

Gestasyonel diyabet gelişiminde KCNJ11 geninin rolü

Sevgi Bozkurt¹, Hilal Arıkoğlu¹, Süleyman Baldane², Funda İşcioglu³

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve ²Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya
³Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi İstatistik Bölümü, İzmir

Amaç: Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) değişik şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan gebelik sırasında başlamış veya ilk defa gebelik sırasında fark edilmiş olan herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur. Bu çalışmada, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) a geçiş sürecinin önemli belirleyicisi olan GDM'nin ortaya çıkmasında genetik yatkınlık oluşturabileceği düşünülen Kir6.2 kanal proteinini kodlayan KCNJ11 geninin toplumumuzdaki GDM'li bireylerde taranması ve tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) belirlenerek hastalıkla ilişkileri bakımından değerlendirilmesi amaçlandı. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurarak GDM tanısı konmuş 74 gebe birey ve kontrol grubu için 49 sağlıklı gebe birey dahil edildi. KCNJ11 geninin kodlanan bölgesinin tamamı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılarak çift yönlü dizi analizi ile değerlendirildi. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Çalışmamızda literatürde rapor edilen 15 SNP' ten sadece 5 tanesi tespit edildi. Literatürden farklı olarak toplumumuza özgü yeni bir SNP belirlenmedi. Additif, dominant ve resesif modeller kurularak yapılan ilişki analizlerinde SNP E23K, A190A, I337V ile GDM arasında anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. L267L ve L270V polimorfizmleri, görülme sıklıklarının çok düşük olması nedeniyle, istatistiki değerlendirmeye alınmadı. **Sonuç:** Bugüne kadar birçok popülasyonda, T2DM'nin genetik zemininde yer aldığı gösterilen KCNJ11 genindeki polimorfizmler ile toplumumuzda GDM hastalığı arasında bir ilişki tespit edilmedi. Bu çalışma ile ülkemizde ilk kez GDM'nin genetik zeminine yönelik olarak KCNJ11 geninin etkisi araştırılmış ve daha sonra yapılacak çalışmalar için bir temel oluşturulmuştur.

Anahtar sözcükler: Gestasyonel diabetes mellitus, KCNJ11 geni, SNP

The role of KCNJ11 gene in the development of gestational diabetes

Objectives: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is impaired glucose tolerance at any level, which began during pregnancy or was noticed for the first time during pregnancy resulting in varying degrees of hyperglycemia. In this study, we aimed to scan the KCNJ11 gene encodes Kir6.2 channel protein, thought to make susceptible to GDM which is important determinant of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) transition, and to evaluate the associations with the disease by determining the single nucleotide polymorphisms (SNP). **Material and methods:** Seventy four pregnant diagnosed as GDM and 49 healthy pregnant for control group from Department of Endocrinology Faculty of Medicine Selçuk University were included in our study. The whole coding region of the KCNJ11 gene was amplified by Polymerase Chain Reaction (PCR) and was evaluated by two-way sequencing analysis. In statistical analyzes, $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** In our study, 5 of the 15 SNPs reported in the literature were determined. We did not find any new SNP specific to our population. No significant association was determined between SNP E23K, A190A, I337V with GDM under additive, dominant and recessive models ($p > 0.05$). Statistical analysis could not be performed for L267L and L270V polymorphisms because of their low frequency. **Conclusion:** No association was determined between GDM and the polymorphisms in KCNJ11 which have shown in the genetic basis of T2DM in many populations until today. With this study for the first time the effect of KCNJ11 gene on genetic basis of GDM was investigated and presented a basic work for subsequent studies.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, KCNJ11 gene, SNP

Giriş

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) değişik şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan gebelik sırasında başlamış veya

Yazışma Adresi:

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

E-posta: harikoglu@selcuk.edu.tr

ilk defa gebelik sırasında fark edilmiş olan herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur (1, 2). Gebelikte fetüse ihtiyaç duyduğu besin ve enerji desteğini sağlamak amacıyla fizyolojik olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişmektedir. Gebe bireyin pankreasının bu fizyolojik insülin direncini aşacak ölçüde insülin salgılayamaması durumunda gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır. GDM olgularının büyük bir kısmında glukoz tolerans bozukluğu gebelik esnasında başlarken az bir kısmında daha

önceden fark edilmemiş tip 2 diyabet bulunmaktadır (3).

Gestasyonel diyabet anne ve fetüste oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle klinik açıdan oldukça önemlidir. GDM gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkmakta ve fetüste intrauterin yaşamdaki doğuma, hatta erişkin döneme kadar uzanan süreçte çok sayıda soruna yol açabilmektedir (4, 5). Bebeğin doğum ağırlığının 4 kg üzerinde olması (makrozomi) en sık görülen komplikasyon olmakla birlikte gebeliğin son 4-8 haftasında açlık hiperglisemisi nedeniyle intrauterin ölüm riskinin artması, konjenital malformasyon, hiperbilirübinemi, polisitemi, hipokalsemi gibi durumlar da gelişebilmektedir (4-6). Ayrıca fetal dönemde görülen hiperinsülineminin hepatik glukoz yapımını azaltması neonatal dönemde hipoglisemiye ve kardiyak hipertrofiye yol açarak dolaşım bozukluğuna, akciğer gelişiminin gecikmesine ve solunum güçlüğüne (sıkıntılı solunum sendromu) de neden olabilmektedir (4, 5). Normoglisemi sağlanamayan GDM'li annelerin çocuklarında geç adolesan ve erişkin dönemde glukoz tolerans bozukluğu, obezite ve tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (4, 5). Annede ise doğumdan sonra diyabetin kalıcı olma ihtimali %5 olup 5 yıl içinde tip 2 diyabet gelişme riski önemli oranda (%50) artmaktadır (2, 6-8). Ayrıca gestasyonel diyabetin daha sonraki gebeliklerde %45'lik bir frekansta tekrarlayabileceği bildirilmiştir (9).

GDM'nin patogeneğinde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Ancak genetik zeminine yönelik çalışmalar, diğer diyabet tiplerine kıyasla çok daha geç başladığı için, tam olarak bilinmemektedir. GDM'li bireylerin daha sonra T2DM'ye yakalanma riskinin yüksek olması ve yine T2DM aile öyküsü olan bireylerde de GDM gelişme riskinin yüksek olması her iki hastalığın aynı genetik zemine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle son yıllarda T2DM'nin genetik mimarisi üzerine yoğunlaşmış aday gen çalışmaları, bağlantı analizleri ve genom boyu ilişki (GWA) çalışmaları ile ortaya konan genler ve risk varyantlarının GDM gelişimi üzerinde etkileri araştırılmaktadır. Bu genlerin önemli bir kısmını insülin salınım mekanizmasıyla ilişkili genler oluşturmaktadır (10).

İnsülin salınım mekanizmasında anahtar rol oynayan ATP bağımlı potasyum kanalını (KATP) kodlayan genler (KCNJ11 ve ABCC8)'deki mutasyonlar (nadir varyantlar) konjenital insülin salınım bozukluklarına yol açarken yine aynı genlerdeki polimorfizmlerin (yaygın varyantlar) T2DM gelişimine yakınlık oluşturmada rol oynadığı pek çok aday gen çalışmasında gösterilmiş ve GWA çalışmaları ile de teyit edilmiştir (11-20). Çalışmamızda, T2DM'ye geçiş sürecinin önemli belirleyicisi olan GDM'nin ortaya çıkmasında genetik yakınlık oluşturabileceği düşünülen KATP kanal proteininin por oluşturan Kir6.2 alt ünitesini kodlayan KCNJ11 geninin toplumumuzdaki GDM'li bireylerde taranması ve literatürde yayınlanan polimorfizmlerin

ve varsa toplumumuza özgü yeni polimorfizmlerin frekanslarının tespit edilerek hastalıkla ilişkileri bakımından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışma grubu

Mayıs 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 123 gebe birey çalışmaya alındı. Pregestasyonel diyabeti olan, GDM tanısı ile diyet, oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm gebelerin yaşı, gebelik haftası, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, kalça çevresi ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Özgeçmiş sorgulamasında GDM, ailede T2DM, makrozomik bebek doğumu ve düşük öyküsü sorgulandı ve not edildi.

Tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GDM taraması yapıldı. 50 gram OGTT'de 1. saat glukoz düzeyi 140 mg/dl ve üzerinde olan gebelere tanı amaçlı 100 gram OGTT uygulandı. Carpenter ve Coustan (21) kriterlerine uygun olarak 100 gram OGTT'de iki veya daha fazla anormal değere sahip 74 gebeye GDM tanısı koyuldu. OGTT sonucu normal olan 49 sağlıklı gebe ise kontrol grubuna dahil edildi.

Serum analizleri için örnekler, bir gecelik açlık sonrasında OGTT başlangıcında, pıhtılaşma engelleyici içermeyen tüplere alındı. DNA eldesinde kullanılmak üzere EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri ise çalışılncaya kadar -20°C'de saklandı. Çalışmaya dahil edilen tüm gebe bireyler için insülin direnci belirteci olan HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment Of Insulin Resistance) hesaplaması: açlık kan glukozu (mg/dl) X açlık insülini (mIU/ml) / 405 formülüne göre yapıldı.

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2013/69 sayılı izni ile gerçekleştirildi ve çalışmaya dahil edilen tüm gebe bireylerden aydınlatılmış onam formu alındı.

DNA izolasyonu

Genomik DNA eldesi, EDTA'lı tüplere alınan periferik kan lökositlerinden standart proteinaz K ve SDS yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları 100 ng/µl olacak şekilde standardize edildikten sonra kullanılncaya kadar -20°C'de saklandı.

Polimeraz zincir reaksiyonu

KCNJ11 geninin nükleotid dizisi (Erişim No: NM_000525) Gen Bankasından (National Center for Biotechnology Information; NCBI) temin edildi. Primerler KCNJ11 geninin kodlanan bölgesinin tamamını kapsayacak şekilde www.idtdna.com adresindeki online primer dizayn programı ile tasarlandı (Tablo 1).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) 1XPZR tamponu, 0.4 mM primer, 0.6 mM deoksiribonukleotid trifosfat, 0.1 ünite Taq polimeraz ve 100 ng DNA içerecek şekilde 30µl'lik hacimlerde çalışıldı. PZR şartları 94°C'de 5 dk ilk denatürasyon ve sonraki adımlarda 94°C'de 30 sn denatürasyon, 66.5°C'de 45 sn primer bağlanma ve 72°C'de 45 sn uzama basamaklarını içeren 35 döngü ve 72°C'de 2 dk son uzama olacak şekilde gerçekleştirildi.

PZR sonuçları %1'lik agaroz jel elektroforezde değerlendirilerek fotoğraflandı.

DNA dizi analizi

PZR ile çoğaltılan örneklerin çift yönlü dizi analizi özel bir laboratuarda (Macrogen, Hollanda) gerçekleştirildi. Dizi analizi sonuçları her bir örnek için NCBI blast programı kullanılarak Gen Bankasındaki dizilerle eşleştirildi. Eşleşme sonuçları ve elektroferogram görüntüleri dikkatli bir biçimde incelenerek gen bankasında (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) rapor edilen 15 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve toplumumuza özgü yeni bir polimorfizm bakımından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiki analizler SPSS versiyon 20 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Klinik ve biyokimyasal analizler için tanımlayıcı istatistik yapıldı. Ki-kare testi kullanılarak hasta ve kontrol gruplarının Hardy-Weinberg (HW) dengesinde olup olmadıkları değerlendirildi. Analizler dominant, additif (kodominant) ve resesif modeller kurularak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarında SNP'lerin allel frekansları ise Odds oranları hesaplanarak tespit edildi.

Açlık insülin, HOMA-IR ve BKİ değerleri normal dağılıma uymadığı için istatistiki analiz öncesi açlık insülin değerleri ve BKİ değerleri karekök dönüşüm, HOMA-IR değerleri ise logaritmik dönüşüm ile normalize edildi. Bireylerin açlık glukoz değerleri kategorik hale dönüştürüldü. Gruplar <100, 101-125, 126-200 ve >200 olarak belirlendi. Genotip-fenotip ilişkisi analizinde ise genotiplerin açlık glukoz düzeyleri üzerine etkisi ki-kare testi kullanılarak açlık insülin, HOMA-IR ve BKİ değerleri üzerine etkileri ise ANOVA testi kullanılarak analiz edildi. Tüm analizler için p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bireylerin klinik ve biyokimyasal özellikleri

Çalışmaya dahil edilen GDM'li ve sağlıklı gebe bireylerin antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri Tablo 2'de görüldüğü gibidir. Açlık insülin, açlık glukoz ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GDM'li grupta anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

Çalışmaya alınan gebelerin öyküleri değerlendirildiğinde; makrozomik bebeği olanların sayısı GDM grubunda 9 kontrol grubunda 2; daha önce düşük yapmış olanların sayısı GDM grubunda 26 kontrol grubunda 10 idi. Ancak bu durumlar istatistiki olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Çalışmaya alınan gebe bireyler aile öyküsü yönünden değerlendirildiğinde ebeveynlerinden bir veya ikisinde diyabet öyküsü olanların sayısı GDM grubunda 32 kontrol grubunda 12; kardeşinde diyabet öyküsü olanların sayısı GDM grubunda 4 ve kontrol grubunda 1 ve ikinci derece akrabalarında diyabeti olanların sayısı GDM grubunda 42 kontrol grubunda 26 idi. Çalışmamızda aile hikayesinde diyabet olması durumu GDM'li ve sağlıklı gebe bireyler arasında istatistiki olarak anlamlı değildi (p>0.05). Çalışmaya alınan gebe bireylerde hipertansiyon varlığı gözlenmedi.

Genotipleme analizi

PZR-DNA dizi analizi sonuçlarına göre çalışmamızda Gen Bankasında rapor edilen 15 SNP'den sadece E23K, A190A, I337V, L267L ve L270V SNP'leri tespit edildi. Literatürden farklı olarak toplumumuza özgü yeni bir varyasyon belirlenmedi. Toplumumuzda E23K, A190A ve I337V polimorfizmleri daha yaygın görülürken L267L ve L270V polimorfizmlerinin görülme sıklıkları oldukça düşüktü (Tablo 3). Bu nedenle L267L ve L270V polimorfizmleri istatistiki değerlendirmeye alınmadı. Additif, dominant ve resesif modeller kurularak yapılan ilişki analizlerinde E23K, A190A ve I337V polimorfizmlerinin GDM ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (p>0.05). Ayrıca genotiplerin fenotipler üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmedi (p>0.05). Analiz edilen SNP'lerin genotip dağılımları Hardy-Weinberg eşitliği bakımından, GDM ve kontrol gruplarında dengede idi (p>0.05).

Tartışma

Yirmibirinci yüzyılın en zorlu halk sağlığı sorunlarından biri olan T2DM, kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu çok farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilen kompleks bir metabolik hastalıktır. Kentleşmeyle birlikte yaşam tarzındaki değişiklikler, hazır gıdaların tüketiminin artması, fiziksel aktivitedeki azalma ve bunların sonucu olarak gelişen obezite ve diğer çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkışının altında yatan önemli etkenlerdir. Bununla birlikte ailesel kümelenmelerin olması ve ikiz çalışmaları genetik faktörlerin de hastalığın gelişiminde yer aldığını göstermektedir (22, 23). Ancak insülin salınımında ve aktivitesinde iş gören yollardaki genlerin ve bunları kontrol eden mekanizmaların çeşitliliği hastalığın genetik mimarisini anlaşılabilir kılmakta ve çok sayıda gen veya genetik değişiklik hastalığın gelişiminde paya sahip olduğu için hastalığın ortaya çıkışı, gelişimi ve tedavisi de karmaşık bir hal almaktadır.

Tablo 1: KCNJ11 genininin kodlanan bölgesine uygun tasarlanan primer dizileri

Primer dizisi (5' →3') (İ: İleri / G: Geri)	Ürün büyüklüğü (baz çifti)	Erime sıcaklığı °C
İ: AGGAATACGTGCTGA- CACGCCT		
G: ACCATGGCTCAGGACAGG- GAATCT	1153	66.5

Tablo 2: Hasta ve kontrol bireylerin klinik ve biyokimyasal özellikleri

Değişken	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş*	30.86±5.28	28.80±5.27	0.041
BKİ (kg/m ²)*	27.94±4.78	25.82±3.77	0.015
Açlık glukoz (mg/dL)***	89.5 (72-270)	77 (59-102)	0.000
Açlık insülin (µU/mL)**	8.79 (7.64-10.12)	6.05 (4.96-7.38)	0.003
HOMA-IR**	1.99(1.69-2.34)	1.17(0.94-1.44)	0.000

*Ortalama ± SD

**Geri dönüştürülmüş ortalama ve %95 CI

***Medyan (Minimum- Maksimum)

Geatasyonel Diabetes Mellitus ise T2DM gibi poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olup gebelik döneminde ortaya çıkan bir diyabet çeşididir. GDM'nin genetik zemini- ne yönelik çalışmalar diyabetin diğer formlarına kıyasla çok daha geç başlamıştır. Ancak tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve T2DM'nin genetik temeliyle ilgili önemli ge-

lişmelerin olması GDM için de yol gösterici olmuştur. Gebe bireylerde daha sonraki hayatlarında T2DM gelişimine yatkınlığın olması, ya da T2DM aile öyküsü olan bireylerde GDM gelişme riskinin daha yüksek olması GDM ile T2DM'nin patogenezinin ortak olabileceğini destekler yöndedir. Yapılan çalışmalar T2DM'nin gelişiminde rol oynayan genler ve varyantların, GDM gelişiminde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin salınım mekanizmasının anlaşılması ve KATP kanalının bu mekanizmada merkezi fonksiyona sahip olması nedeni ile KATP kanalı insülin salınım bozukluklarında temel etkenlerden biri olabileceği düşüncesiyle dikkatleri üzerine çekmiştir. KATP kanalının iç kısmını, poru oluşturan Kir6.2 (içe doğru rektifiye eden) proteini ve kanalın dış kısmını ise poru çevreleyen SUR1 (sülfonil üre reseptör 1) proteini oluşturur. Kir6.2 ve SUR1 proteinleri kromozom 11'in p15.1 bölgesine lokalize olan sırasıyla KCNJ11 ve ABCC8 genleri tarafından kodlanırlar. ABCC8 geni ile 4.5 kilobazlık bir mesafeye komşu olan KCNJ11 geni küçük bir gen olup diğer rektifiye edici protein kodlayan genlerde olduğu gibi intron içermez ve tek bir okuma çerçevesine sahiptir (24).

Özellikle son yıllarda KCNJ11 genindeki E23K polimorfizminin T2DM gelişimiyle ilişkisinin çok sayıda popülasyon temelli çalışmada (11-16) gösterilmesi, sonrasında GWA çalışmaları (17-20) ile bu ilişkinin desteklenmesi ve polimorfizmin kanalın iş görmesini yavaşlatmak suretiyle insülin salınımını azalttığına fonksiyonel çalışmalarla (25, 26) ortaya konması da KATP kanalının önemini göstermektedir. Bununla birlikte KATP kanalı T2DM tedavi-

Tablo 3: Çalışma gruplarındaki SNP'lerin genotip dağılımları ve ilişki analizleri

SNP	Aminoasit (tek harf)	Aminoasit (üç harf)	Genotip	Gestasyonel diyabet n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
rs5219	E23K	Glu23Lys	G/G	30 (40.5)	21 (42.85)	0,83
			G/A	39 (52.75)	21 (42.85)	
			A/A	5 (6.75)	7 (14.3)	
			C/C	39 (52.7)	35 (71.42)	
rs5218	A190A	Ala190Ala	C/T	28 (37.84)	12 (24.49)	0,12
			T/T	7 (9.46)	2 (4.09)	
			G/G	28 (37.84)	20 (40.82)	
			C/C	74 (100)	48 (97,96)	
rs5215	I337V	Ile337Val	G/A	37 (50)	22 (44.90)	0,99
			A/A	9 (12.16)	7 (14.28)	
			C/C	74 (100)	48 (97,96)	
			C/C	74 (100)	48 (97,96)	
rs5216**	L267L	Leu267Leu	C/G	*	1 (2,04)	**
			G/G	*	*	
			C/C	70 (97.22)	46 (93.88)	
			C/C	70 (97.22)	46 (93.88)	
rs1800467**	L270V	Leu270Val	C/G	2 (2.77)	1 (2,04)	**
			G/G	*	2 (4,08)	
			C/C	70 (97.22)	46 (93.88)	
			C/C	70 (97.22)	46 (93.88)	

* Çalışma grubunda bu genotipe sahip birey yoktu.

** Bu polimorfizmler görülme sıklıklarının çok düşük olması nedeniyle istatistiki değerlendirmeye alınmadı.

sinde kullanılan sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçların hedefi olarak da klinik öneme sahiptir.

Liu ve ark (27) yaptıkları çalışmada E23K polimorfizminin insülin salınım yolunu etkilediğini ve buradaki K allelinin, ATP-bağlayıcı bölgenin yükünü değiştirerek KATP kanalının ATP duyarlılığını azalttığını, dolayısıyla kanalın aşırı aktivitesinin insülin salınımının baskılanmasına sebep olduğunu bildirmişlerdir. İnsülin salgılanması üzerindeki bu etkinin EK genotipi taşıyanlar ile karşılaştırıldığında KK genotipi taşıyanlarda daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (27).

Yapılan bazı çalışmalarda KCNJ11 genindeki I337V polimorfizmi ile T2DM arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilirken (27-29), A190A polimorfizminin T2DM gelişimi üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (30).

Gonen ve ark (31)'nin Türk popülasyonunda yaptıkları çalışmada E23K değişiminin insülin salınımını azaltmak suretiyle T2DM üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada I337V polimorfizmi ile T2DM arasında zayıf bir ilişki olduğu, A190A'nın ise hastalık üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (p=0.07) (31).

Son yıllarda farklı popülasyonlarda KCNJ11 genindeki polimorfizmlerin GDM ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar da rapor edilmiştir (32-34). Shaat ve ark (32)'nin gestasyonel diyabetli İskandinav kadınları ile yaptıkları çalışmada E23K polimorfizminin GDM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (p=0.05). Elde ettikleri bu sonucun gestasyonel diyabette beta hücre fonksiyon bozukluğunun hakim rolü ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir.

İçerisinde KCNJ11'in de bulunduğu 10 genden 12 SNP'nin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, E23K polimorfizminin K allelinin artan GDM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p=0.002) (35).

Yunan popülasyonunda yapılan bir çalışmada, E23K polimorfizminin GDM'ye yakınlıkla veya ilgili metabolik özellikleriyle ilişkili olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (36). Ayrıca Cho ve ark (37)'nin Kore popülasyonunda ve Ekelund ve ark (38)'nin Danimarka popülasyonunda yaptıkları çalışmalarında E23K polimorfizmi ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda, T2DM'ye geçiş sürecinin önemli belirleyicisi olan GDM'nin ortaya çıkmasında genetik yakınlık oluşturabileceği düşünülen KCNJ11 geninin tamamı, 74 gestasyonel diyabetli gebe ve 49 sağlıklı gebe bireyde taranmış olup, bu gende yaygın SNP'lerden 5 tanesi gözlenmiştir. Bunlardan L267L ve L270V polimorfizmlerinin görülme sıklığı düşük olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. E23K, A190A ve I337V polimorfizmlerinin ise gestasyonel diabetes mellitusla anlamlı bir

ilişkisi saptanmamıştır (p>0.05).

KCNJ11 geninin kodladığı Kir6.2 proteini ve onun KATP kanalındaki yapısı ve biyolojik önemi düşünüldüğünde, çalışmamızda KCNJ11 geninin GDM ile ilişkili çıkmasının popülasyon büyüklüğünün sınırlayıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Daha geniş bir popülasyonda yapılacak replikatif çalışmalar ile sonucun tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca T2DM gibi GDM de multifaktöriyel kompleks bir hastalık olup ortaya çıkmasında tek bir gen/varyanttan ziyade çok sayıda gen/varyant rol oynamakta ve bunlar birbiriyle ve çevreyle etkileşerek hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle toplumumuzda diğer aday genlerin, özellikle TCF7L2, adiponektin, PPARG, SLC30A8 gibi, GDM'li bireylerde çalışılarak birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Ayrıca epigenetik faktörlerin hastalık üzerindeki etkileri ile gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin analiz edilebileceği yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalar adeta salgın bir hastalık gibi hızla artan diyabet ve obezite gibi kompleks hastalıkların tanısında ve tedavisinde yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda GDM gibi hem gebe bireyin ilerleyen yıllarda T2DM olması hem de bebeğin bazı problemlerle dünyaya gelmesi ya da daha sonra gelişebilecek bazı hastalıklara yatkın olması durumlarının önüne geçilebilmesi veya tedbir alınabilmesi oldukça önem arz etmektedir. Bu nedenlerle önemli birer metabolik hastalık olan T2DM ve GDM'nin ileride gerçekleştirilecek genetik risk tahmini ya da genetik tarama testleri gibi yöntemlerin geliştirilmesinde popülasyon temelli yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bu çalışma ile ülkemizde ilk kez GDM'nin genetik zeminine yönelik olarak KCNJ11 geninin etkisi araştırılmış ve daha sonra yapılacak çalışmalar için bir temel oluşturulmuştur.

Teşekkür

Çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13202015 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-72.
2. Azal Ö. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Etiyopatogenezi. İçinde: Kutlu M, ed. Gestasyonel Diabetes Mellitus Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2010;3:6-13.
3. Sönmez A, Kutlu M. Gestasyonel diyabet güncel tarama ve tanı yöntemleri. İçinde: Kutlu M, ed. Gestasyonel Diabetes Mellitus Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2010;3:1-5.
4. Ahmad A, Vora JP. Management of diabetes during labour. In: Krentz AJ, ed. *Emergencies In Diabetes*. John Wiley & Sons Ltd, 2004;157-63.

5. Canbaz B, Dinççağ N. Diyabetli gebede perinatal sonlanımlar, fetal ve maternal komplikasyonlar, doğumun yönetimi. İçinde: Kutlu M, ed. Gestasyonel Diabetes Mellitus Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2010;3:31-40.
6. Dinççağ N. Gebelik ve diyabet. Diyabet Bilim Derg 2008;6:208-17.
7. Zimmet P, Shaw J. A global problem: Diabetes. In: Kahn R et al, eds. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Boston Philadelphia, 2005; 525-9.
8. Powes AC. Diabetes Mellitus. In: Longo DL et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012;2968-3003.
9. Kwak SH, Kim HS, Choi SH, et al. Subsequent pregnancy after gestational diabetes mellitus: frequency and risk factors for recurrence in Korean women. Diabetes Care 2008;31:1867-71.
10. Schäfer SA, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. Diabetes Res Clin Pract 2011;93:9-24.
11. 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.
12. 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.
13. Barroso I, Luan J, Middelberg RP, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action. Plos Biol 2003;1:E20.
14. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. New Eng J Med 2004;350:1838-49. Note: Erratum: New Eng J Med 2004;351:1470.
15. Hansen SK, Nielsen E-M D, Ek J, et al. Analysis of separate and combined effects of common variation in KCNJ11 and PPARG on risk of type 2 diabetes. J Clin Endocr Metab 2005;90:3629-37.
16. 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.
17. 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.
18. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. 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.
19. 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.
20. Qiu L, Na R, Xu R, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. Plos One 2014;9:e93961.
21. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998;21:5-8.
22. Gloyn AL, McCarthy MI. The genetics of type 2 diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:293-308.
23. Weires MB, Tausch B, Haug PJ, et al. Familiality of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115:634-40.
24. Inagaki N, Gono T, Clement JP. Reconstitution of IKATP: An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor Science 1995;270:1166-70.
25. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic β -cell ATP-sensitive K(+) channels. Diabetes 2002;51:875-9.
26. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:573-7.
27. Liu Z, Zhang YW, Feng QP, et al. [Association analysis of 30 type 2 diabetes candidate genes in Chinese Han population]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2006;28:124-8.
28. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, et al. SNPs in the KCNJ11-A-BCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. J Hum Genet 2007;52:781-93.
29. Chavali S, Mahajan A, Tabassum R, et al. Association of variants in genes involved in pancreatic beta-cell development and function with type 2 diabetes in North Indians. J Hum Genet 2011;56:695-700.
30. Koo BK, Cho YM, Park BL, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. Diabet Med 2007;24:178-86.
31. Gonen MS, Arikoglu H, Erkoç Kaya D, et al. Effects of single nucleotide polymorphisms in K(ATP) channel genes on type 2 diabetes in a Turkish population. Arch Med Res 2012;43:317-23.
32. Shaat N, Ekelund M, Lernmark A, et al. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2005;48:2544-51.
33. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:145-50.
34. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-Analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. Plos One 2012;7:1-7.
35. Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Hum Reprod Update 2013;19:376-90.
36. Pappa KI, Gazouli M, Economou K, et al. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population. Gynecol Endocrinol 2011;27:267-72.
37. Cho YM, Kim TH, Lim S, et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population. Diabetologia 2009;52:253-61.
38. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, et al. Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2012;97:394-8.