

Nabız basıncı	38.8±15.8	40.6±14.7	0.532
Nabız atımı	79.7±12.3	82.2±9.6	0.235
C peptid	2.48±0.94	0.46±0.68	-
HbA1c	5.5±0.3	9.4±2.5	-
TPO	188.04±421.07	109.63±171.11	0.323
TG	132.37±281.19	120.09±220.71	0.874
Kreatinin	0.78±0.19	0.79±0.18	0.859
eGFRCDKEPI	101.65±17.32	95.12±18.68	<b>0.064</b>
B12 vitamini	390.70±239.57	436.08±207.96	0.297
25OH D vitamini	18.0±12.74	20.68±12.86	0.307
LDL kolesterol	120.89±32.95	115.66±33.90	0.421
HDL kolesterol	52.88±15.41	56.89±15.7	0.187
Trigliserid	123.15±83.15	98.49±57.51	0.084
TSH	2.552±4.962	5.500±19.444	0.311
Serbest T4	15.5±2.19	15.15±2.39	0.438
İdrar albumin kreatinin	19.74±31.84	15.30±20.42	0.681
Kalsiyum	10.7±9.1	9.5±0.5	0.278
Fosfat	3.28±0.75	3.66±0.45	<b>0.002</b>
Albumin	4.66±0.31	4.49±0.37	<b>0.013</b>
PTH	63.82±34.95	53.98±31.49	0.215
08:00 kortizol	4.030±	15.042±6.277	0.094
08:30 kortizol	10.640±	13.395±5.683	0.637

Gruplararası önemlilik derecesi student's testi ile incelenmiştir. Tablodaki değerler X±SEM olarak verilmiştir.

### 3.1.3 miR-155 Rs767649 T>A Genotiplerinin Çalışma Gruplarındaki Dağılımı

miR-155 Rs767649 T>A polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde, kontrol gruplarında LADA hasta gruplarına kıyasla heterozigot TA genotipi daha yüksek, homozigot mutant AA ve homozigot normal TT genotipi ise daha düşük gözlenmiştir (Tablo 3.3). miR155 rs767649 A>T

polimorfizmi genotip ve allel dağılımı bakımından kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı fark vardır ve dağılım HWE'ye uymamaktadır ( $p<0.05$ ).

### 3.3 miR 155 rs767649 T>A polimorfizm genotiplerinin kontrol ve hasta grupları arasındaki dağılımı

miR155	GENOTİP	Kontrol (n=49)	Hasta (n=48)
Rs767649 T>A Genotip % (n)	TT	1.03 (1)	7.2 (7)
	TA	31.9 (31)	18.5 (18)
	AA	17.5 (17)	25.8 (25)
Alleller	T	33.6 (33)	62,30 (76)
	A	66.3 (65)	37,70 (46)
HWE		0,004	0,22

Gruplararası önemlilik derecesi kıkare testi ile incelenmiştir. n:örnek sayısı. HWE: Hardy- Weinberg eşitliği

Çalışma gruplarında TT homozigot mutant genotip rastlanmadığından ANOVA testi yapılamamıştır. Klinik ve biyokimyasal değerlere etkisi üç farklı genotip için karşılaştırılamamıştır. Ancak AA ve TA genotiplerinin Klinik ve biyokimyasal değerlere etkisi incelenmiştir. Buna göre, kontrol grubunda yalnızca serbest T4 düzeyi homozigot mutant AA genotipinde TA genotipine kıyasla istatistiksel anlamlılığa yakın ve yüksek gözlenmiştir. Hasta grubunda ise, idrar albumin/kreatin ( $p=0,015$ ), nabız ( $p=0,035$ ) ve TPO ( $p=0,034$ ) düzeyleri homozigot mutant AA genotipinde TA genotipine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur.

### 3.4. Hasta ve Vakalarda Genotip Dağılımı

	Kontrol			Hasta		
	TA	AA	p değeri	TA	AA	p değeri
Yaş	43.94±11.90	45.24±13.26	0.728	43.73±8.73	52.12±9.66	0.158
Kilo	76.60±21.56	74.91±15.43	0.787	69.92±9.40	69.02±14.72	0.833
Boy	1.67±0.11	1.66±0.09	0.805	1.63±0.09	1.63±0.08	0.988

BMI	20.57±7.76	27.16±5.24	0.79 2	26.46±4.67	25.83±4.45	0.67 2
Bel çevresi	92.29±15.5 1	91.24±12.9 5	0.81 3	88.20±10.8 0	87.36±12.2 7	0.82 8
Kalça çevresi	108.00±12. 50	106.65±8.7 0	0.69 4	104.07±5.8 9	103.24±8.0 5	0.73 2
Sistolik kan basıncı	117.94±14. 51	118.69±10. 14	0.85 4	113.40±13. 30	119.76±21. 55	0.31 0
Diastolik kan basıncı	77.55±9.50	80.50±6.86	0.27 7	74.80±5.62	78.32±12.3 9	0.22 8
Nabız basıncı	39.13±14.1 3	35.94±15.8 1	0.47 5	36.19±15.7 8	41.44±13.1 4	0.22 5
Nabız atımı	79.19±12.1 4	82.06±13.5 1	0.46 4	78.69±6.98	84.88±8.85	0.03 5
C peptid	2.42±0.96	1.91±0.50	0.53 1	0.64±0.28	0.31±0.10	0.12 6
HbA1c	5.50±0.31	5.53±0.32	0.73 0	9.85±1.57	9.11±3.17	0.40 4
TPO	-	-	-	36.64±11.7 5	14.16±44.3 8	0.03 4
Kreatinin	0.78±0.17	0.81±0.27	0.62 1	0.77±0.17	0.79±0.21	0.78 4
eGFRCDK EPI	101.83±18. 05	91.97±20.6 3	0.50 1	96.50±16.2 8	95.42±20.0 6	0.86 2
B12 vitamini	403.18±31 1.74	419.40±12 6.92	0.84 3	428.13±12 3.38	451.86±27 1.44	0.75 3
25OH D vitamini	19.17±15.4 0	19.90±9.27	0.87 5	18.11±12.0 6	21.34±14.4 4	0.50 2

LDL kolesterol	121.04±33. 28	118.53±37. 48	0.81 2	119.04±31. 12	118.72±32. 76	0.97 6
HDL kolesterol	51.78±16.0 2	53.29±16.0 9	0.85 6	50.89±13.9 9	59.77±17.6 8	0.28 2
Trigliserid	133.48±98. 11	115.97±58. 85	0.50 6	103.77±86. 07	94.14±39.8 0	0.63 7
TSH	2.29±2.10	1.57±1.28	0.21 5	2.40±1.91	8.02±5.67	0.43 6
Serbest T4	14.95±1.96	16.27±2.70	0.06 0	15.39±2.35	14.95±2.72	0.61 0
İdrar albumin kreatinin	13.84±18.0 8	4.94±1.27	0.53 2	7.25±2.54	16.97±3.62	0.01 5
Kalsiyum	9.63±0.49	13.78±17.3 0	0.33 8	9.50±0.48	9.48±0.30	0.85 2
Fosfor	3.51±0.48	3.05±1.07	0.10 7	3.60±0.46	3.73±0.46	0.39 9
Albumin	4.66±0.36	4.64±0.29	0.83 4	4.56±0.48	4.46±0.29	0.40 9
PTH	58.38±17.9 3	51.40±35.8 0	0.58 8	92.48±16.5 3	54.60±41.5 6	0.83 3

Gruplararası önemlilik derecesi student's testi ile incelenmiştir. Tablodaki değerler X±SEM olarak verilmiştir.

Tablo 3.5 de 62 sağlıklı kontrollerden 47'si sigara içmezken (%75,8), 15'i (%24,2) içmektedir. 49 hastanın ise 30'u sigara içmezken (61.2%), 19'u (38.8%) içmektedir.

Çalışmada hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında çeşitli klinik ve demografik özellikler açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir. Genetik yatkınlık, sedanter yaşam tarzı, Tip 1 ve Tip 2 diyabet, otoimmün hastalıklar (ör. Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı), hiperlipidemi ve diyabete bağlı komplikasyonlar (retinopati,

nöropati, nefropati) hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Bu bulgular, ilgili risk faktörlerinin hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, sigara kullanımı, alkol tüketimi, gestasyonel diyabet, diğer tiroid hastalıkları, vitiligo, koroner arter hastalığı, diyabetik ayak, inme ve periferik arter hastalığı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $P > 0.05$ ). Bu durum, söz konusu faktörlerin çalışmadaki örneklem özelinde hastalıkla doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Bazı değişkenlerde ise veri eksikliği veya ölçümsel farklılıklar nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Bulgular, hasta grubunda yaşam tarzı faktörleri ve otoimmün etiyolojiye sahip hastalıkların daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.

#### **3.1.4. Kategorik Değişkenlerin Analizi**

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından yapılan Ki-kare testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,440$ ). Ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da çalışma gruplarında kadın sayısının erkek sayısına göre fazla olduğu, alkol ve sigara kullanımının düşük olduğu görülmektedir. Hastaların %42,9'unda diyabetik risk faktörleri olan sedanter yaşam tarzının ( $<0,001$ ), %47,9'unda ailede T2DM öyküsü ( $<0,001$ ) ve hipertansiyon öyküsünün ( $p=0,003$ ) olduğu, ancak yalnızca %36,2'sinde obezite olduğu ve otoimmün hastalık oranının da düşük olduğu görülmektedir. Yine diyabetik risk faktörlerinden hipertansiyon ve hiperlipidemi hasta grubunda düşük oranda gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,013$ ;  $p<0,001$ ). Hasta grubunda obezite ve diyabetik komplikasyonlar düşük oranda gözlenmiştir (Tablo 3.5). Belirtilen değişkenler bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Bazı değişkenlerde, beklenen hücre sayılarının 5'in altında olması nedeniyle klasik Pearson Ki-kare testi koşulları sağlanamamıştır. Bu nedenle, küçük örneklem hücre dağılımı olan değişkenlerde Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Fisher's Exact Test,

özellikle küçük örneklem büyüklüklerinde ya da bazı hücrelerde beklenen frekansların düşük olduğu durumlarda daha doğru sonuç vermektedir.

Fisher's Exact Test sonuçlarına göre:

Ailede T1DM öyküsü, ailede GDM öyküsü, Graves hastalığı, Vitiligo hastalığı, kronik arter hastalığı, diyabetik ayak ve inme öyküsünde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Persiniyöz anemi ( $p=0,026$ ), çölyak hastalığı ( $p=0,051$ ), retinopati ( $p=0,011$ ) ve nefropati ( $p=0,007$ ) hastalıklarının görülme sıklığı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

### 3.5. Kategorik değişkenlerin hasta ve kontrol grupları arasında dağılımı

Değişken		Kontrol (n, %)	Hasta (n, %)	Kullanılan Test	P değeri
Cinsiyet	Kadın	40 (%64,5)	35 (%71,4)	Ki-kare	0,440
	Erkek	22 (%35,5)	14 (%28,6)		
Alkol	Yok	49 (%80,3)	42 (%85,7)	Fisher's Exact Test	-
	Var	7 (%11,5)	2 (%4,1)		
	Sosyal içici	5 (%8,2)	5 (%10,2)		
Sigara	Yok	47 (%75,8)	30 (%61,2)	Ki-kare	0,098
	Var	15 (%24,2)	19 (%38,8)		
Sedanter yaşam	Yok	55 (%90,2)	28 (%57,1)	Ki-kare	<0,001
	Var	6 (%9,8)	21 (%42,9)		
Ailede T1DM öyküsü	Yok	62 (%100)	45 (93,8)	Fisher's Exact Test	0,080
Ailede T2DM öyküsü	Yok	62 (%100)	25 (%52,1)	Ki-kare	<0,001
	Var	0 (%0)	23 (%47,9)		
Ailede GDM öyküsü	Yok	62 (%100)	47 (%97,9)	Fisher's Exact Test	0,436
	Var	0 (%0)	1 (%2,1)		
Ailede hipertansiyon öyküsü	Yok	29 (%59,2)	14 (%29,2)	Ki-kare	0,003
	Var	20 (%40,8)	34 (70,8)		
Ailede obezite öyküsü	Yok	38 (%79,2)	30 (%63,8)	Ki-kare	0,098
	Var	10 (%20,8)	17 (%36,2)		
Ailede otoimmün hastalıklar	Yok	39 (%100)	25 (%80,6)	Fisher's Exact Test	-
	Hipotiroidi	0 (%0)	3 (%9,7)		
	Hipertiroidi	0 (%0)	3 (9,7)		
Hashimoto	Yok	50 (%96,2)	28 (%70)	Ki-kare	<0,001
	Var	2 (%3,8)	12 (%30)		
Graves	Yok	52 (%100)	38 (%97,4)	Fisher's Exact Test	0,429
	Var	0 (%0)	1 (%2,6)		
Hipotiroidi	Yok	48 (%90,6)	29 (%72,5)	Ki-kare	0,022
	Var	5 (%9,4)	11 (%27,5)		

Persiniyöz anemi	Yok Var	54 (%100) 0 (%0)	34 (%89,5) 4 (%10,5)	Fisher's Exact Test	<b>0,026</b>
Çölyak	Yok Var	54 (%100) 0 (%0)	30 (%90,9) 3 (%9,1)	Fisher's Exact Test	<b>0,051</b>
Vitiligo	Yok Var	54 (%100) 0 (%0)	43 (%95,6) 2 (%4,4)	Fisher's Exact Test	0,204
Hipertansiyon	Yok Var	54 (%88,5) 7 (%11,5)	34 (%69,4) 15 (%30,6)	Ki-kare	<b>0,013</b>
Hiperlipidemi	Yok Var	46 (%82,1) 10 (%17,9)	16 (%40,0) 24 (%60,0)	Ki-kare	<b>&lt;0,001</b>
Obezite derecesi	Yok Obez Aşırı Obez Morbid Obez	52 (%83,9) 6 (%9,7) 1 (%1,6) 3 (%4,8)	35 (%71,4) 13 (%26,5) 1 (%2,0) 0 (%0)	Ki-kare	<b>0,058</b>
Retinopati	Yok Var	62 (%100) 0 (%0)	39 (%88,6) 5 (%11,4)	Fisher's Exact Test	<b>0,011</b>
Nöropati	Yok Var	62 (%100) 0 (%0)	23 (%54,8) 19 (%45,2)	Ki-kare	<b>&lt;0,001</b>
Nefropati	Yok Var	62 (%100) 0 (%0)	33 (%86,8) 5 (%13,2)	Fisher's Exact Test	<b>0,007</b>
Kroner Arter	Yok Var	62 (%100) 0 (%0)	40 (%97,6) 1 (%2,4)	Fisher's Exact Test	0,398
Diyabetik ayak	Yok Var	62 (%100) 0 (%0)	44 (%97,8) 1 (%2,2)	Fisher's Exact Test	0,421
İnme	Yok Var	62 (%100) 0 (%0)	46 (%97,9) 1 (%2,1)	Fisher's Exact Test	0,431

Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. İstatistiksel analiz Peason Ki-kare testi ile gerçekleştirilmiş olup, anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. a. Beklenen hücre sayısının hiçbirisi 5'in altında değildir. Bu nedenle Ki-kare testi sonuçları güvenilirdir.

### 3.1.5 Çalışma gruplarında miR155'in klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarında, miR-155 ekspresyon düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Vaka grubunda: Yaş ile "miR155ekspresyonuCq" arasında orta, pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ( $r=0,297$   $p=0,045$ ) Yaş arttıkça ekspresyon artmış görünmektedir. Vaka grubunda: eGFRCDKEPI ile "miR155ekspresyonuCq" arasında orta, negatif bir korelasyon tespit edilmiştir ( $r=-0,312$   $p=0,037$ ) eGFRCDKEPI arttıkça ekspresyon azalmış görünmektedir. Kontrol grubunda: HbA1c ile "miR155ekspresyonuCq" arasında orta, negatif bir korelasyon tespit edilmiştir ( $r=-0,149$   $p=0,329$ ). HbA1c arttıkça ekspresyon azalmış görülmektedir. Kontrol grubunda: PTH ile "miR155ekspresyonuCq" arasında orta, pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ( $r=0,235$   $p=0,380$ ) (Tablo 3.6) . PTH arttıkça ekspresyon artmış görünmektedir. Bu

bulgular, miR155 ekspresyonunun yaş, böbrek fonksiyonları ve metabolik parametrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer biyokimyasal parametreler ile miR-124a ekspresyon düzeyleri arasında her iki grupta da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

### 3.6. Çalışma gruplarında miR155'in klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi

	vaka			
	kontrol		hasta	
	miR155ekspresyonuCq		miR155ekspresyonuCq	
	r	p	r	p
Kan alındığındaki yaş	,028	,851	<b>,297*</b>	<b>,045</b>
Kilo (kg)	-,084	,591	,019	,903
Boy	,025	,872	-,193	,199
BMI	-,115	,459	,072	,636
Bel çevresi	,033	,830	,073	,631
Kalça çevresi	-,039	,801	,033	,829
Sistolik kan basıncı	,051	,744	,091	,546
Diastolik kan basıncı	,070	,650	,070	,644
NabızbasıncımmHg	-,075	,620	,035	,814
Nabızatımdk	,134	,384	-,132	,405
Cpeptid	-,333	,381	-,274	,072
HbA1c	-,149	,329	-,004	,981
ICA28			-,028	,866
IAA20			<b>,374*</b>	<b>,042</b>
TPO	,009	,978	,188	,271
TG	,101	,767	,134	,430
Kreatinin	,124	,413	,108	,481
eGFRCDKEPI	,027	,861	<b>-,312*</b>	<b>,037</b>
B12vitamini	-,034	,828	-,052	,732
@25OHDvitamini	,315	,051	,235	,140
LDLkolesterol	,038	,802	,060	,694
HDLkolesterol	,067	,662	,139	,362
Trigliserid	,078	,610	,032	,833
TSH	,192	,205	,002	,992
SerbestT4	,013	,931	,075	,625
İdraralbuminkreatinin	-,429	,289	,144	,361
Kalsiyum	,175	,245	<b>,324*</b>	,030
Fosfor	-,138	,359	-,046	,766

Albumin	-,037	,809	-,069	,657
PTH	,235	,380	,157	,327
@0800_kort			,078	,686
@0830_kort			,114	,571
<b>*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).</b>				

Spearman korelasyon katsayısı (r) ve p-değerleri verilmiştir. \*Koyu yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,005).

LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Tiroid stimulan hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, TPO: Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobulinin



## 4. TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM), genelinde milyonlarca insanın muzdarip olduğu, insülin hormonu bozukluğu sebebinden oluşan ve hiperglisemiyle karakterize edilen kronik, metabolik bir hastalıktır. İnsülin üretimi, salınımı ve sinyallenmesinde meydana gelen hatalardan kaynaklanmaktadır (Tang vd., 2008). Spesifik nedenlere bağlı olan diyabet sınıfı içerisinde başlıcaları monogenik diyabetler mitokondriyal diyabet, neonatal diyabet, gençlerin erişkin başlangıçlı diyabet (MODY) formları, çeşitli genetik sendromlara eşlik eden diyabet vb, endokrinopatilere (akromegali, feokromositoma, Cushing sendromu/hastalığı, hipotiroidi, hipertiroidi vb. bağlı, ilaçlara (statin, antipik antipsikotik, steroid vb.) bağlı, immunolojik sendromlara stiff person sendromu vb.) veya çeşitli infeksiyonlara bağlı gelişen diyabetlerdir (Sapra ve Bhandari, 2022).

T1DM'nin bir alt tipi olan “yetişkinlerin latent otoimmün diyabeti” (LADA)'nın otoimmün diyabetin en yaygın formu olduğu bilinmektedir. LADA yetişkinlik çağında başlayan (>30 yaş) ve tanı almasından itibaren en az 6 ay glisemik kontrol için insülin kullanımı gerektirmeyen fakat T1DM ve T2DM ile benzer metabolik, genetik ve immünolojik özelliklere sahip otoimmün bir diyabet tipidir (Pieralice ve Pozzilli, 2018; Rajkumar ve Levine, 2022). T1DM'yle benzer olacak şekilde, LADA hastalarında otoimmün patogenezin bir göstergesi olarak dolaşımdaki adacık otoantikörlerinden sıklıkla anti-glutamik asit dekarboksilaz (GADA) olmak üzere, adacık hücresi sitoplazmik (islet cell cytoplasmic autoantibody: ICA), anti-tirozin fosfataz (islet associated 2 autoantibody: IA-2), anti-çinko transporter 8 (ZnT8 autoantibody) ve insulinden (insulin autoantibody: IAA) vb.) en az bir tanesi pozitifdir (Buzzetti vd., 2020). Bununla beraber, LADA'da beta hücre yetmezliğinin ilerlemesi daha yavaş ve otoimmün süreç daha hafiftir. Bu durum, LADA hastalarında insülin salınımının devamının belirteci olarak ölçülebilir C-peptit seviyeleriyle kanıtlanmaktadır. İlâveten LADA hastaları T1DM hastaları ile kıyaslandığında beta hücre kaybı daha yavaş ve ortalama başlangıç yaşı daha yüksektir. (Maddaloni vd., 2020). T2DM'li hastalar ile kıyaslandığında, LADA hastalarında insülin salınımı daha azdır ve insüline daha hızlı ihtiyaç duyulmaktadır. (Pieralice ve Pozzilli., 2018;

Carlsson vd., 2019). LADA, çocukluk döneminde başlayan T1DM ile benzer immunolojik ve genetik özelliklerle ilgili bağlantılı olmasına rağmen, T2DM ile benzer genetik özellikleri de paylaşmaktadır (Laugesen vd., 2015). Bu özellikleriyle LADA klinikte T1DM veya T2DM olarak yanlış tanı alabilirler (O'Neal ve ark., 2016). LADA hastaları tanı zamanında pozitif otoantikör değerleriyle T1DM; geç insülin ve başlangıç yaşı ihtiyacıyla T2DM olarak yanlış tanı alabilmektedirler (O'Neal vd., 2016). LADA'yı diğer diyabet formlarından kolayca ayırabilmek için, LADA'ya özgü prognostik ve tanısal biyobelirteçlere gerek duyulmaktadır (Laugesen vd., 2015). Günümüz zamanında miRNA'lar, endokrin pankreas gelişimi, insülin etkisi ve diyabetik komplikasyonların gelişmesine yapmış olduğu katkılarla diyabet için tanısal değere sahiptir (Tang vd., 2008; Kim ve Zhang, 2019).

LADA'nın teşhis edilmesi için, beta adacık hücresi otoantikörünün varlığı; yetişkin başlangıç yaşı ve tanı konulduktan itibaren en az altı ay süreyle insüline gereksinim duyulmaması olmak üzere Diyabet Derneği İmmünolojisi'nin (IDS) belirlediği üç ana kriter mevcuttur. (Furlanos vd., 2005). Bununla birlikte, LADA'nın tanımlanması ve teşhis kriterleri hala daha tartışma konusudur. (Pozzilli ve Pieralice, 2018). Günümüz zamanında miRNA'lar diyabetik komplikasyonların gelişimi, insülin etkisi ve endokrin pankreas gelişimine yapmış olduğu katkıyla diyabet için tanısal değere sahiptir (Tang vd., 2008; Kim ve Zhang, 2019).

MikroRNA (miRNA)'lar, yaklaşık 24 nükleotit uzunluğunda, gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel düzenleyicisi olarak görev alan kodlama yapmayan ve tek sarmallı RNA molekülleridir (Starega-Roslan vd., 2011). Haberci RNA (mRNA)'nın 3' çevrilmemiş bölgesine bağlanarak hedef translasyonun baskılanmasına veya mRNA'nın degradasyonuna sebep olurlar (Hashimoto ve Tanaka, 2016). miRNA'lar genellikle tek genden ziyade gen kümelerinden transkribe edilen mRNA'ları hedeflerler. (Bartel, 2004). Karsinogenez, apoptoz, hücre proliferasyonu ve hücre farklılaşması dahil bir çok hücrel mekanizmaları kontrol eden mRNA'ların düzenlenmesinde rol alırlar (He ve Hannon, 2004).

Birçok çalışmada T1DM ve T2DM'li bireylerde serum miR-155 düzeylerinde değişim (artış/azalma) bildirilmiştir. Preklinik çalışmalar, miR-155'in metabolik stres altında pankreatik adacıkların fenotipik değişimine katıldığını, karaciğer, adipoz doku ve iskelet kasında insülin duyarlılığını düzenlediğini göstermiştir. Ayrıca miR-155

anlatımındaki bozukluklar nefropati, nöropati ve retinopati gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Jankauskas vd., 2021).

Meksika’da T2DM’lerde yapılan bir çalışmada, miR-155 anlatım düzeyi kontrollere kıyasla düşük bulunmuş ve aşağı regüle edilmiş miR-155 seviyeleri, metabolik kontrol ile ilişkileri nedeniyle T2DM’nin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Corral-Fernández vd., 2013).

Amerika’da dolaşımdaki miRNA düzeyleri ile GDM riski arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılmış bir çalışmada, miR-155-5p, -21-3p, -146b-5p, - 223-3p, - 517-5p ve -29a-3p miRNA'ları sadece erkek fetüs taşıyan ve çoğu aşırı kilolu GDM kadınlarda tanımlamıştır (Wander vd., 2017). Benzer bir çalışma ülkemizde sağlıklı gebeliklerde fetal cinsiyet ile miRNA'ların ifade düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılmış olup erkek fetüs taşıyan sağlıklı gebelerde, kız fetüs taşıyanlara oranla 37. haftada miR-21-3p (p=0,02), miR-155-5p (p=0,08) ve miR-518b (p=0,02) ifade düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Böylece sağlıklı gebelikte maternal kandaki lökositlerde üçüncü trimesterin başında ve sonunda fetal cinsiyet ile değişen miRNA ifade düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (Demirer vd., 2019).

Şili’de T1DM’lerde yapılan bir çalışmada, kontrollerle kıyaslandığında miR-155 anlatımının arttığı ve miR-155’in otoimmünite (ZnT8) ve antiinflamatuvar durum (vCAM) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (García-Díaz vd., 2018). Brezilya’da yapılan bir çalışmada, yeni tanı almış T1DM’lerde kontrollere kıyasla miR-155 düzeylerinin yukarı regüle edildiği gözlenmiştir (Assmann vd., 2018). Daha önce ülkemizde mikroRNA’ların diyabetteki rolü ile ilgili yapılan bir çalışmada ise, miR-155-5p miRNA’sının anlatımındaki düşüş gestasyonel diyabet ile ilişkilendirilmiştir (Hocaoğlu vd., 2021).

Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan çalışmalar miR-155 anlatımının böbrek dokularında arttığını ve başlıca glomerüler vasküler endotel hücrelerinde, mezangiyal hücrelerde ve renal tübül interstisyumunda yapıldığını göstermiştir. Ayrıca sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında mikroalbüminüri ve makroalbüminürili diyabetik hastalarda miR-155’in anormal anlatımı gözlenmiştir (Shityakov vd., 2022). Çin’de diyabetik nefropatili (DN) tip 1 ve tip 2 diyabetli sıçan modellerinde ve T2DM’li insanlarda renal biyopsi materyali ile yapılan bir başka çalışmada, miR-155’in artan ifadesi DN hastalarında ve deneysel DN hayvan modellerinde

inflamasyon aracılı glomerüler endotel hasarı ile ilişkili bulunmuştur (Huang vd., 2014).

Hem insan hem de hayvan verileri, miR-155'in T1DM patogenezindeki fonksiyonel katkısının, T2DM'de gözlenenenden tamamen farklı olabileceğine işaret etmektedir. T1DM'nin bir murin modelinde (obez olmayan diyabetik (NOD) fareler) elde edilen sonuçlar klinik çalışmalardaki bulgularla tutarlı görünüyordu ve miR-155'in bir yukarı regülasyonunu göstermiştir. miR-155 aşağı regülasyonunun veya aşırı ekspresyonunun net etkisi farklı organlarda farklı olabilir. Bununla birlikte, insan çalışmalarından elde edilen deneysel veriler miR-155'in T2DM'li hastalarda azalma eğiliminde olduğunu ve T1DM'de artma eğiliminde olduğunu gösteren net bir model sunmaktadır. Böyle bir tutarsızlık, bu iki hastalığın farklı patogenezi ile ilişkili olabilir. Hayvan modellerindeki bulgular klinik çalışmalarla tutarlıdır ve potansiyel mekanik açıklamalar için temel oluşturabilir. miR-155 aşağı regülasyonunun yağ dokusunda ve iskelet kasında insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğunu ve beta adacık hücrelerini farklılaştırarak pankreas insülin sekresyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca, artan kanıtlar, yüksek miR-155 seviyelerinin, insülin de dahil olmak üzere bir dizi otoimmün patolojinin ilerlemesini desteklediğini göstermektedir (Jankauskas vd., 2021).

miR-155 ilişkili polimorfizmler daha önce Behçet hastalığı, preeklempi, Crohn hastalığı, sedef ve romatoid artrit gibi farklı otoimmün hastalık gruplarında ve farklı populasyonlarda çalışılmıştır (Zhou vd., 2017; Ayoub vd., 2019; Shaker vd., 2022; Nani vd., 2023). Aynı zamanda miR-155 polimorfizmi T1DM'lerde de çalışılmış ve Brezilya'da miR-155 rs767649 TT genotipi T1DM'ye karşı koruyucu etkili bulunmuştur (Elfaki vd., 2019). Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada ise, miR-155 rs767649 A alleli de T1DM için koruyucu etkili bulunmuştur (Assmann vd., 2017). miR-155 rs767649 A alleli miR-155'in anlatımının azalması ile ilişkilidir. Düşük miR-155 anlatımı ise aktive edilmiş TNF- $\alpha$  üzerinde yetersiz kontrole ve T1DM'e yol açar (Elfaki vd., 2019).

Yaygın miR-155 polimorfizmi T1DM hastaları için inflamasyonu negatif olarak düzenlediğinden koruyucu niteliktedir. Sirküle miR-155 T2DM ve miR-155 rs767649 polimorfizmi diyabetik retinopati ile ilişkili bildirilmiştir (Smit-McBride ve Morse vd., 2021). Ayrıca, fare ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda miR-155'deki bazı polimorfizmlerin miR-155'in ikincil yapısını değiştirerek miR-155 anlatımı ve

fonksiyonunu etkilediği bildirilmiş ve T1DM ve T2DM ile ilişkilendirilmiştir (Polina vd., 2019).

Diyabette yüksek kan glukozunu takiben bozulan metabolik düzen kronik inflamasyonu da beraberinde getirir (Tsalamandris ve ark., 2019). TNF- $\alpha$ , sistemik inflamasyon, akut faz reaksiyonu ve insülin direnci gelişiminde rol oynayan bir adipokindir. TNF- $\alpha$  insülin transdüksiyonunu inhibe eder ve glukoz metabolizması üzerinde etkilidir. TNF- $\alpha$  metabolizmasındaki bozulma obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar ve T2DM ile ilişkili bulunmuştur (Swaroop ve ark., 2021). miR-155'in hedeflerinden biri olan TNF- $\alpha$ 'nın, immün alt yapıya sahip bir diyabet formu olan LADA gelişimine potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. miR-155 rs767649 polimorfizmi enhancer/promotor bölgede bulunarak miRNA anlatımında değişikliklere yol açar. miR-155 rs767649 A alleli yine immün alt yapısı olan Crohn ve sedef hastalığı gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Nani vd., 2023). Otoimmün nitelikteki Behçet hastalığında (BD) ise miR-155 rs767649 polimorfizmi BD için risk faktörü olarak bulunmasa da miR-155 anlatımı TNF- $\alpha$  düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Shaker vd., 2022).

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde, miR-155 anlatım düzeyinin diyabet ve diğer metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu, ilgili miRNA'ların taşıdıkları polimorfizmlerin miRNA'ların anlatımlarını değiştirerek miRNA'nın normal hedefi olan TNF-  $\alpha$  gen anlatımını etkilediği anlaşılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, LADA klinik tanılı ve sağlıklı (kontrol) grubunda miR-155 üzerindeki rs767649 polimorfizmleri analiz edilecek, mutasyon taşıma durumuna göre seçili miRNA'ların ve hedeflerinin anlatım düzeyleri incelenmiştir. Real-time PCR ile gerçekleştirilecek olan anlatım analizleri sırasında hücrede her daim anlatımı yapılan RNU6B gibi bir genin anlatım düzeyi de kontrol edilmiş ve ilgili genlerin anlatım düzeyi bu genin anlatımı ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada eGFR ve albümin düzeylerindeki artış bozula bilen böbrek fonksiyonlarına işaret etmektedir. Hasta grubunda ise artan yaş oranı hastalığın gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada LADA hastaları ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında; sedanter yaşam tarzı, Tip 1 ve Tip 2 diyabet, otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı), hiperlipidemi ve diyabete bağlı komplikasyonlar (retinopati, nöropati, nefropati) gibi durumların LADA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu

bulgular, LADA'nın kompleks etiolojisinde hem genetik yatkınlık hem de yaşam tarzı faktörlerinin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde, Buzzetti ve ark. (2020), LADA hastalarında otoimmün belirteçlerin pozitifliğinin yanı sıra, T1DM'ye benzer şekilde komplikasyon gelişim riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada da nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların hasta grubunda belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir ( $p < 0.001$  ve  $p = 0.003$ ). Shityakov ve ark. (2022) ile Huang ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmalarda da, diyabetik nefropatide miR-155'in renal doku düzeyinde artış gösterdiği ve inflamasyon aracılığıyla glomerüler hasara neden olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada nefropati sıklığının artışı, bu moleküler mekanizmalarla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da, hasta grubunda homozigot AA genotipinde yüksek bulunan idrar albumin/kreatin ( $p = 0,015$ ) değeri nefropati için bir belirteç olup rs767649'un LADA patogenezindeki rolüne işaret etmektedir. Ayrıca yine hasta grubunda homozigot AA genotipinde yüksek bulunan tiroid peroksidaz antikoru (TPO) da otoimmün tiroid bozukluğu ile ilişkili olduğundan LADA'nın otoimmün alt yapısını desteklemektedir. Nitekim yine otoimmün karakteri olan T1DM hastalarında insülin direnci ile ilişkili TPO antikor düzeylerindeki değişim literatürde yer almaktadır (Hazzaa ve ark., 2024; Krishnamurthy ve ark., 2023).

Genetik analizlerimizde, miR-155 rs767649 TT genotipinin kontrol grubunda daha yüksek, hasta grubunda ise anlamlı şekilde daha düşük oranlarda bulunduğu görülmüştür. Bu bulgu, Elfaki ve ark. (2019) ile Assmann ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmalarda TT genotipinin T1DM'ye karşı koruyucu olabileceği yönündeki bulgularla paralellik göstermektedir. Ayrıca, miR-155 rs767649 A allelinin de diyabete karşı koruyucu etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada bu varyantın LADA'daki rolü, benzer şekilde TT genotipinin daha düşük sıklıkta görülmesiyle desteklenmektedir.

miR-155 ekspresyonu bakımından, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durum, Corral-Fernández ve ark. (2013) tarafından bildirilen T2DM'de miR-155'in aşağı regülasyonuna karşın, García-Díaz ve ark. (2018) ile Assmann ve ark. (2018) tarafından T1DM'de yukarı regülasyon yönünde bildirilen bulgularla karşılaştırıldığında, LADA'nın bu iki diyabet tipi arasında bir geçiş formu

olduğuna işaret edebilir. Dolayısıyla, ekspresyon seviyelerindeki farkın belirsiz olması, LADA'nın heterojen yapısından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada sedanter yaşam tarzı da hasta grubunda belirgin olarak daha yaygındı (P=0.0001). Bu bulgu, diyabetin önlenmesi ve yönetiminde fiziksel aktivitenin önemini vurgulayan çalışmalarla örtüşmektedir. Örneğin, Tsalamandris ve ark. (2019) fiziksel aktivite yetersizliğini kronik inflamasyonun tetikleyicisi olarak tanımlamış ve diyabetin inflamatuvar yönüyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler LADA'nın yalnızca genetik değil, aynı zamanda çevresel ve yaşam tarzı faktörleriyle şekillenen kompleks bir hastalık olduğunu desteklemektedir. miR-155 rs767649 polimorfizmi gibi genetik varyantların LADA'nın oluşumunda etkili olabileceği ve bu polimorfizmin inflamatuvar yanıtı şekillendirerek diyabetik komplikasyonlara yatkınlığı artırabileceği düşünölmektedir.

## 5. SONUÇLAR

Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde sık görülen kronik bir hastalıktır. DM'nin alt türlerinden biri olan LADA, yetişkin yaşta başlayan, yavaş ilerleyen otoimmün bir diyabet formudur ve hem T1DM hem de T2DM özellikleri gösterebilir. Bu durum, LADA'nın tanı sürecinde sıklıkla yanlış sınıflandırılmasına neden olabilmektedir.

miRNA'lar, gen ekspresyonunu düzenleyen ve birçok biyolojik süreçte görev alan küçük RNA molekülleridir. Bu çalışmada, diyabetin gelişiminde önemli rol oynadığı bilinen miR-155'in LADA hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, miR-155 rs767649 A>T polimorfizmi ile bu genin ifade düzeyi ve hedefi olan TNF- $\alpha$  geninin anlatımı incelenmiştir.

Çalışmada LADA hastaları ile sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinden DNA ve miRNA izolasyonu yapılmış, Real-Time PCR yöntemi ile genetik analizler ve gen ifade düzeyi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bulgular, miR-155 geninde görülen bu polimorfizmin, LADA'nın otoimmün yapısına katkı sağlayabileceğini göstermiştir.

Tez projemize ait çalışma grupları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Polikliniğinde takip edilen 50 LADA tanısı alan ve 62 kendisinde ve ailesinde her hangi bir metabolik hastalığı (obezite, diyabet, metabolik sendrom) olmayan sağlıklı ve gönüllü bireylerden oluşturuldu. Tez projemize dahil edilen 112 kişiden 37 i erkek, 75 i kadın olup hasta ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). İstatistiksel analizler sonucunda yaş ( $p<0.001$ ), fosfat ( $p<0.002$ ), albümin ( $p=0.011$ ) ve eGFR ( $p=0.064$ ) değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Elde edilen verilere göre, hasta grubunda yaş, fosfat ve albümin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, eGFR değerleri ise hasta grubunda belirgin şekilde düşük saptanmıştır. Bununla birlikte, incelenen diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık bulunmamıştır. miR-155 Rs767649 A>T polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde, kontrol gruplarında LADA hasta gruplarına kıyasla heterozigot TA genotipi daha yüksek homozigot mutant AA ve homozigot normal TT genotipi ise daha düşük gözlenmiştir. miR155 rs767649 A>T polimorfizmi genotip ve allel dağılımı bakımından kontrol ve hasta grubu arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmaktadır ( $0.01 < p < 0.05$ ) ve dağılım HWE'ye uymamaktadır.

Kontrol ve hasta gruplarındaki TT ve TA dağılımları incelenmiştir. TT oranı kontrol grubunda %63.3, hasta grubunda ise %27.1 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda, iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0.0001$ ). Bu bulgu, kontrol grubunda TT oranının hasta grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Öte yandan, TA oranı kontrol grubunda %34.7, hasta grubunda ise %52.1 olarak saptanmıştır. Ancak, bu parametreye yönelik yapılan istatistiksel analizde, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu sonuç, TA varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Çalışma gruplarında TT homozigot mutant genotip rastlanmadığından ANOVA testi yapılamamıştır. Klinik ve biyokimyasal değerlere etkisi incelenmemiştir.

Çalışmada hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında çeşitli klinik ve demografik özellikler açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir. Genetik yatkınlık, sedanter yaşam tarzı, Tip 1 ve Tip 2 diyabet, otoimmün hastalıklar (ör. Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı), hiperlipidemi ve diyabete bağlı komplikasyonlar (retinopati, nöropati, nefropati) hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Bu bulgular, ilgili risk faktörlerinin hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, sigara kullanımı, alkol tüketimi, gestasyonel diyabet, diğer tiroid hastalıkları, vitiligo, koroner arter hastalığı, diyabetik ayak, inme ve periferik arter hastalığı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $P > 0.05$ ). Bu durum, söz konusu faktörlerin çalışmadaki örneklem özelinde hastalıkla doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bazı değişkenlerde ise veri eksikliği veya ölçümsel farklılıklar nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Bulgular, hasta grubunda yaşam tarzı faktörleri ve otoimmün etiyolojiye sahip hastalıkların daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

Akpınar, K. (2019). Tip 2 Diyabetik Nefropatili Hastalarda Mikrorna'lar. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Denizli, (Danışman: Prof. Dr. Diler Aslan).

Alsahli, M., & Gerich, J. E. (2017). Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 133, 1-9.

Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D. R., & Davies, M. J. (2022). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 400(10365), 1803-1820.

Alessi, J., & Yankiv, M. (2022). War in Ukraine and barriers to diabetes care. *The Lancet*, 399(10334), 1465-1466.

American Diabetes Association (2013). Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*, 36 Suppl 1(Suppl 1), S11–S66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>.

American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.

American Diabetes Association (2018). 10. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S105–S118. <https://doi.org/10.2337/dc18-S010>.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(suppl 1):S17–S38. doi:10.2337/dc22-S002

American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement\_1), S62-S69.

American Diabetes Association. (2024). *Standards of Medical Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*, 47(Supplement\_1), S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>

Assman, T.S., Recamonde-Mendoza, M., De Souza, B.M. and Crispim, D. (2017). MicroRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatic analysis. *Endocrine Connections*, 6, 773–790.

Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The lancet*, 383(9911), 69-82.

Atlas, D. (2015). International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 33(2).

Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(4), 174–188. [https://doi.org/10.4103/ajm.ajm\\_53\\_20](https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20).

- Baroukh, N. N., & Van Obberghen, E. (2009). Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain. *The FEBS Journal*, 276(22), 6509–6521. doi: 10.1111/J.1742-4658.2009.07353.X.
- Baroukh, N., Ravier, M. A., Loder, M. K., Hill, E. V., Bounacer, A., Scharfmann, R., ... Van Obberghen, E. (2007). MicroRNA-124a Regulates Foxa2 Expression and Intracellular Signaling in Pancreatic  $\beta$ -Cell Lines. *Journal of Biological Chemistry*, 282(27), 19575–19588. doi:10.1074/jbc.m611841200.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5).
- Bolkent, S. (2018). Tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilişkili miRNA'lar. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 38(3), 266-74. <https://doi.org/10.5336/medsci.2017-58414>.
- Bonifacio, E., Beyerlein, A., Hippich, M., Winkler, C., Vehik, K., Weedon, M. N., ... & TEDDY Study Group. (2018). Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: a prospective study in children. *PLoS medicine*, 15(4), e1002548.
- Brutsaert, E. F. (2020). *Diabetes mellitus (DM)*. In The Merck Manual. Merck & Co., Inc.
- Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 115(3), 485-491.
- Buzzetti, R., Tuomi, T., Mauricio, D., Pietropaolo, M., Zhou, Z., Pozzilli, P., & Leslie, R. D. (2020) Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 69(10): 2037- 2047. doi: 10.2337/dbi20- 0017.
- Buzzetti, R., Zampetti, S., & Maddaloni, E. (2017). Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(11), 674–686. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>.
- Carlsson S. (2019). Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes  $\delta$ n Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Frontiers in physiology*, 10, 320. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>.
- Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Wolfe, R. R., Calles, J. O. R. G. E., Roman, N. M., Amini, S. B., & Sims, E. A. (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 264(1), E60-E67.
- Chatterjee, S., Khunti, K. ve Davies, M. J. (2017). Tip 2 diyabet. *The Lancet*, 389(10085), 2239–2251.
- Chhichholiya, Y., Suryan, A. K., Suman, P., Munshi, A., & Singh, S. (2021). SNPs in miRNAs and Target Sequences: Role in Cancer and Diabetes. *Frontiers in genetics*, 12, 793523. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.793523>.

Ciccacci, C., Di Fusco, D., Cacciotti, L., Morganti, R., D'Amato, C., Greco, C., Rufini, S., Novelli, G., Sangiuolo, F., Spallone, V., & Borgiani, P. (2013). MicroRNA genetic variations: association with type 2 diabetes. *Acta diabetologica*, 50(6), 867–872. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0469-7>.

Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(Ek sayı), 1-6. doi: 10.5222/otd.2015.001.

Coustan, D. R. (2013). Gestational diabetes mellitus. *Clinical chemistry*, 59(9), 1310-1321.

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *diabetes*, 58(4), 773-795.

DeFronzo, R., Ferrannini, E., Groop, L., & diğerleri. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.

Deng, Z., Gao, W., Luo, W., Ai, L., & Hu, M. (2020). Significant Association between Microna Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility in Asian Population: A Meta-Analysis. *Iranian journal of public health*, 49(5), 830–836.

DIAMOND Project Group. (2006). Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic medicine*, 23(8), 857-866.

*Diabetes overview: Symptoms and causes*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/symptoms-causes#type2> İndirilme tarihi: 25/03/2025

Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(11):866–875.

Diabetes, U. K., & Lobby, H. (2014). What is diabetes. *Diabetes UK*.

Diaz-Valencia, P. A., Bougnères, P., & Valleron, A. J. (2015). Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC public health*, 15, 1-15.

Duncan, J. M. (1882). On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond*, 24, 256.

Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews immunology*, 11(2), 98-107.

Dwivedi, M., & Pandey, A. R. (2020). Diabetes mellitus and its treatment: an overview. *J Adv Pharmacol*, 1(1), 48-58.

Egan, A. M., & Dinneen, S. F. (2019). What is diabetes? *Medicine*, 47(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.002>

Eisenbarth, G. S. (2007). Update in type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 92(7), 2403-2407.

Elfaki, I., Mir, R., Mir, M. M., Abuduhier, F. M., Babakr, A. T., & Barnawi, J. (2019). Potential impact of microRNA gene polymorphisms in the pathogenesis of diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Personalized Medicine*, 9(4), 51. <https://doi.org/10.3390/JPM9040051>.

Feng, J., Xing, W., & Xie, L. (2016). Regulatory Roles of MicroRNAs in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*.

Fourlanos, S., Dotta, F., Greenbaum, C. J., Palmer, J. P., Rolandsson, O., Colman, P. G., & Harrison, L. C. (2005). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 48, 2206-2212.

Ferrara, A. (2007). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes care*, 30, S141.

Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2010). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 38(11), 602-606.

Fourlanos, S., Dotta, F., Greenbaum, C. J., Palmer, J. P., Rolandsson, O., Colman, P. G., & Harrison, L. C. (2005). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 48(11), 2206–2212. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7>.

Gæde, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., & Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 348(5), 383-393.

Gale, E. A. M. (2005). Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*, 48(11), 2195-2199.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.

Garg, S. K., Maurer, H., Reed, K., & Selagamsetty, R. (2014). Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(2), 97-110.

Genovese, S., Bonifacio, E., McNally, J. M., Dean, B. M., Wagner, R., Bosi, E., ... & Bottazzo, G. F. (1992). Distinct cytoplasmic islet cell antibodies with different risks for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 35, 385-388.

Gholami, M., Asgarbeik, S., Razi, F., Esfahani, E. N., Zoughi, M., Vahidi, A., Larijani, B., & Amoli, M. M. (2020). Association of microRNA gene polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 25, 56. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_751\\_19](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_751_19).

Gianani, R., Campbell-Thompson, M., Sarkar, S. A., Wasserfall, C., Pugliese, A., Solis, J. M., ... & Eisenbarth, G. S. (2010). Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes. *Diabetologia*, *53*, 690-698.

Global Burden of Disease Collaborative Network. (2024). *Global Burden of Disease Study 2021: Results*. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> İndirilme Tarihi: 10/04/2025.

Grarup, N., Sandholt, C. H., Hansen, T., & Pedersen, O. (2014). Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*, *57*, 1528-1541.

Harville, E. W., Viikari, J. S., & Raitakari, O. T. (2011). Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome. *Epidemiology*, *22*(5), 724-730.

Hashimoto, N., & Tanaka, T. (2016). Role of miRNAs in the pathogenesis and susceptibility of diabetes mellitus. *Journal of Human Genetics*, *62*(2), 141-150. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.150>.

He, Y., Ding, Y., Liang, B., Lin, J., Kim, T., Yu, H., Hang, H., & Wanga, K. (2017). Systematic Study of Dysregulated MicroRNA in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*.

Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, *359*(15), 1577-1589.

Hostalek, U. (2019). Global epidemiology of prediabetes-present and future perspectives. *Clinical diabetes and endocrinology*, *5*(1), 5.

Hagopian, W. A., Karlsen, A. E., Gottsäter, A., Landin-Olsson, M., Grubin, C. E., Sundkvist, G., ... & Lernmark, A. (1993). Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *The Journal of clinical investigation*, *91*(1), 368-374.

Howson, J. M., Rosinger, S., Smyth, D. J., Boehm, B. O., ADBW-END study group, & Todd, J. A. (2011). Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*, *60*(10), 2645-2653.

Hu, J., Zhang, R., Zou, H., Xie, L., Zhou, Z., & Xiao, Y. (2022). Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 917169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>.

Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study *Lancet* *358*: 1500–1503. *Find this article online*.

Anglicheau, D., Muthukumar, T., & Suthanthiran, M. (2010). MicroRNAs: small RNAs with big effects. *Transplantation*, 90(2), 105–112. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e913c2>

International Diabetes Federation. (2023). IDF Diabetes Atlas (10. baskı). <https://diabetesatlas.org/> İndirilme Tarihi: 14.04.2025.

International Expert Committee. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 32(7), 1327.

Jenkinson, C. P., Göring, H. H., Arya, R., Blangero, J., Duggirala, R., & DeFronzo, R. A. (2016). Transcriptomics in type 2 diabetes: Bridging the gap between genotype and phenotype. *Genomics Data*, 8, 25-36.

Jones, A. G., McDonald, T. J., Shields, B. M., Hagopian, W., & Hattersley, A. T. (2021). Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes care*, 44(6), 1243–1251. <https://doi.org/10.2337/dc20-2834>

Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., & diğerleri. (2017). Tip 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.

Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.

Kautzky-Willer, A., Winhofer, Y., Kiss, H., Falcone, V., Berger, A., Lechleitner, M., Weitgasser, R., & Harreiter, J. (2023). Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023) [Gestational diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 115–128. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02181-9>.

Kelstrup, L., Damm, P., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Vaag, A. A., Pedersen, O., & Clausen, T. D. (2013). Insulin resistance and impaired pancreatic  $\beta$ -cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(9), 3793-3801.

Khodabandeh M., & Tahmaseb M. (2017). Association of rs531564 SNP in miR-124-1 with type 2 diabetes in Iranian population . *J Gorgan Univ Med Sci Spring*, 19(1), 40-46.

Kim, M., & Zhang, X. (2019). The Profiling and Role of miRNAs in Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Clinical Research*, 1(1), 5. <https://doi.org/10.33696/DIABETES.1.003>.

Kong, L., Zhu, J., Han, W., Jiang, X., Xu, M., Zhao, Y., ... Zhao, L. (2010). Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetologica*, 48(1), 61–69. doi:10.1007/s00592-010-0226-0.

Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A. H., Bailey, C. J., & Bellary, S. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(1), 69-80.

Lekva, T., Norwitz, E. R., Aukrust, P., & Ueland, T. (2016). Impact of systemic inflammation on the progression of gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 16, 1-11.

Laugesen, E., Østergaard, J. A., Leslie, R. D., & Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers (2015). Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 32(7), 843–852. <https://doi.org/10.1111/dme.12700>.

Lee, S. H., Kwon, H. S., Yoo, S. J., Ahn, Y. B., Yoon, K. H., Cha, B. Y., Lee, K. W., & Son, H. Y. (2009). Identifying latent autoimmune diabetes in adults in Korea: the role of C-peptide and metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice*, 83(2), e62–e65. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.031>

Leslie, R. D. (2010). Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes*, 59(2), 330.

Leslie, R. D. G., Kolb, H., Schloot, N. C., Buzzetti, R., Mauricio, D., De Leiva, A., ... & Pozzilli, P. (2008). Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 24(7), 511-519.

Laugesen, E., Østergaard, J. A., Leslie, R. D. G., & Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. (2015). Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic medicine*, 32(7), 843-852.

Li, W., Huang, E., & Gao, S. (2017). Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(1), 29-36. <https://doi.org/10.3233/JAD-161250>.

Li, Y., Zhang, Y., Li, X., Shi, L., Tao, W., Shi, L., Yang, M., Wang, X., Yang, Y., Yao, Y. (2015). Association study of polymorphisms in miRNAs with T2DM in Chinese population. *International Journal of Medical Sciences*, 12(11), 875-880. <https://doi.org/10.7150/ijms.12954>.

Liu, B., Xiang, Y., Liu, Z., & Zhou, Z. (2020). Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(1), e3205. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3205>

Ma, X., Becker Buscaglia, L. E., Barker, J. R., & Li, Y. (2011). MicroRNAs in NF-kappaB signaling. *Journal of molecular cell biology*, 3(3), 159–166. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjr007>.

Maddaloni, E., Moretti, C., Mignogna, C., & Buzzetti, R. (2020). Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas*, 137, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.04.014>.

McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 47.

Morikawa, M., Yamada, T., Akaishi, R., Kojima, T., Nishida, R., Koyama, T., ... & Minakami, H. (2015). Prevalence of hyperglycaemia in singleton versus twin pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 31(2), 198-203.

Ramachandran A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, 140(5), 579–581.

Mollo, A., Hernandez, M., Marsal, J. R., Esquerda, A., Rius, F., Blanco-Vaca, F., Verdaguer, J., Pozzilli, P., de Leiva, A., Mauricio, D., & Action LADA 8 (2013). Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 29(6), 446–451. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2411>

Arya, P. (2023). Risk factors of diabetes. *Journal of Diabetes Medication & Care*, 6(3), 61–66.

Mathers, C. D., Boerma, T., & Ma Fat, D. (2009). Global and regional causes of death. *British medical bulletin*, 92(1), 7-32.

Moltchanova, E. V., Schreier, N., Lammi, N., & Karvonen, M. (2009). Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabetic Medicine*, 26(7), 673-678.

Mukhtar, Y., Galalain, A.M., & Yunusa, U. (2019). A Modern Overview on Diabetes Mellitus: A Chronic Endocrine Disorder. *European Journal of Biology*, 5(2), 1-14. doi: 10.47672/ejb.409.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2023, December).

Noble, J. A. (2015). Immunogenetics of type 1 diabetes: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 101-112.

Norris, J. M., Yin, X., Lamb, M. M., Barriga, K., Seifert, J., Hoffman, M., ... & Rewers, M. (2007). Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *Jama*, 298(12), 1420-1428.

Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N. C., Ruiz, P. L. D., Sacre, J. W., Karuranga, S., ... & Magliano, D. J. (2022). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109118.

Okur, M. E., Karantas, I. D., & Sifaka, P. I. (2017). Diabetes mellitus: A review on pathophysiology, current status of oral medications and future perspectives. *Acta Pharm. Sci.* 55(1). doi: 10.23893/1307-2080.APS.0555.

Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*, 27(4), 269–273. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>.

O'Neal, K. S., Johnson, J. L., & Panak, R. L. (2016). Recognizing and Appropriately Treating Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes spectrum: A publication of the American Diabetes Association*, 29(4), 249–252. <https://doi.org/10.2337/ds15-0047>.

O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>

Cortez, M. A., Bueso-Ramos, C., Ferdin, J., Lopez-Berestein, G., Sood, A. K., & Calin, G. A. (2011). MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(8), 467–477.

Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2019 Jun;39(6):321-330. doi: 10.1089/jir.2018.0155. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30998423; PMCID: PMC6591773.

Onkamo, P. S. M. J., Väänänen, S., Karvonen, M., & Tuomilehto, J. (1999). Worldwide increase in incidence of Type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 42, 1395-1403.

Oram, R. A., Patel, K., Hill, A., Shields, B., McDonald, T. J., Jones, A., ... & Weedon, M. N. (2016). A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes care*, 39(3), 337-344.

Oram, R. A., Patel, K., Hill, A., Shields, B., McDonald, T. J., Jones, A., ... & Weedon, M. N. (2016). A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes care*, 39(3), 337-344.

Krishnamurthy, H., Siriwardhane, T., Krishna, K., Song, Q., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., & Rajasekaran, J. J. (2023). *Insulin resistance in thyroid disorders: Association between anti-TPO and HOMA-IR*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.06.06.23291013>

Alghaith, A. H., Alsultan, M. M., Kabalan, Y., & Alourfi, Z. (2024). Autoimmune thyroid disease in patients with type 1 diabetes mellitus: A cross-sectional study from Syria. *Medicine*, 103(4), e36107. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036107>

Özay, Z. (2010). *Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Periferik Nöropatisi Olan Hastalarda Denge Eğitiminin Postural Stabiliteye Etkisi* (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey)).

Patterson, C. C., Dahlquist, G. G., Gyürüs, E., Green, A., & Soltész, G. (2009). Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The lancet*, 373(9680), 2027-2033.

Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(4), 174–188. [https://doi.org/10.4103/ajm.ajm\\_53\\_20](https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20)

Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Sattar, N., Rosengren, A., & Gudbjörnsdóttir, S. (2017). Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 376(15), 1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>

Guo, H., Wu, H., & Li, Z. (2023). The Pathogenesis of Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 6978. <https://doi.org/10.3390/ijms24086978>

Lekva, T., Norwitz, E. R., Aukrust, P., & Ueland, T. (2016). Impact of Systemic Inflammation on the Progression of Gestational Diabetes Mellitus. *Current diabetes reports*, 16(4), 26. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0715-9>

Pieralice, S., & Pozzilli, P. (2018). Latent autoimmune diabetes in adults: a review on clinical implications and management. *Diabetes & metabolism journal*, 42(6), 451.

Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331-2339.

Rajkumar, V., & Levine, S. T. (2022). Latent autoimmune diabetes. *NCBI Bookshelf. StatPearls Publishing*: 2022, Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/?report=printable>.

Ravikumar, V., Ahmed, A., & Anjankar, A. (2023). A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus*, 15(10), e47915. <https://doi.org/10.7759/cureus.47915>

Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Sattar, N., Rosengren, A., & Gudbjörnsdóttir, S. (2017). Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 376(15), 1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.

Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., ... & Gudbjörnsdóttir, S. (2017). Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 376(15), 1407-1418.

Redondo, M. J., Jeffrey, J., Fain, P. R., Eisenbarth, G. S., & Orban, T. (2008). Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *New England Journal of Medicine*, 359(26), 2849-2850.

Retnakaran, R., Kramer, C. K., Ye, C., Kew, S., Hanley, A. J., Connelly, P. W., ... & Zinman, B. (2015). Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes care*, 38(5), 844-851.

Roglic, G. (2016). WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*, 1(1), 3-8.

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates

for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.

Salsali, A., & Nathan, M. (2006). A review of types 1 and 2 diabetes mellitus and their treatment with insulin. *American journal of therapeutics*, 13(4), 349-361.

Sapra, A., & Bhandari, P. (2022). Diabetes Mellitus. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Schlosser, M., Mueller, P. W., Törn, C., Bonifacio, E., Bingley, P. J., & Participating Laboratories. (2010). Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*, 53, 2611-2620.

Sarıyıldız, B., Kasap, B., Özel Türkcü, Ü., Akın, M. N., et al. (2020). Gestasyonel Diyabetes Mellitus'lu Gebelerde Kisspeptin Düzeyi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 7(2), 92-98.

Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin III, J. R., & Aguilar, R. B. (2016). The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell–centric classification schema. *Diabetes care*, 39(2), 179-186.

Sebastiani, G., Po, A., Miele, E., Ventriglia, G., Ceccarelli, E., Bugliani, M., ... Dotta, F. (2014). MicroRNA-124a is hyperexpressed in type 2 diabetic human pancreatic islets and negatively regulates insulin secretion. *Acta Diabetologica*, 52(3), 523–530. doi:10.1007/s00592-014-0675-y.

Shantikumar, S., Caporali, A., & Emanuelli, C. (2011). Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications. *Cardiovascular Research*, 93(4), 583–593. doi:10.1093/cvr/cvr300.

Söderström, U., Åman, J., & Hjern, A. (2012). Being born in Sweden increases the risk for type 1 diabetes—a study of migration of children to Sweden as a natural experiment. *Acta paediatrica*, 101(1), 73-77.

Sudore, R. L., Karter, A. J., Huang, E. S., Moffet, H. H., Laiteerapong, N., Schenker, Y., ... & Schillinger, D. (2012). Symptom burden of adults with type 2 diabetes across the disease course: diabetes & aging study. *Journal of general internal medicine*, 27, 1674-1681.

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., ... & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119.

Szmuilowicz, E. D., Josefson, J. L., & Metzger, B. E. (2019). Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(3), 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>

Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290.

Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Rodella, S., Tessari, R., Zenari, L., ... & Arcaro, G. (2007). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 30(5), 1212-1218.

Tuomi, T., Groop, L. C., Zimmet, P. Z., Rowley, M. J., Knowles, W., & Mackay, I. R. (1993). Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non—insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*, 42(2), 359-362.

TEDDY Study Group. (2007). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatric diabetes*, 8(5), 286-298.

TODAY Study Group. (2012). A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 366(24), 2247-2256.

Todd, J. A. (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4), 457-467.

Tuomi, T. (2005). Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common?. *Diabetes*, 54(suppl\_2), S40-S45.

O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>

Tuomi, T., Carlsson, A., Li, H., Isomaa, B., Miettinen, A., Nilsson, A., Nissén, M., Ehrnström, B. O., Forsén, B., Snickars, B., Lahti, K., Forsblom, C., Saloranta, C., Taskinen, M. R., & Groop, L. C. (1999). Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 48(1), 150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>

Usher-Smith, J. A., Thompson, M. J., Sharp, S. J., & Walter, F. M. (2011). Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *Bmj*, 343.

Smit-McBride, Z., & Morse, L. S. (2021). MicroRNA and diabetic retinopathy-biomarkers and novel therapeutics. *Annals of translational medicine*, 9(15), 1280. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5189>

Van Der Does, F. E., De Neeling, J. N. D., Snoek, F. J., Kostense, P. J., Grootenhuys, P. A., Bouter, L. M., & Heine, R. J. (1996). Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. *Diabetes care*, 19(3), 204-210.

Vijay, R., & Ariba, A. (2023). A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus*, 15(10).

Wilkin, T. J. (2009). The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *International Journal of obesity*, 33(7), 716-726.

World Health Organization (WHO). (2023). *Diabetes fact sheet*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Wu, C., Okar, D. A., Kang, J., & Lange, A. J. (2005). Reduction of hepatic glucose production as a therapeutic target in the treatment of diabetes. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 5(1), 51-59.

Xiang, A. H., Peters, R. K., Trigo, E., Kjos, S. L., Lee, W. P., & Buchanan, T. A. (1999). Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(4), 848-854.

Yang, L., Zhou, Z. G., Huang, G., & Yan, X. (2004). *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 29(3), 309-314.

Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161.

Ye, J. (2008). Regulation of PPAR $\gamma$  function by TNF- $\alpha$ . *Biochemical and biophysical research communications*, 374(3), 405-408.

Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate medical journal*, 92(1084), 63-69.

Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., ... & Gaciong, Z. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The lancet*, 387(10027), 1513-1530.

Zhu, Y., & Zhang, C. (2016). Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Current diabetes reports*, 16, 1-11.

Zowgar, A. M., Siddiqui, M. I., & Alattas, K. M. (2018). Level of diabetes knowledge among adult patients with diabetes using diabetes knowledge test. *Saudi medical journal*, 39(2), 161.

## Ek-Tablo.1.

Tarih ve Sayı: 23.10.2023-2207638



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :E-29624016-050.99-2207638  
Konu :Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA  
DEMİRCİ hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ  
Haliç Üniversitesi

İlgi : İç Hastalıkları Anabilim Dalının 18/09/2023 gün ve 2118209 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Farid NURİYEV' in yürüteceği 2023/1643 dosya numaralı "Erişkinlerin Latent Otoimmün Diyabetinde (LADA) miR-155 Rs767649 A>T Polimorfizminin miR-155 ve TNF- $\alpha$  Gen Anlatımları Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı çalışma, kurulumuzun 20/10/2023 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN  
Kurul Başkanı

Ek:İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSU928Z9CP Pın Kodu :41272

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbulip.istanbul.edu.tr>

Kep Adresi : istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ

Dahili : 31346



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## Ek-Tablo.2.

Tarih ve Sayı: 25.10.2023-2207667

### İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ - FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erişkinlerin Latent Otoimmün Diyabetinde (LADA) miR-155 Rs767649 A>T Polimorfizminin miR-155 ve TNF- $\alpha$ Gen Anlatımları Üzerine Etkisinin Araştırılması"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Haliç Üniversitesi			
	DESTEKLEYİCİ	Haliç Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Sayfa 1

### Ek-Tablo.3.

Tarih ve Sayı: 25.10.2023-2207667

#### İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Erişkinlerin Latent Otoimmün Diyabetinde (LADA) miR-155 Rs767649 A>T Polimorfizminin miR-155 ve TNF- $\alpha$ Gen Anlatımları Üzerine Etkisinin Araştırılması"		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.09.2023		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21	Tarih: 20/10/2023		
	İhaliç Üniversitesinde görevli <b>Dr. Öğr. Üyesi Deniz KANCA DEMİRCİ'</b> nin sorumluluğunda ve <b>Farid NURİYEV'</b> in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	e-imza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	e-imza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	e-imza
Prof. Dr. Fatma Aytül UYAR	Fizyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	e-imza

Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 4 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.  
"Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır"

Sayfa 2

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Farid Nuriyev  
**Yabancı Dil** : Rusca, İngilizce

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2022, Baku Devlet Üniversitesi, Biyoloji
- **Yüksek Lisans** : 2025, Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim dalı

