

Tip 2 diyabetin moleküler genetik temeli; Son gelişmeler

Hilal Arıkoğlu, Dudu Erkoç Kaya

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

Tip 2 Diabetes Mellitus, prevalansındaki çarpıcı artış, etkilenen doku ve organların çeşitliliği ve bunların sağlık sistemine getirdiği ekonomik yük nedeniyle dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kompleks bir metabolik hastalık olan tip 2 diyabetin klinik heterojenitesi, hastalığın ortaya çıkışında rol oynayan çevresel ve genetik faktörlerin çeşitliliğinden ve birbirleriyle etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar aday gen yaklaşımı ve genom boyu ilişki çalışmaları ile yaklaşık 70 yatkınlık geni tip 2 diyabet ile ilişkili olarak tanımlanmıştır ($p < 5 \times 10^{-8}$). Hastalığın genetik mimarisinin anlaşılması, risk profillerinin belirlenerek tanıdan tedaviye klinik yararlanımda kullanımına katkı sağlaması bakımından önem arz etmektedir. Bu derlemede, son 20 yıldır hastalığın genetik arka planını ortaya koymaya yönelik gerçekleştirilen çalışmalar ele alınarak hedeflenen klinik yararlanımda gelinen mevcut durum tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tip 2 diabetes mellitus, genetik ,yatkınlık gen/varyantları, genetik risk tahmini

Molecular genetic basis of type 2 diabetes; Current status

Type 2 Diabetes Mellitus, continues to be a serious health problem throughout the world due to the dramatic increases in its prevalence, diversity of affected tissues and organs and also the economic burden on the health system. The clinical heterogeneity of type 2 diabetes which is a complex metabolic disease, is resulted from the diversity of environmental and genetic factors involved in the emergence of the disease and their interactions. To date, approximately 70 susceptibility gene was reported as associated with type 2 diabetes by candidate gene approach and genome-wide association studies ($p < 5 \times 10^{-8}$). An understanding of the genetic architecture of the disease is important to provide contribution in clinical benefit for diagnosis and treatment by determining the risk profiles. In this review, the current knowledge about type 2 diabetes genetics and current status of the targeted clinical utility is argued by discussing the studies performed for the last 20 years to reveal the genetic background of the disease.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, genetic, susceptibility gene/variants, genetic risk prediction

Giriş

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dünya çapında endişe verici şekilde artan en yaygın metabolik hastalıklardan biridir. Yüz otuz ülkeyi kapsayan 174 araştırmanın verilerine göre; 2013 yılında dünyada erişkin tip 2 diyabetli sayısının 382 milyona ulaştığı tahmin edilmekle (1) birlikte, bu sayı Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2004 yılı bildirgesinde 2030 yılı için öngördüğü değerdir (2). Bu dikkat çekici artışın, ülkeler bazında değerlendirmesi yapıldığında, ülkemizde de benzer şekilde olduğu görülmektedir. Nitekim, ülkemizde 1997-1998 yıllarında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet epidemiyoloji çalışması (TURDEP) I sonuçlarına göre, erişkinlerde T2DM prevalansı %7.2 iken (3), 2010 yılında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışma-

sı II (TURDEP II) sonuçlarına göre, son 12 yılda diyabet sıklığı ciddi boyutlarda (%90) artarak %13.7'ye ulaşmış bulunmaktadır (4).

Diyabetin metabolik bir hastalık olması ve bu hastalıktan etkilenen doku ve organların çeşitliliği, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesinin yanısıra, sağlık sistemine artan maliyet getirmekte ve bu da toplumsal düzeyde sağlık hizmetlerinin ve kaynaklarının en çok kullanıldığı hastalık olmasına yol açmaktadır. Ayrıca tip 2 diyabetin komplikasyonları olan kronik hiperglisemi, mikrovasküler ve makrovasküler bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, nöropati, retinopati gelişimine ve alt ekstremitte amputasyonlarına da yol açabilmektedir.

Yirmibirinci yüzyılın en zorlu sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen ve WHO'nun benzetmesi ile adeta salgın hastalık olan T2DM'nin prevalansındaki bu artışta; durağan hayata geçiş, beslenme alışkanlıklarındaki değişim ve bunların neticesinde artan obezite ile işsizlik, yoksulluk, sosyal çöküş gibi kentsel yaşamın getirdiği diğer pek çok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Bu faktörler,

Yazışma Adresi:

Hilal Arıkoğlu
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

E-posta: harikoglu@selcuk.edu.tr

hastalığın ortaya çıkışını daha erkene çekmekte ve çocukluk olguları dünya genelinde artmaktadır (5-8).

T2DM'nin gelişiminde, çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin etkisi de dikkat çekmektedir. Aile taramalarında ve ikiz çalışmalarında genetik geçiş gösterilmiş ve ailesinde (özellikle birinci derece yakınlarında) diyabeti olan bireylerde diyabet gelişme riskinin önemli oranda arttığı ortaya konulmuştur (9). Ancak tip 2 diyabetin poligenik doğası nedeniyle 90'lı yıllarda başlayan genetik çalışmalar yavaş ilerlemiş, 2007 yılında başlayan Genom Boyu İlişki (Genome Wide Association; GWA) çalışmaları ile ivme kazanarak günümüzde de hız kesmeden devam etmektedir. Yapılan çalışmalar klinik olarak oldukça heterojen olan tip 2 diyabetin genetik olarak da tahmin edilenden daha heterojen olduğunu ortaya koymuş ve artık tip 2 diyabet bilim dünyasının çözmek istediği bir "genetik bulmaca" haline gelmiştir. Devam eden yoğun çalışmalarda amaç sadece bu bulmacanın çözülmesi değil aynı zamanda; (i) hastalığın ortaya çıkışında etkili moleküler mekanizmaların ortaya koyulması, (ii) elde edilen genetik bilginin T2DM gelişimi ile ilgili risk tahmininde kullanılması ve (iii) mevcut genetik bilginin hastalığın klinik yönetiminde, tanıdan tedaviye, kullanılabilir hale getirilmesi hedeflerini de içermektedir.

Bu derlemede 90'lı yıllarda başlayan ve günümüzde de devam eden süreç, geleneksel nokta ve karşılaşılan güçlükler değerlendirilecektir.

Tip 2 diyabet genetiği

Multifaktöriyel bir hastalık olan Tip 2 diyabetin gelişiminde genetik faktörlerin de rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır. Etnik gruplarda ve izole yaşayan bazı toplumlarda, örneğin Pima yerlilerinde, Pasifik Adalarında (Nauru), Avustralyalı Aborjinlerde ve Meksikalı-Amerikanlarda, tip 2 diyabetin prevalansı %20'nin üzerinde görülmektedir (10-13). Pima yerlilerinde (%50) olduğu gibi bu etnik gruplarda T2DM sıklığı sadece çevresel faktörler ile açıklanamayacak kadar yüksektir (14).

Bunun yanı sıra, aile kümelenmelerinin olması, ikiz çalışmaları, aile öyküsü olanlarda artan risk de genetik zeminin göstergesi olarak kabul edilmektedir (9,12,15,16). Diyabetik bir bireyin kardeşlerinde T2DM gelişme riskinin, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 4 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (13). Ayrıca, tip 2 diyabetiklerin birinci derece yakınlarında insülin duyarlılığının daha az olduğu ve ileride diyabet gelişiminin de daha sık olduğu bildirilmiştir (5). Bunun yanı sıra monozygotik ikizler arasındaki %41-55 konkordansın dizigotik ikizlerdeki %10-15 konkordansa göre oldukça yüksek olması (12, 13) T2DM patogenezinde genetik bileşenlerin rolünü destekleyen önemli kanıtlardır.

Tip 2 diyabetin klinik olarak heterojen bir hastalık olması genetik zemininin de heterojen olduğunu düşündürmek-

tedir. Tip 2 diyabet için tanımlanmış tek bir gen yoktur. Sadece, genç erişkinlik döneminde başlayan bir diğer diyabet tipi olan MODY (Maturity onset diabetes of the young) bunun dışındadır. Tip 2 diyabet sıklıkla poligeniktir ve kişiden kişiye değişiklik gösteren farklı gen varyantları arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tek genli kalıtım gösteren (monogenik) diyabet

Monogenik formlar, tek bir gendeki nadir mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, belirli klinik ve fenotipik özellikler gösteren diyabet formlarıdır. Yüksek fenotipik penetrans ile karakterize olup genotip/fenotip oranı 1'e yakındır. Bu nedenle mutasyonun varlığı hastalık gelişiminin kesin olarak ortaya çıkması anlamındadır. Monogenik diyabetin patogenezinde genetik faktörler önemli rol oynadığı için hastalığın kliniği çevresel faktörlerle çok az değişebilir (12). Erken yaşta tanı konulan monogenik diyabetli bireylerde, sıklıkla şiddetli klinik görünüm ve bazen de ekstra-pankreatik özelliklerin varlığı söz konusudur.

Diyabetin sadece küçük bir kısmını kapsayan monogenik formların ilgili risk genleri çok başarılı bir şekilde belirlenebilmiştir (17). Bu durum monogenik formların, oldukça net tanımlanmış kalıtım modellerinin olması ve erken yaşta tanı dolayısıyla çok jenerasyonlu ailelerde çalışılmasının bir sonucudur. Monogenik diyabetin bilinen formları, ya insülin salgılanmasında şiddetli defekt ya da insülin duyarlılığında oldukça büyük bir azalma ile karakterizedir. Diğer Mendeliyen kalıtım özelliklerinde olduğu gibi, bireyler ve ailelerin sağlığı üzerindeki önemli etkiye rağmen popülasyon genelinde rolleri oldukça sınırlıdır (12). Bugüne kadar tanımlanan MODY tipleri ve ilişkili oldukları genler Tablo 1'de görülmektedir.

Çok genli kalıtım gösteren (poligenik) diyabet

Tip 2 Diabetes Mellitus, en sık görülen diyabet tipi olup tüm diyabetlilerin % 90-95'ini oluşturmaktadır (18). Poligenik ya da multifaktöriyel olarak da adlandırılan kompleks T2DM'nin klinik tablosu, birçok farklı genin birlikte etkin olduğu genetik zemin ve çevre arasındaki etkileşimin bir sonucudur. Bu heterojenite, hastalığın ortaya çıkış yaşı, ilerleyişi ve tedaviye olan yanıtın bireyler arasında farklılıklar göstermesine yol açmakta ve bu da hastalığın altında yatan sebeplerin, çevresel ve genetik risk faktörlerin ortaya konulmasına yönelik çalışmaları oldukça güçleştirmektedir. Bu nedenle 90'lı yıllarda başlayan diyabetin genetik temeline yönelik çalışmalar halen devam etmekte ve bu süreçte oldukça önemli ilerlemeler olmasına rağmen çözülmesi gereken meselelerin varlığı da kabul edilmektedir.

Bu süreçte gerçekleştirilen çalışmalarda iki temel yaklaşım söz konusu olmuştur; popülasyon-temelli aday gen yaklaşımı ve genom boyu ilişki yaklaşımı.

Tablo 1: Farklı MODY tiplerinin genetik özellikleri (17'den kısaltılarak alınmıştır)

Hastalık	Gen	Frekans	Lokus
MODY1	HNF-4a (TCF-14)	~ %4	20q12-q13.1
MODY2	GCK	~ %22	7p15-p13
MODY3	HNF-1a (TCF1)	~ %61	12q24.2
MODY4	IPF-1 (PDX1)	< %1	13q12.1
MODY5	HNF-1β (TCF-2)	~ %2	17q12
MODY6	NEUROD-1	< %1	2q32
MODY7	KLF11	< %1	2p25
MODY8	CEL	< %1	9q37
MODY9	ABCC8	< %1	11p15.1
MODYX	Bilinmiyor	~ %11	Bilinmiyor

Aday gen yaklaşımı

Tip 2 diyabet gelişiminde, beta (β) hücre işlevi, insülin hassasiyeti, hepatik glukoz üretimi, adipositlerin işlevi gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır. Tüm bu mekanizmalarda farklı genlerin kodladığı proteinlerin iş gördüğü çok sayıda yolak aktiftir. Dolayısıyla bu yolaklarda iş gören proteinlerin aktivitesinde ya da regülasyonunda meydana gelen bozulmalar ilgili yolağı etkileyebildiği için her bir protein ve onu kodlayan gen potansiyel aday gen olarak düşünülmüştür. Bu nedenle 90'lı yıllarda bu genler gerek vaka-kontrol çalışmalarında gerek fonksiyonel çalışmalarda araştırılmaya ve tip 2 diyabet ve/veya özellikleri ile ilgili etkileri ortaya konulmaya başlanmıştır. İlk aday gen çalışmalarında, insülin işlevi sürecindeki biyolojik önemlerinden dolayı insülin, insülin reseptör, insülin reseptör substrat (IRS), glukoz taşıyıcısı (GLUT) 4, glukokinaz genleri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda çoğunlukla genlerin proteine kodlanan bölgeleri taranmıştır (17). Ancak aday gen çalışmalarında ilk önemli sonuçlar, adiposit farklılaşmasında merkezi rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)'yı kodlayan PPARG geni ile elde edildi. PPARG genindeki P12A tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism; SNP)'nin 1997'de ilk kez T2DM ile ilişkilendirilmesini (19) takip eden yıllarda, farklı popülasyonlarda ve etnik gruplarda yapılan ilişki analizlerinde ve meta-analizlerde tutarlı bir biçimde insülin direnci ve hastalıkla ilişkisi rapor edildi (20,21).

Aday gen çalışmalarında dikkatleri üzerine çeken bir diğer gen, KCNJ11 (potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11) geni oldu. Pankreatik β -hücresinde insülin salgı mekanizmasının anlaşılması ile bu mekanizmada merkezi rol oynayan ATP-bağımlı potasyum kanalı (KATP)'ni kodlayan genler (KCNJ11 ve ABCC8) pek çok bağımsız çalışmada araştırıldı. Kanalın poru oluşturan alt ünitesi olan Kir6.2'yi kodlayan KCNJ11 genindeki E23K varyantı risk varyantı olarak tanımlandı ve diğer aday gen çalışmalarında (22-27) ve fonksiyonel çalışmalarda (28,

29) insülin salgılanmasındaki azalma ve T2DM ile ilişkisi teyit edildi.

Grant ve ark (30)'nın 2006 yılında yaptıkları geniş ölçekli ilişki analizi çalışmasında beklenmedik bir şekilde karşılaştıkları TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) gen varyantlarının T2DM ile oldukça güçlü ilişkisini rapor etmeleri ve İzlandalı grupta elde ettikleri bu sonucu, tamamen tutarlı bir biçimde Danimarka ve Amerikadaki farklı vaka-kontrol örnekleriyle de elde etmeleri ile, bu yeni keşif tüm dünyada oldukça dikkat çekti ve kısa sürede farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edildi (31-42). Tüm bu çalışmalar sonucunda, tip 2 diyabet ile ilişkili olarak tanımlanan tüm genler içinde, TCF7L2 en önemli yakınlık geni unvanını kazandı. TCF7L2 geni, gelişimsel ve büyümeyi düzenleyici anahtar yolaklardan biri olan Wnt/ β -katenin sinyal yolunun önemli bir efektorü olan transkripsiyon faktörü TCF4 proteinini kodlamaktadır. Bu yolak embriyonik gelişim sürecinde pankreas ve adacıkların gelişimi için kritik öneme sahip olmakla birlikte (43,44) pankreatik β -hücre proliferasyonunda (45-47), normal kolesterol metabolizması ve glukozla indüklenmiş insülin salgılanmasında (48) ve inkretin hormon glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'in üretiminde de (49) önemli yere sahiptir.

MODY genleri olarak tanımlanan HNF1B, HNF1A ve HNF4A genlerindeki nadir mutasyonlar farklı MODY formları ile ilişkiliyken, aday gen çalışmaları ile bu genlerdeki yaygın SNP'lerin tip 2 diyabete yakınlık oluşturmada da rol oynadıkları rapor edildi (50-52).

Adipositlerde ifade edilen adiponektin geni bir başka aday gen olarak bir çok popülasyonda çalışıldı ve insülin hassasiyetin ayarlanmasında iş gören protein olan adiponektin varyantlarının (özellikle -11391G>A, -11377C>G, +45T>G, ve +276G>T) insülin direnci ve T2DM gelişimiyle ilişkisi bir çok grup tarafından rapor edildi (53-60). Diğer taraftan, ENPP1 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) geni ve onun K121Q varyantı da insülin direnci ve T2DM ile kuvvetli ilişkilendirildi (61). Ayrıca, Calpain 10 geni ilk olarak 1996'da T2DM ile ilişkilendirildikten (62) sonra yapılan çalışmalarda bu genin özellikle intronik varyantlarının hastalıkla bağlantısı rapor edildi (63). Ancak bu süreçte bu genlerin ve varyantlarının tip 2 diyabet ile ilişkilerinin olmadığına dair çelişkili birçok rapor da literatürde yer aldı (64-66).

Aday gen çalışmalarının, özellikle ilk yıllarda, küçük popülasyonlarda yapılması, çalışma dizaynında farklılıkların olması, istatistik analizlerinin yetersizliği gibi kısıtlayıcı unsurlar, farklı popülasyonlardan çelişkili sonuçlar gelmesine yol açmıştır. Moleküler biyoloji alanındaki teknolojik ilerlemelerin 2000'li yıllarda hız kazanması ile çalışmalar daha büyük popülasyonlarda yapılmaya başlamış ve daha kapsamlı istatistik analizler ile değerlendirilebilmiştir. Yaklaşık 20 yıllık süreç değerlendirildiğinde,

çok sayıda aday gen çalışılmış olmasına rağmen sadece PPARG (P12K), KCNJ11 (E23K) ve TCF7L2 (rs7903146 ve rs12255372) genleri (varyantları) tutarlı bir şekilde tip 2 diyabetle ilişkili genler olarak öne çıkmıştır.

Genom boyu ilişki çalışmaları

İnsan genom projesinin 2003 yılında tamamlanması ile insan genomunun tamamına yakını dizilendi ve Gen Bankasında (www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/) yayınlandı. Bunu takiben gerçekleştirilen Uluslar arası HapMap projesi ile farklı etnik gruplara ait 270 DNA örneğinde genetik varyasyonlar belirlendi (67, 68). Bu projeye ortalama her 300 baz çifti (bç)'nde bir polimorfizm olduğu bildirildi ve insan genomundaki yaklaşık 3.9 milyon SNP Gen Bankasında kayıt altına alındı (69). Birbirine yakın SNP'lerin mayozda beraber geçiş gösterme, diğer bir ifadeyle haplotip olarak taşınma, özelliklerinden yola çıkarak mikroçiplerin oluşturulmasında tüm varyasyonlar yerine yüksek bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) gösteren haplotip gruplarını temsilen bazı SNP'lerin etiketlenmesi (tag SNP) gerçekleştirildi ve Gen Bankasında erişime sunuldu. Gerek 3.1 milyar bç uzunluğundaki insan genomu, gerek genomdaki yaklaşık 4 milyon varyasyon ve bunların bireysel farklılıklar oluşturması ve tip 2 diyabet gibi kompleks hastalıklara bireysel yatkınlıkların oluşmasında etkili olduklarının düşünülmesi; bunları analiz edecek daha az maliyetli ve yüksek verimli yöntemlerin geliştirilmesine yol açtı ve bu yöntemlerle elde edilen devasa ölçüdeki bilginin depolanması ve analiz edilmesi için de yeni yazılım ve istatistik analizler geliştirildi (70-73). Böylece 2007 yılında tip 2 diyabetle ilişkili genler ve varyantların araştırdığı ilk genom boyu ilişki (GWA) çalışması gerçekleştirildi ve akabinde bunu diğer GWA çalışmaları takip etti. GWA çalışmalarında özellikle yaygın varyantların (minor allel frekansı; MAF>%5) tespit edilebilmesi nadir varyantların gözden kaçma ihtimalinin olması nedeniyle, 2010 yılında en az 1000 genomda daha nadir allellerin (MAF>%1) katoloğunun oluşturulması hedefiyle 1000 genom projesi gerçekleştirildi (www.1000genomes.org) (74). Başlangıçta 9 milyondan fazla yeni polimorfizm (insersiyon/delesyon ve büyük yapısal varyantlar da dahil) başarılı bir şekilde tanımlandı. İlk zamanlarda GWA çalışmaları sadece Avrupa kökenli bireylerde yapılırken özellikle 2012 yılı sonrasında Asya, Hindistan, Kore kökenli bireylerde de gerçekleştirildi (75-82).

Genetik alanındaki teknolojik ve enformasyonel ilerlemeler, tip 2 diyabet genetiğinin anlaşılmasında çok önemli katkılar sağlarken, 2007 yılında Sladek ve arkadaşlarının (83) yaptıkları ilk GWA çalışması dönüm noktası olarak kabul edilmiştir. Aynı yıl 4 GWA çalışmasının daha sonuçları rapor edildi (34, 84-86). Bu beş GWA çalışmasında aday gen yaklaşımıyla tanımlanan genlerden sadece PPARG (P12A), KCNJ11 (E23K) ve TCF7L2 (rs7903146 ve rs12255372) genlerinin T2DM ile ilişkisi teyit edilirken CDKAL1 (CDK5 regulatory subunit associated protein

1-like 1), CDKN2A/B (cyclin-dependent kinase 4 inhibitor B), IGF2BP2 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2), HHEX/IDE (hematopoietically expressed homeobox/insulin-degrading enzyme), FTO (fat mass and obesity associated) ve SLC30A8 (solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8) genleri yeni yatkınlık genleri olarak bildirildi (34, 83-89).

2008 yılında ise 3 GWA (Diabetes Genetics Initiative; DGI, Finland-United States Investigation of NIDDM genetics; FUSION ve Wellcome Trust Case Control Consortium; WTCCC) çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analiz olan DIAGRAM çalışmasının sonuçları yayınlandı (90). Bu meta-analizde daha önce tanımlanmayan 6 yeni lokus, JAZF1 (JAZF zinc finger 1), CDC123-CAMKID (cell division cycle 123- calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID), TSPAN8-LGR5 (tetraspanin 8-leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5), THADA (thyroid adenoma associated), ADAMTS9 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 9) ve NOTCH2 (notch 2), hastalıkla ilişkili olarak bulundu (90).

2009 yılında toplamda 36610 Avrupa kökenli bireyin dahil olduğu 10 GWA çalışması gerçekleştirildi ve 2010 yılında 21 GWA çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analiz yapıldı (91). Bu çalışmalar ve sonrasında devam eden GWA çalışmaları ile yeni genler de listeye eklendi (91-96) (Tablo 2). İlk GWA çalışmalarının Avrupa kökenli bireylerde olması ve daha öncesinde yapılan popülasyon temelli ilişki analizlerinde Asya kökenli bireylerin hastalığa yatkınlık oluşturan gen ve varyantlarının Avrupa kökenli bireylere kıyasla önemli farklılıklar göstermesi, tip 2 diyabetin çok yaygın görüldüğü Asya ülkelerinde de genom boyu ilişki analizlerinin başlamasına yol açtı. 2008 yılında Doğu Asyalılarda gerçekleştirilen ilk GWA verilerinin yer aldığı raporda yeni bir lokus, KCNQ1 (potassium channel, voltage gated KQT-like subfamily Q, member 1), tip 2 diyabetle kuvvetli bir şekilde ilişkilendirildi (97). Bu çalışmayı izleyen diğer GWA çalışmaları ve meta-analizlerde Asya toplumuna özgü yeni lokuslar tanımlandı (75-77, 79, 82, 98).

Avrupalı bireylerde tip 2 diyabet ile ilişkilendirilen bazı lokuslar, PPARG, KCNJ11, TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A/B, HHEX/IDE, SLC30A8, CDC123, HNF1B, MTNR1B (melatonin receptor 1B), DUSP9 (dual specificity phosphatase 9), Asyalı bireylerde de teyit edildi (99-111).

Bugün itibarıyla yaklaşık 45 lokus Avrupa popülasyonunda, 29 lokus Asya popülasyonunda (özellikle doğu ve güney Asya) olmak üzere yaklaşık 70 lokus tip 2 diyabetle ilişkilendirilmiştir ($p < 5 \times 10^{-8}$) (89). Fizyolojik göstergelere bakıldığında ilişkilendirilen bu lokusların bir kısmı β hücre fonksiyonu, insülin sentez ve salınımı ile ilişkili iken çok azının da insülin aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmektedir (Tablo 2). Geriye kalan önemli kısmın ise

Tablo 2: Tip 2 diyabet ile ilişkilendirilen gen ve varyantları

Lokus	SNP	Kromozom	Mutasyon tipi	Allel (Risk/Diğeri)	OR [CI %95]	Muhtemel mekanizma	Yaklaşım	Kaynaklar
ADAMSTS9	rs4607103	3	38 kb yukarı	C/T	1.09 [1.06-1.12]	İnsülin aktivitesi	GWA	90
ADCY5	rs1708067	3	İntronik	A/G	1.12 [1.09-1.15]	β-hücre fonksiyonu	GWA	91
ANK1	rs516946	8	İntronik	C/T	1.09 [1.06-1.12]	β-hücre fonksiyonu	GWA	95
ANKRD55	rs459193	5	500B aşağı yön	G/A	1.08 [1.05-1.11]	İnsülin aktivitesi	GWA	95
BCAR1	rs7201877	16	İntronik	T/G	1.12 [1.07-1.16]	β-hücre fonksiyonu	GWA	95
BCL11A	rs243021 ^d	2	99 kb aşağı	A/G	1.08 [1.06-1.10]	Bilinmiyor	GWA	94
BMPR1B	rs3821964	4	İntronik	C/T	1.22 [1.12-1.32]	Bilinmiyor	GWA	81
C12orf51	rs2074356	12	İntronik	G/A	1.43 [1.27-1.62]	β-hücre fonksiyonu	GWA	81
CDC123/CAMKID	rs12779790	10	Genlerarası bölge	G/A	1.11 [1.07-1.14]	β-hücre fonksiyonu	GWA	90
CDKAL1	rs7754840	6	İntronik	C/G	1.12 [1.08-1.16]	β-hücre fonksiyonu	GWA	86
CDKAL1	rs7756992 ^a	6	İntronik	G/A	1.22 [1.17-1.27]	β-hücre fonksiyonu	GWA	86
CDKN2A/B	rs10811661 ^a	9	125 kb yukarı	T/C	1.20 [1.14-1.25]	β-hücre fonksiyonu	GWA	84
CENTD2	rs1552224	11	5'UTR	A/C	1.14 [1.11-1.17]	β-hücre fonksiyonu	GWA	94
CILP2	rs10401969	19	İntronik	C/T	1.13 [1.09-1.18]	Bilinmiyor	GWA	95
DGKB/TMEM195	rs2191349	7	Genlerarası bölge	T/G	1.06 [1.04-1.08]	β-hücre fonksiyonu	GWA	91
DUSP9	rs5945326	X	8 kb yukarı	A/G	1.27 [1.18-1.37]	İnsülin aktivitesi	GWA	94
FTO	rs8050136 ^d	16	İntronik	A/C	1.23 [1.18-1.32]	Obezite	GWA	84
GCK	rs4607517 ^d	7	36 kb yukarı	A/G	1.07 [1.05-1.10]	β-hücre fonksiyonu	GWA	91
GCKR	rs780094 ^d	2	İntronik	C/T	1.06 [1.04-1.08]	İnsülin aktivitesi	GWA	91
GPSM1	s11787792	9	İntronik	A/G	1.15 [1.10-1.20]	Bilinmiyor	GWA	82
GRB14	rs13389219	2	İntronik	C/T	1.07 [1.05-1.10]	İnsülin aktivitesi	GWA	95
HHEX/IDE	rs1111875 ^b	10	7.7 kb aşağı	C/T	1.13 [1.09-1.17]	β-hücre fonksiyonu	GWA	86
HMG20A	rs7177055	15	İntergenik	A/G	1.08 [1.05-1.10]	Bilinmiyor	GWA	95
HMGA2	rs1531343	12	43 kb yukarı	C/G	1.10 [1.07-1.14]	İnsülin aktivitesi	GWA	94
HNF1A	rs7957197	12	20 kb aşağı	T/A	1.07 [1.05-1.10]	Bilinmiyor	GWA	94
HNF1B (TCF2)	rs757210 ^d	17	İntronik	A/G	1.12 [1.07-1.18]	β-hücre fonksiyonu	Geniş ölçekli ilişki analizi	94
HNF4A	rs2868088	20	Aşağı yönde	G/A	1.22 [1.12-1.33]	β-hücre fonksiyonu	GWA	81
IGF2BP2	rs4402960 ^c	3	İntronik	T/G	1.14 [1.11-1.18]	β-hücre fonksiyonu	GWA	86
IGF2BP2	rs4376068	3	İntronik	C/A	1.26 [1.15-1.38]	β-hücre fonksiyonu	GWA	81
INSIG1	rs10258075	7	İntronik	A/T	1.34 [1.18-1.51]	Bilinmiyor	GWA	81
IRS1	rs2943641	2	502 kb yukarı	C/T	1.19 [1.13-1.25]	İnsülin aktivitesi	GWA	92
JAZF1	rs864745 ^d	7	İntronik	T/C	1.1 [1.07-1.13]	β-hücre fonksiyonu	GWA	90
KCNJ11	rs5219 ^b	11	Yanlış anlamlı:E23K	T/C	1.14 [1.10-1.19]	β-hücre fonksiyonu	Aday gen	86
KCNQ1	rs231362	11	İntronik	G/A	1.08 [1.06-1.10]	β-hücre fonksiyonu	GWA	94
KCNQ1	rs2237892 ^c	11	Intronik	C/T	1.40 [1.34-1.47]	β-hücre fonksiyonu	GWA	97
KLF14	rs972283	7	47 kb yukarı	G/A	1.07 [1.05-1.10]	İnsülin aktivitesi	GWA	94
KLHDC5	rs10842994	12	İntronik	C/T	1.10 [1.06-1.13]	Bilinmiyor	GWA	95
MC4R	rs12970134	18	Genlerarası bölge	A/G	1.08 [1.05-1.11]	Bilinmiyor	GWA	95
MIR129-LEP	rs791595	7	İntronik	A/G	1.17 [1.12-1.22]	Bilinmiyor	GWA	82
MTNR1B	rs1387153 ^d	11	28 kb yukarı	T/C	1.09 [1.06-1.11]	β-hücre fonksiyonu	GWA	94

NOTCH2	rs10923931 ^d	1	İntronik	T/G	1.13 [1.08-1.17]	Bilinmiyor	GWA	90
PPARG	rs1801282 ^a	3	Yanlış anlamlı:P12A	C/G	1.14 [1.08-1.20]	İnsülin aktivitesi	Aday gen	86
PRC1	rs8042680	15	İntronik	A/C	1.07 [1.05-1.09]	Bilinmiyor	GWA	94
PROX1	rs340874 ^d	1	2 kb yukarı	C/T	1.07 [1.05-1.09]	β-hücre fonksiyonu	GWA	91
SLC16A13	rs312457	17	İntronik	G/A	1.20 [1.14-1.26]	Bilinmiyor	GWA	82
SLC30A8	rs13266634 ^b	8	Yanlış anlam- lı:R325W	C/T	1.12 [1.07-1.16]	β-hücre fonksiyonu	GWA	86
TCF7L2	rs7903146 a	10	İntronik	T/C	1.378 [1.31- 1.46]	β-hücre fonksiyonu	Geniş ölçekli ilişki analizi	34
THADA	rs7578597 ^d	2	Yanlış anlamlı:- T1187A	T/C	1.15 [1.10-1.20]	β-hücre fonksiyonu	GWA	90
TLE1	rs2796441	9	İntronik	G/A	1.07 [1.05-1.10]	Bilinmiyor	GWA	95
TP531NP1	rs896854	8	İntronik	T/C	1.06 [1.04-1.09]	Bilinmiyor	GWA	94
TSPAN8/LGRS	rs7961581 ^d	12	İntronik	C/T	1.09 [1.06-1.12]	β-hücre fonksiyonu	GWA	90
WFS1	rs10010131 ^c	4	İntronik	G/A	1.11 [1.08-1.16]	β-hücre fonksiyonu	GWA	101
ZBED3	rs4457053	5	41 kb yukarı	G/A	1.08 [1.06-1.11]	Bilinmiyor	GWA	94
ZFAND6	rs11634397	15	1.5 kb aşağı	G/A	1.06 [1.04-1.08]	Bilinmiyor	GWA	94
ZMIZ1	rs12571751	10	İntronik	A/G	1.08 [1.05-1.10]	Bilinmiyor	GWA	95

SNP: tek nükleotid polimorfizmi, OR: odds oranı, CI: güven aralığı, GWA: genom boyu ilişki analizi, a:genetik risk tahmininde önerilen 5 ticari modelin tümünde (DeCODE T2, DeCODE Me, 23andme, Navigenics, Baylor), b: 4 modelde (DeCODE Me, 23andme, Navigenics, Baylor), c: 3 modelde (DeCODE Me, 23andme, Navigenics) ve d: 1 veya 2 modelde yer alan varyant

glisemik kontrol ile ilişkilendirilen net bir işlevi bilinmemektedir (89).

Genom boyu ilişki çalışmaları, tip 2 diyabetin genetik temeliyle ilgili çok fazla bilgiyi literatüre çok kısa sürede kazandırmıştır. Bu baş döndürücü bilgi akışı, çok sayıda bireyin tüm genomunu analiz edebilecek düzeye ulaşan teknolojik gelişmeler, bu kadar çok veriyi analiz edebilecek istatistik programlarının ve bilgisayar yazılımlarının geliştirildiği biyoinformatik alanındaki ilerlemeler sayesinde gerçekleşebilmiştir. Bununla birlikte, GWA çalışmalarının bazı kısıtlayıcı yönleri de vardır. Hipotezsiz bir yaklaşım sergilemesi nedeniyle genlerin birçoğunun diyabet gelişimindeki rolleri bilinmemekte ve bu nedenle bu genlerin fonksiyonel çalışmalarla işlevlerinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, GWA çalışmalarında nadir allellerin gözden kaçırılma ihtimali bulunmaktadır. Bu da özellikle tip 2 diyabet gibi poligenik hastalıklarda nadir allellerin yatkınlık oluşturmada yaygın allele göre daha etkili oldukları (90, 112-114) öngörüsünden uzaklaşılmasına yol açmaktadır. Geline nokta da çok sayıda sorumlu lokus/gen/varyant rapor edilmesine rağmen bunların hastalık gelişimi üzerindeki küçük etkileri (yaklaşık OR=1.2-1.4), diyabet kalıtımının sadece %10-15'ini açıklayabilmektedir (115).

Tip 2 diyabetin genetik risk tahmini

Tip 2 diyabet genetiğinde ilerlemelerin en önemli klinik yararlarından biri, genetik verilerin kullanılarak hastalığın

gelişme riskinin tahmin edilebilmesi olarak öngörülmektedir. Bu sayede erken müdahale stratejilerinin geliştirilebilmesi ve diyabetin önlenmesi ya da başlangıcının geciktirilmesi mümkün olabilir. Bu amaçla pek çok çalışmada, T2DM'ye yatkınlık oluşturduğu düşünülen ve bağımsız kalıtılan varyantlar toplanarak, bu genetik bilginin kullanılması ile ortaya çıkan tahmin yeteneğinin değerlendirilmesi için genetik risk skorlama modelleri oluşturulmuştur. Alıcı işletim karakteristik eğrisi (receiver operating characteristics curve, AUC) bunun için kullanılan yaygın bir modeldir. Bu modelde AUC değeri 0.5-1.0 aralığında değişmektedir. AUC değeri 0.5, ayırt ediciliğin olmadığı anlamına gelirken 1.0 AUC değeri mükemmel ayırım kabiliyetini ifade etmektedir. AUC değerinin 0.75'in üzerinde olması durumunda oluşturulan model klinik olarak yararlanılabilir kabul edilmektedir (116).

Imamura ve ark (117) oluşturdukları genetik risk modelinde; Japon popülasyonundaki 49 yatkınlık allellini (GRS 49) değerlendirdiklerinde, GRS-49 ve klinik risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, BMI gibi) birlikte kombinasyonunun her birinin bireysel etkileri ile karşılaştırılmalarında daha yüksek bir AUC değeri ortaya çıktığını tespit ettiler. Fakat artmış olmasına rağmen elde edilen AUC değeri sadece 0.773 olarak tespit edildi ki bu T2DM risk tespiti üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik yarar bakımından hafif etkili olduğu anlamına gelmekteydi. Buna benzer sonuçlar farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir. Talmud ve ark (118) genetik ve genetik olmayan risk faktörlerinin T2DM tahmininde kullanımının ana-

lizine yönelik yaptıkları çalışmalarında; T2DM ayırt edilişinde; fenotip temelli modellere genotip eklendiğinde risk tahminindeki doğruluğun minimal arttığını gözlemlemeleri nedeniyle, fenotip temelli modellerin onların analizde kullandıkları 20 yaygın bağımsız kalıtılan diyabet risk alleli temelli modele göre daha üstün olduğunu tartışmaya sunmuşlardır. Bu farklılığın, genetik bilginin T2DM tahmininde kullanımının yaş faktöründen oldukça önemli oranda etkileniyor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu düşünceyi destekleyen farklı çalışma sonuçları da literatürde paylaşılmıştır (119,120).

Bilinen genetik varyantların, klinik modele eklenmesi ile geniş prospektif çalışma analizlerinde AUC ayırıcı gücü, The Swedish Malmö Preventive Projesinde 0.74 den 0.75'e (121), The Framingham Offspring Çalışmasında 0.900 den 0.901'e (122), ve Rotterdam çalışmasında ise 0.66 den 0.68'e (123) çıkarak çok az bir şekilde artmıştır. Bu kadar çok sayıda genetik varyant tanımlanmasına ve bu genetik bilgi birikiminin risk tahminlerinin geliştirilmesi ve kliniğe uygulanabilmesine dair oluşan yüksek beklentiye rağmen bugüne kadar yapılan genetik çalışmalar mevcut bilgilerin tip 2 diyabet risk tahmininde genetik tarama olarak kullanılması için pek de ikna edici kanıtlar ortaya koyamamıştır (124).

Genetik modellerin mevcut durumda klinik pratikte kullanımına dair değerini azaltan pek çok limitasyon bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi tanımlanmış genetik varyantların küçük etki değerine sahip olmalarıdır. TCF7L2 genetik varyantı bugüne kadar tanımlananlar içinde hala en güçlü varyant olup her bir rs7903146 T alleli 1.4 kat (odds) artmış T2DM riski taşımaktadır ve tanımlanmış tüm varyantların birlikte kombinasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde bile T2DM kalıtımının sadece %15'inden daha azını açıklayabilmektedir (125). Bu küçük etkinin, düşük frekans ya da henüz rapor edilmemiş olan nadir başka varyantların varlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (124). Genetik risk skorlamasının düşük ayırt etme gücü bir diğer limitasyon olarak görülmektedir. Klinik pratikte kullanılacak iyi bir tanı testinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması beklenmektedir. Bugüne kadarki tüm modellemeler değerlendirildiğinde, yakın zamanda tanımlanmış tüm varyantlar da modele dahil edildiği halde bile hala zayıf kalmaktadır. Yapılan genetik risk skorlama çalışmalarında oluşturulan genetik modellerin AUC değeri ~0.60 şeklinde oldukça zayıf olarak tespit edilmektedir (120). Çünkü tanımlanmış mevcut varyantlar tip 2 diyabet kalıtımının yalnızca %10-15'ini açıklayabilmektedir (115, 126). Ayrıca henüz tanımlanmamış başka genetik varyantların mevcut bulunması ve hiperglisemi ile tanımlanan ve oldukça heterojen durumlar ortaya koyan T2DM'nin belki de henüz tanımlanmayan birçok alt tipi bulunması bu duruma neden olmaktadır. Bunların yanı sıra hastalık tahmininde bazı genetik varyantların kesin olmayan klinik ilişkisi ve

risk tahmini için gen-gen ve gen-çevre etkileşimi çalışmalarının analizi için uygun istatistik modellerin bulunmaması, genetik bilginin T2DM risk tahmini ve klinik uyarlanmasında zayıflığın önemli diğer limitasyonlarıdır (124). Özellikle gen-gen ve gen-çevre etkileşiminin T2DM öngörüsündeki etkisinin ne kadar olduğuna dair çok az çalışma olması önemli bir sorundur. Çünkü genetik varyantların hastalık için oluşturduğu risk, bu varyantların eşzamanlı olarak tip 2 diyabet patogeneğinde yer alan diğer anahtar doku ve organlarındaki yararlı etkileri tarafından nötralize ediliyor olabilir ya da besinlere farklı yanıtlar oluşturuyor olabilir (127, 128). Epigenetik değişimlerin de T2DM ve onun fenotipik özellikleriyle ilişkili olduğuna dair kanıtların olması, bu alanda da yapılacak araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve T2DM tahmini ile ilgili katkı sunabileceğini göstermektedir (124, 128, 129).

Tanımlanmış genetik varyantların klinik yönetimdeki faydası

Tip 2 diyabetle ilişkili genlerin ve ilişkili varyantların tanımlanabilmesinin en önemli kazancı, buna dayanarak hastalığın patofizyolojisini açıklayabilmek, hastalık gelişebilecek riskli bireyleri erken safhada tespit edebilmek ve bu bilgiler kullanılarak da tanı koyucu, koruyucu ve tedavi edici yöntemler geliştirebilmektir.

Klinik olarak bakıldığında, benzer antidiyabetik tedaviyi alan insanlarda, ilaç dizposiyonu, glisemik cevap düzeyi, ilaç toleransı bakımından geniş bir değişkenliğin olduğu sıklıkla gözlenmektedir (130) ve bu durum yetersiz ilaç tedavisi ya da istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkışı gibi sorunlara neden olmaktadır. Birçok ilacın etkinliğinde ve toksisitesinde görülen bu bireyler arası çeşitliliğin, ilaç metabolizması, taşınımı ve reseptörleri gibi oral antidiyabetik ilaçların terapötik mekanizmalarında iş gören proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşüncesi kabul edilmektedir. Bu nedenle spesifik bir tedaviye diğerlerinden daha iyi yanıt verebilecek bireylerin tespit edilmesi ya da uygun ilaç seçimi ve uygun dozun belirlenmesi gibi bireylere en uygun tedavinin uygulanması önemlidir. Diyabetin klinik yönetiminde en temel hedef sıkı glisemik kontroldür. Mikrovasküler ve makrovasküler diyabet komplikasyonlarının her ikisi de primer olarak kontrol edilemeyen kronik hiperglisemi ile ilişkilidir (131). Bu durumlarda, yaşam tarzı müdahaleleri (uygun beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü gibi) yetersiz kaldığında oral antidiyabetikler (sülfanilüreler, biguanidler, tiazolidindionlar, glinidler, dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörleri ve α -glukozidaz inhibitörleri) başvuru alan ilk tedavi seçeneğidirler. Bu ilaçlardan alınan terapötik cevaplarda genetik varyantların etkin rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, KCNQ1, CDKAL1, IRS1, PPARG, CAPN10 ve NOS1AP (nitric oxide synthase 1 (neural) adaptor protein) gibi lokuslardaki genetik varyantların sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçların farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özellik-

lerini etkilediğini ortaya koyan çalışmalar rapor edilmiştir (132-138). ATP duyarlı potasyum kanallarının alt ünite-lerini kodlayan KCNJ11 ve ABCC8 genlerinin sülfonilüre grubu ilaçların yararlılığını önemli oranda etkilediği IRS1 genindeki Arg972 varyantının ise sülfonilürelere ikincil cevapta başarısızlık riskinin artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (134, 139, 140). Yapılan diğer çalışmalarda da, NOS1AP geninin risk allellerini taşıyan bireylerde sülfonilürelere glibenklamidin glukoz düzeyinin azaltılmasında daha az etkili olduğu gösterilirken (135); SLC22A1/A2 (solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 1/member 2), SLC47A1/A2 (solute carrier family 47 (multidrug and toxin extrusion), member 1/member 2) ve ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) genlerindeki varyantların (141-145) biguanid grubu metformin etkinliğini etkilediği rapor edilmiştir.

Pearson ve ark (132)'nin yaptıkları çalışmada ise TCF7L2 risk genotipini (rs7903146 T alleli) taşıyan T2DM'li hastaların sülfonilüre grubu antidiyabetikler ile tedaviye cevabının oldukça zayıf olduğu, metformine ise hiç cevap vermedikleri saptanmıştır. Ayrıca, rs7903146 T allelinin homozigot taşıyıcılarının, CC homozigotlara kıyasla oral ilaç ya da insülin tedavisine daha fazla gerek duydukları da rapor edilmiştir. Bu gerekliliğin TT homozigot taşıyıcıların daha şiddetli bozulmuş beta hücre fonksiyonuna sahip olmalarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (121). Bir başka çalışmada PPARG genindeki P12A genotipine sahip hastaların, P12P genotipine sahip hastalara göre tiazolidindionlar grubundan rosiglitazone ile tedaviye çok daha iyi yanıt verdikleri tespit edilmiştir (146).

Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada ise; Tip 2 diyabetle ilişkilendirilen ve α (2A)-adrenerjik reseptörü kodlayan ADRA2A genotiplerine göre çalışmaya dahil edilen tip 2 diyabetli bireylerde; risk genotipini taşıyanlardaki insülin salınım bozukluğunun düzeltilmesi için α -2A adrenerjik reseptör antagonisti yohimbin'in kullanılarak insülin cevabının düzeltilmesi, genetik risk varyantlarının doğrudan altta yatan patofizyolojiyi hedefleyen terapötik girişimlere rehberlik için kullanılabileceğini göstermiş ve Tip 2 diyabetin hastaların bireysel genotip özelliklerine göre tedavi edilebilmesi potansiyeline bir örnek oluşturmuştur. (147). Bir başka klinik çalışmada da diyabetiklerde inkretin cevabını artırarak glukoz homeostazisini düzenleyen ilaçlardan olan linagliptin etkinliğinin TCF7L2 risk varyantlarından etkilendiği gösterilerek diyabet yakınlık genlerinin tedavi cevabında görülen bireyler arası değişkenlikte önemli bir etken olduğu ortaya konmuştur (148). Aynı çalışmada, TCF7L2 geninin risk allelini homozigot taşıyanlarda (rs7903146 TT genotipi CC genotipine göre) beklenenden çok daha az etki görüldüğü ve tedavi cevabını etkileyen genetik altyapının anlaşılmasında tek bir varyantın değerlendirilmesinden ziyade bilinen risk varyantlarının farmakogenetik çalışmalarla ortaya konan diğer risk varyantlarıyla beraber değerlendirilme-

sinin yararlı olacağı da rapor edilmiştir (148). Bu bağlamda, önemli bir boşluk bulunmaktadır ve yapılacak geniş popülasyon temelli farmakogenetik çalışmalar ile genetik bilginin tip 2 diyabetin tedavi yaklaşımlarını bireyselleştirme potansiyelinin ortaya çıkarılabilmesi mümkündür. T2DM genetiği ile edinilen bilgilerle ilgili beklentilerden bir diğeri de elde edilen genetik bilgi ile T2DM gelişebilecek yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve böylece "bireysel tıp" uygulamaları ile, daha etkin T2DM önleme stratejilerinin geliştirilebilmesidir. Ayrıca, genetik risk varlığına yönelik edinilen kişisel bilginin, risk grubundaki bireylere yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili motivasyon sağlaması ve yararlı davranışsal değişiklikleri (beslenme ve egzersiz alışkanlıkları gibi) artırması yönünde kullanılması da beklenen yararlar arasındadır (149). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, pek çok T2DM lokusunun glukoz homeostazisi üzerindeki potansiyel bozucu etkisinin, yüksek fiziksel aktivite ya da sağlıklı yaşam tarzı davranışları ile ortadan kaldırılabildiğini ya da en azından hafifletilebildiğini veya tam tersi düşük fiziksel aktivite ve batı tarzı diyet faktörlerinin bu bozucu etkiyi daha da artırabildiğini göstermiştir (89). Bu nedenle kişilerin risk faktörlerinin bilinmesi ve buna yönelik yaşam tarzı değişiklikleriyle hastalıktan korunma ya da en azından başlangıcının geciktirilebileceği ortadadır ve önemli bir klinik yarar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geleceğe yönelik potansiyel

Tip 2 diyabet genetiğinde şu an geline durum değerlendirildiğinde, özellikle 2007'den itibaren gerçekleştirilen çok sayıda GWA çalışması ile T2DM'nin genetik zeminine yönelik olağanüstü genetik bilgi edinildiği aşikardır. Bu ilerlemeler T2DM patogenezinin aydınlatılması, hastalığın ve komplikasyonlarının gelişiminin altında yatan genetik faktörlerin belirlenmesi yönünden önemli yararlar sağlamanın yanı sıra hastalıkla ilgili risk tahmininde kullanılacak modellerin geliştirilmesi ve ilaç-genom etkileşimlerinin aydınlatılarak klinik yönetimde kullanılması bakımından da önemli katkılar sağlayacaktır. Ancak olağanüstü gelişmelere rağmen geline durumda edinilen birikim, tip 2 diyabet genetiğinin sadece %10-15'ini açıklayabilmekte ve bu bilgi T2DM için risk tahmini yapılması, erken tanı ile diyabetin önlenmesi yoluyla klinik yararlanımın sağlanması ve tedavi stratejileri geliştirmek için hala yetersizdir.

Hastalığın ortaya çıkışı ve ilerleyişinde etkin olan çevresel faktörler ve bunların etki mekanizmalarının ya da gen-çevre etkileşiminde iş gören faktörlerin henüz tam olarak aydınlatılamaması çalışmalar bakımından oldukça zorlayıcıdır. Ayrıca tip 2 diyabet ve geç başlangıçlı yavaş gelişen tip 1 diyabet arasında olduğu gibi diyabetin farklı alt tipleri arasında ayırıcı tanı koymanın güçlüğü ve belki de henüz tanımlanmayan farklı diyabet alt tiplerinin olması da hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaların ortaya konulmasını güçleştirmektedir. Diğer ta-

raftan epigenetik faktörlerin ve kodlanmayan RNA'ların gen regülasyonundaki rollerinin ve hastalıkla ilişkilerinin anlaşılmasına, gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerini analiz edecek yöntemlerin geliştirilmesine kuvvetle ihtiyaç vardır. Bu alanlardaki zorlukların tamamen olmasa da büyük ölçüde aşılması durumunda hedeflenen klinik yararlanımlara ulaşılması mümkün olabilecektir. Çok ciddi gayretlerle ortaya konan genetik alanındaki bilgi birikimi arttıkça elde edilmesi beklenen yeni kazanımlar, T2DM yönetiminde tanıdan tedaviye uzanan sürecin her aşamasında kullanılması bakımından ümit vaat etmektedir.

Kaynaklar

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:137-49.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
- Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:166-74.
- De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:285-96.
- Shaw J. Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 9):7-15.
- Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, Philadelphia, 2008;1329-1389.
- Elbein SC. The genetics of human noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Nutr* 1997;127:1891-6.
- Zimmet PZ, McCarty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 1997;11:60-8.
- Stern MP. Genetic and environmental influences on type 2 diabetes mellitus in Mexican Americans. *Nutr Rev* 1999;57:66-70.
- Malecki MT and Klupa T. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. *Pharmacol Rep*. 2005;57:20-32.
- Das KW and Elbein SC. The genetic basis of type 2 diabetes. *Cell-science* 2006;2:100-31.
- Bhatia V. IAP National Task Force for Childhood Prevention of Adult Diseases. IAP National Task Force for Childhood Prevention of Adult Diseases: insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in childhood. *Indian Pediatr* 2004;41:443-57.
- Gloyn AL and McCarthy MI. The genetics of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:293-308.
- Weires MB, Tausch B, Haug PJ, Edwards CQ, Wetter T, Cannon-Albright LA. Familiality of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:634-40.
- Guja C, Gagnic P, Ionescu-Tirgoişte. Genetic factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Proc Rom Acad Series B* 2012;1:44-61.
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 2015;38(Suppl):8-16.
- Yen CJ, Beamer BA, Negri C, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:270-274.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20:284-7.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26:76-80.
- Nestorowicz A, Inagaki N, Gono T. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes* 1997;46:1743-8.
- Hani EH, Boutin P, Durand E, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998;41:1511-5.
- Barroso I, Luan J, Middelberg RP, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in α -cell function as well as insulin action. *PLoS Biol* 2003;1(1):E20.
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic α -cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52: 568-72.
- Massa O, Iafusco D, D'Amato E, et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005;25:22-7.
- Gonen MS, Arikoglu H, Erkoç Kaya D, et al. Effects of single nucleotide polymorphisms in KATP channel genes on type 2 diabetes in a Turkish population. *Arch Med Res*. 2012;43:317-23.
- Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic α -cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes* 2002;51:875-9.
- Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin respon-

- se and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:573-7.
30. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38:320-3.
 31. Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with Type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes* 2006;55:2654-9.
 32. Groves CJ, Zeggini E, Minotoni J, et al. Association analysis of 6,736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk. *Diabetes* 2006;55:2640-4.
 33. Scott LJ, Bonnycastle LL, Willer CJ, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with Type 2 diabetes in a Finnish Sample. *Diabetes* 2006;55:2649-53.
 34. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-6.
 35. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med* 2007;85:777-82.
 36. Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia* 2007;50:63-7.
 37. Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replications study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia* 2007; 50:980-4.
 38. Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet* 2007;39:218-25.
 39. Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ, et al. Haplotypes of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and its upstream region are associated with type 2 diabetes and age of onset in Mexican Americans. *Diabetes* 2007;56:389-93.
 40. Marzi C, Huth C, Kolz M, et al. Variants of the transcription factor-7 like-2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm Metab Res* 2007;15:342-6.
 41. Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, et al. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *Europ J Hum Genet* 2007;15:342-6.
 42. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 2007;50:747-51.
 43. Papadopoulou S, Edlund H. Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes* 2005;54:2844-51.
 44. Weedon MN. The importance of TCF7L2. *Diabet Med* 2007;24:1062-6.
 45. Rulifson IC, Karnik SK, Heiser PW, et al. Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6247-52.
 46. Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K. TCF7L2 regulates α cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes* 2008;57:645-53.
 47. Liu Z and Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta-cell proliferation. *J Biol Chem* 2008;283:8723-35.
 48. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(1):229-34.
 49. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem* 2005; 280:1457-64.
 50. Florez JC. Newly identified loci highlight β -cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008;51:1100-10.
 51. Winckler W, Graham RR, de Bakker PIW, et al. Association testing of variants in the hepatocyte nuclear factor 4a gene with risk of type 2 diabetes in 7,883 people. *Diabetes* 2005;54:886-92.
 52. Bonnycastle LL, Willer CJ, Conneely KN, et al. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes contribute to risk of type 2 diabetes in Finns. *Diabetes* 2006;55:2534-40.
 53. Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002;51:536-40.
 54. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia* 2005;48:892-9.
 55. Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M. The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [SNP] +45 and SNP +276) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes* 2005;54:893-9.
 56. Yang M, Qiu CC, Chen W, et al. Identification of a regulatory single nucleotide polymorphism in the adiponectin (APM1) gene associated with type 2 diabetes in Han nationality. *Biomed Environ Sci* 2008;21:454-9.
 57. Gong M, Long J, Liu Q, Deng HC. Association of the ADIPOQ rs17360539 and rs266729 polymorphisms with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol* 2010;325:78-83.
 58. Biswas D, Vettrisilvi V, Choudhury J, et al. Adiponectin gene polymorphism and its association with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem* 2011;26:172-7.
 59. Li YY, Yang ZJ, Zhou CW, et al. Adiponectin-11377CG gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: A Meta-Analysis of 6425 Subjects. *Plos One* 2013;8:e61153.
 60. Arikoglu H, Ozdemir H, Kaya DE, et al. The adiponectin variants contribute to the genetic background of type 2 diabetes in Turkish population. *Gene* 2014;534:10-6.
 61. Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A, et al. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly

- associated with insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:1881-4.
62. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996;13:161-6.
 63. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26:163-75.
 64. Weedon MN, Shields B, Hitman G, et al. No evidence of association of ENPP1 variants with type 2 diabetes or obesity in a study of 8,089 U.K. Caucasians. *Diabetes* 2006;55:3175-9.
 65. Song Y, Niu T, Manson JE, Kwiatkowski DJ, Liu S. Are Variants in the CAPN10 gene related to risk of type 2 diabetes? A quantitative assessment of population and family-based association studies. *Am J Hum Genet* 2004;74(2):208-2.
 66. Gupta V, Khadgawat R, Ng HK, et al. A validation study of type 2 diabetes-related variants of the TCF7L2, HHEX, KCNJ11, and ADIPOQ genes in one endogamous ethnic group of north India. *Ann Hum Genet* 2010;74:361-8.
 67. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1229-320.
 68. The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-62.
 69. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-33.
 70. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95-108.
 71. The wellcome trust case control consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
 72. Hardenbol P, Yu F, Belmont J, et al. Highly multiplexed molecular inversion probe genotyping: over 10,000 targeted SNPs genotyped in a single tube assay. *Genome Res* 2005;15:269-75.
 73. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;5:356-69.
 74. Via M, Gignoux C, Burchard EG. The 1000 Genomes project: new opportunities for research and social challenges. *Genome Med* 2010;2:3.
 75. Chang YC, Chiu YF, Liu PH, et al. Replication of genome-wide association signals of type 2 diabetes in Han Chinese in a prospective cohort. *Clin Endocrinol* 2012;76:365-72.
 76. Cho YS, Chen CH, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet* 2012;44(1):67-72.
 77. Imamura M, Maeda S, Yamauchi T, et al. A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Hum Mol Genet* 2012;21:3042-9.
 78. Yu W, Cheng HU, Weiping JIA. Genetic advances of type 2 diabetes in Chinese populations. *J Diabetes* 2012;4:213-20.
 79. Ma RC, Hu C, Tam CH, et al. Genome-wide association study in a Chinese population identifies a susceptibility locus for type 2 diabetes at 7q32 near PAX4. *Diabetologia* 2013;56:1291-305.
 80. Tabassum R, Chauhan G, Dwivedi OP, et al. Genome-wide association study for type 2 diabetes in Indians identifies a new susceptibility locus at 2q21. *Diabetes*. 2013;62:977-86.
 81. Go MJ, Hwang JY, Park TJ, et al. Genome-wide association study identifies two novel loci with sex-specific effects for type 2 diabetes mellitus and glycemic traits in a Korean population. *Diabetes Metab J* 2014;38:375-87.
 82. Hara K, Fujita H, Johnson TA, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2014;23:239-46.
 83. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-5.
 84. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341-5.
 85. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:770-5.
 86. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
 87. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007;316:1336-41.
 88. Zeggini E. A new era for type 2 diabetes genetics. *Diabet Med* 2007;24:1181-6.
 89. Sun X, Yu W, Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *Biomed Res Int* 2014;2014:926713.
 90. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008;40:638-45.
 91. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16.
 92. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 2009;41:1110-5.
 93. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, et al. Genetic variants at 2q24 are associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2010;19(13):2706-15.
 94. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010;42:579-89.
 95. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012;44:981-90.
 96. Willson JS, Godwin TD, Wiggins GA, et al. Primary hepatocellular

- neoplasms in a MODY3 family with a novel HNF1A germline mutation. *J Hepatol* 2013;59:904-7.
97. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2008;40:1092-7.
 98. Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet* 2010;42:864-8.
 99. Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes* 2007;56:2631-7.
 100. Ng MCY, Tam CHT, Lam VKL, So W-Y, Ma RCW, Chan JCN. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3733-7.
 101. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:951-3.
 102. Liu Y, Yu L, Zhang D, et al. Positive association between variations in CDKAL1 and type 2 diabetes in Han Chinese individuals. *Diabetologia* 2008;51:2134-7.
 103. Ng MCY, Park KS, Oh B, et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes* 2008;57:2226-33.
 104. Xiang J, Li XY, Xu M, et al. Zinc transporter-8 gene (SLC30A8) is associated with type 2 diabetes in Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4107-12.
 105. Wu Y, Li H, Loos RJE, et al. Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population. *Diabetes* 2008;57:2834-42.
 106. Hu C, Zhang R, Wang C, et al. PPAR γ , KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *Plos One* 2009;4:e7643.
 107. Rönn T, Wen J, Yang Z, et al. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals. *Diabetologia* 2009;52:830-3.
 108. Liu Y, Liu Z, Song Y, et al. Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population. *Obesity* 2010;18:1619-24.
 109. Xu M, Bi Y, Xu Y, et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies. *Plos One* 2010;5:e14022.
 110. Wen J, Rönn T, Olsson A, et al. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *Plos One* 2010;5:e9153.
 111. Fukuda H, Imamura M, Tanaka Y, et al. A single nucleotide polymorphism within DUSP9 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Plos One* 2012;7:e46263.
 112. McCarthy MI and Hirschhorn JN. Genome-wide association studies: potential next steps on a genetic journey. *Hum Mol Genet* 2008;17:156-165.
 113. Pritchard JK and Cox NJ. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant ... or not? *Hum Mol Genet* 2002;11:2417-23.
 114. Bodmer W. Familial adenomatous polyposis (FAP) and its gene, APC. *Cytogenet Cell Genet* 1999;86:99-104.
 115. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 diabetes genetics: beyond GWAS. *J Diabetes Metab* 2012;233:6948.
 116. Qi Q, Hu FB. Genetics of type 2 diabetes in European populations. *J Diabetes* 2012;4(3):203-12.
 117. Imamura M, Shigemizu D, Tsunoda T, et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1667-73.
 118. Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2010;340, b4838.
 119. Rahman M, Simmons RK, Harding AH, Wareham NJ, Griffin SJ. A simple risk score identifies individuals at high risk of developing type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2008;25:191-6.
 120. de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, et al. Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care* 2011;34:121-5.
 121. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220-32.
 122. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2208-19.
 123. van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC, et al. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. *Diabetes* 2008;57:3122-8.
 124. Lyssenko V, Laakso M. Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: worthless or valuable? *Diabetes Care* 2013;36:120-6.
 125. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium; Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium (MAGIC) Investigators; Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network-Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012;44:981-90.
 126. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363:2339-50.
 127. Lyssenko V, Eliasson L, Kotova O, et al. Pleiotropic effects of GIP on islet function involve osteopontin. *Diabetes* 2011;60:2424-33.
 128. Sonestedt E, Lyssenko V, Ericson U, et al. Genetic variation in the

- glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor modifies the association between carbohydrate and fat intake and risk of type 2 diabetes in the Malmo Diet and Cancer cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:810-18.
129. Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:506-13.
 130. Mannino GC, Sesti G. Individualized therapy for type 2 diabetes: clinical implications of pharmacogenetic data. *Mol Diagn Ther* 2012;16:285-302.
 131. Dorajoo R, Liu J, Boehm OB. Genetics of type 2 diabetes and clinical utility. *Genes* 2015;3:72-84.
 132. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes* 2007;56:2178-82.
 133. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008;31:204-9.
 134. Feng Y, Mao G, Ren X, et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008;31:1939-44.
 135. Becker ML, Aarnoudse AJ, Cheh NC, et al. Common variation in the NOS1AP gene is associated with reduced glucose-lowering effect and with increased mortality in users of sulfonylurea. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:591-7.
 136. Xu H, Murray M, McLachlan AJ. Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulfonylurea drugs. *Curr Drug Metab* 2009;10:643-58.
 137. García-Escalante MG, Suárez-Solís VM, López-Avila M, TDJ, Pinto-Escalante DDC, Laviada-Molina H. Effect of the Gly972Arg, SNP43 and Pro12Ala polymorphisms of the genes IRS1, CAPN10 and PPARG2 on secondary failure to sulphonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes in Yucatán, México. *Investigación Clínica* 2009;50:65-76.
 138. Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:797-801.
 139. Sesti G, Marini MA, Cardellini M, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1394-8.
 140. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-7.
 141. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007;117:1422-31.
 142. Song IS, Shin HJ, Shim EJ, et al. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:559-62.
 143. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BHC. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes* 2009;58:745-9.
 144. Jablonski KA, McAteer JB, de Bakker PIW, et al. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2010;59:2672-81.
 145. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CCA, et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet* 2011;43:117-20.
 146. Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:202-8.
 147. Tang Y, Axelsson AS, Spégel P, et al. Genotype-based treatment of type 2 diabetes with an α 2A-adrenergic receptor antagonist. *Sci Transl Med* 2014;6:257ra139
 148. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, et al. Drug influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia* 2014;57:1869-75.
 149. Hivert MF. Susceptibility to type 2 diabetes mellitus -from genes to prevention. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(4):198-205.